



UNIVERSITAS PERTAHANAN RI

**POTENSI KRATOM (*Mitragyna speciosa*) UNTUK
MENGATASI EFEK SAMPING PENGGUNAAN TRAMADOL
KRONIS DEMI MENDUKUNG KETAHANAN NASIONAL**

MUHAMAD AZHAR 320200201012

Skripsi yang Ditulis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan dalam
Mendapatkan Gelar Sarjana

**FAKULTAS FARMASI MILITER
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI**

BOGOR, 2024

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : Muhamad Azhar
NIM : 320200201012
Program Studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Judul Skripsi : Potensi Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Mengatasi Efek Samping Penggunaan Tramadol Kronis Demi Mendukung Ketahanan Nasional

Dosen Pembimbing 2,



Dr. apt. Bantari W.K. Wardhani, M.Biomed
NIDN. 4719128501

Tanggal: 11 Juli 2024

Dosen Pembimbing 1,



Dr. apt. Yuli Subiakto, M.Si
Marsma TNI (Purn) NIDN. 4730066401

Tanggal: 9 Juli 2024

Mengetahui,

Kepala Program Studi
Sarjana Farmasi,



apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han.
Letnan Kolonel Kes
NRP. 527126

Tanggal: 15 Juli 2024

Dekan
Fakultas Farmasi Militer,

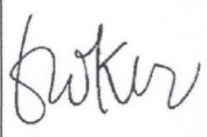
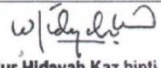
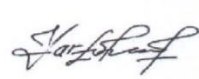


Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, MS
Pembina Utama IV/e
NIP. 196409121990032003

Tanggal: 15 Juli 2024

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Nama : Muhamad Azhar
 NIM : 320200201012
 Program studi : Sarjana Farmasi
 Fakultas : Farmasi Militer
 Judul Skripsi : Potensi Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Mengatasi Efek Samping Penggunaan Tramadol Kronis Demi Mendukung Ketahanan Nasional

No.	Nama Dosen	Tanda Tangan	Tanggal
1.	Dosen Pembimbing 1: Dr. apt. Yuli Subiakto, M.Si. Marsma TNI (Purn) NIDN 4730066401		9/7 2024
2.	Dosen Pembimbing 2: Dr. apt. Bantari W.K. Wardhani, M.Biomed. NIDN 4719128501		11/7 2024
3.	Ketua Sidang Skripsi: Okta Nursanti, S.Farm., M.S.Farm. Penda Tk I III/b NIP 199010032022032001		10 Juli 2024
4.	Dosen Penguji 2: Nur Hidayah Kaz Abdul Aziz, M.Pharm, Ph.D.	 Dr. Nur Hidayah Kaz binti Abdul Aziz Senior Lecturer School of Pharmaceutical Sciences	10/7 2024
5.	Dosen Penguji 3: apt. Martohap P. Lumban, M.Sc. Mayor Ckm NRP. 11030006730277	 Universiti Sains Malaysia 11800, Penang Malaysia	9/7 2024

PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini, Saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya atau bagian karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan jenjang apapun di suatu Perguruan Tinggi; dan sepanjang sepengetahuan Saya juga tidak terdapat istilah, frasa, kalimat, paragraf, subbab atau bab dari karya yang pernah ditulis atau diterbitkan; kecuali yang secara tertulis diajukan dalam naskah ini dan disebutkan dalam Daftar Referensi.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa terdapat plagiat dalam skripsi ini, Saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan/undang-undang yang berlaku.

Bogor, Juli 2024

 
Muhamad Azhar

KATA PENGANTAR

Puji syukur peneliti panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulisan skripsi dengan judul: “Potensi Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Mengatasi Efek Samping Penggunaan Tramadol Kronis Demi Mendukung Ketahanan Nasional” dapat diselesaikan.

Penyusunan skripsi ini ditujukan sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan RI.

Penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Untuk itu, pada kesempatan ini Kadet Mahasiswa mengucapkan terima kasih kepada:

1. Letnan Jenderal TNI Jonni Mahroza, Ph.D, selaku Rektor Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
2. Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, MS, selaku Dekan Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
3. Laksma TNI Dr. apt. Widyati, M.Clin.Pharm, selaku Wakil Dekan 1 Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
4. Kolonel Kes Drs. apt. Nur Abdul Goni, M.Si, selaku Wakil Dekan 2 Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
5. Letnan Kolonel Kes apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han, selaku Kepala Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
6. Marsma TNI (Purn) Dr. apt. Yuli Subiakto, M.Si dan Dr. apt. Bantari Wisynu Kusuma Wardhani, M.Biomed, selaku Dosen Pembimbing yang telah memberi masukan, saran, motivasi, dukungan, semangat selama dilakukannya penelitian.

7. Okta Nursanti, S.Farm., M.S.Farm, Nur Hidayah Kaz binti Abdul Aziz, M.Pharm, PhD dan Mayor Ckm apt. Martohap P. Lumban, M.Sc, selaku Dosen Penguji yang telah memberi saran, kritik, dan masukannya.
8. Dosen, laboran, dan tenaga kependidikan Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia, yang memberi semangat dan dukungan.
9. Keluarga dan sanak saudara, terutama orang tua yang telah memberi motivasi, dukungan, dan semangat, serta kata-kata mutiara yang disampaikan.
10. Seluruh Rekan-rekan Kadet Mahasiswa Prodi Sarjana Farmasi *Cohort-1*, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia.
11. Keluarga asuh RHZE dan Keluarga asuh Madri yang telah memberi semangat dan dukungan.
12. Seluruh Rekan-rekan Penelitian di Bidang Farmakologi dan Toksikologi, yang saling memberi dukungan dan motivasi.
13. Adik-adik Prodi Sarjana Farmasi *Cohort-2*, *Cohort-3*, dan *Cohort-4*, terutama adik-adik penelitian di bidang Farmakologi dan Toksikologi, yang turut berperan dalam jalannya penelitian.

Semoga Tuhan yang Maha Esa membalas dengan berkah atas semua bantuan yang diberikan oleh berbagai pihak. Saya sadar bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan, oleh karena itu, Saya dengan rendah hati meminta kritik dan saran yang membangun untuk meningkatkan kualitasnya. Akhirnya, harapan Saya adalah agar skripsi ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pertahanan dan memberi manfaat bagi semua pihak terkait dalam mendukung ketahanan kesehatan nasional.

Bogor, Juli 2024

Muhamad Azhar

ABSTRAK

POTENSI KRATOM (*Mitragyna speciosa*) UNTUK MENGATASI EFEK SAMPING PENGGUNAAN TRAMADOL KRONIS DEMI MENDUKUNG KETAHANAN NASIONAL

Opioid, salah satunya tramadol, menunjukkan peningkatan penyalahgunaan sebesar 1,95% pada tahun 2021 di Indonesia. Penyalahgunaan tramadol dilaporkan terjadi di masyarakat, seperti Kota Bima dan Kota Karawang. Penggunaan tramadol jangka panjang meningkatkan risiko efek samping yang belum bisa diatasi, terlebih pada kondisi ketergantungan. Kratom (*Mitragyna speciosa*), agonis reseptor μ *Opioid*, memiliki potensi digunakan sebagai terapi efek samping kronis, melalui mekanisme substitusi reseptor. Namun penelitian terkait hal tersebut belum ada. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi dan mekanisme kratom untuk mengatasi efek samping penggunaan tramadol kronis pada studi *in vivo* demi mendukung ketahanan nasional. Penelitian ini menggunakan tikus *Sprague-Dawley* jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok, yakni (1) Normal; (2) *Aquadest*-Kratom (AQ-KRA); (3) Tramadol-*Aquadest* (TRA-AQ); (4) Tramadol-Klonidin (TRA-CLO); (5) Tramadol-Kratom (TRA-KRA); dan (6) Kratom-*Aquadest* (KRA-AQ). Hewan uji dilakukan penimbangan bobot badan dan asupan makanan, diuji perubahan fungsi kognitif melalui perubahan waktu tempuh dalam labirin, dan diuji ekspresi relatif mRNA BDNF dan TrkB dengan metode RT-qPCR. Pemberian oral kratom (40 mg/kgBB) dapat meningkatkan bobot badan dan asupan makanan pada kelompok TRA-KRA yaitu $25,8 \pm 6,95$ g seiring dengan kelompok TRA-CLO yaitu $18,6 \pm 6$ g. Waktu tempuh dalam labirin pada kelompok TRA-KRA mengalami penurunan sekitar $-309,4 \pm 94,8$ detik, seiring dengan kelompok TRA-CLO sekitar $-365,6 \pm 205,27$. Namun, ekspresi relatif mRNA BDNF dan TrkB kelompok TRA-KRA ($1,27 \pm 0,63$) tidak setinggi kelompok KRA-CLO ($3,039 \pm 0,37$). Hasil penelitian ini menunjukkan potensi Kratom untuk mengatasi efek samping penggunaan tramadol kronis berdasarkan peningkatan signifikan (p value $< 0,05$) pada bobot badan, asupan makanan, dan fungsi kognitif melalui modulasi ekspresi relatif mRNA BDNF dan TrkB.

Kata Kunci: Tramadol, Kratom, Efek Samping Kronis, Fungsi Kognitif.

ABSTRACT

THE POTENTIAL OF KRATOM (*Mitragyna speciosa*) TO OVERCOME THE SIDE EFFECTS OF CHRONIC TRAMADOL USE TO SUPPORT NATIONAL RESILIENCE

Opioids, one of which is tramadol, showed an increase in abuse of 1.95% in 2021 in Indonesia. Reports indicate that tramadol abuse occurred in communities such as Bima City and Karawang City. The long-term use of tramadol leads to an increased risk of chronic tramadol side effects, which have yet to be overcome, especially in cases of dependency. Kratom (*Mitragyna speciosa*), a μ -opioid receptor agonist, has potential as a therapy for chronic side effects through receptor substitution mechanisms. However, there is no research related to this. Therefore, this research aims to determine the potential and mechanism of kratom to overcome the side effects of chronic tramadol use in *in vivo* studies to support national resilience. This research used male *Sprague-Dawley* rats which were divided into 6 groups, namely (1) Normal; (2) Aquadest-Kratom (AQ-KRA); (3) Tramadol-Aquadest (TRA-AQ); (4) Tramadol-Clonidine (TRA-CLO); (5) Tramadol-Kratom (TRA-KRA); and (6) Kratom-Aquadest (KRA-AQ). Rats were measured for body weight and food intake, assessed for changes in cognitive function through maze traversal time, and examined for relative mRNA expression of BDNF and TrkB using RT-qPCR method. Oral administration of kratom (40 mg/kg body weight) increased body weight and food intake in the TRA-KRA group (25.8 ± 6.95 g), comparable to the TRA-CLO group (18.6 ± 6.9 g). The maze traversal time in the TRA-KRA group decreased by -309.4 ± 94.8 sec, similar to the TRA-CLO group, which decreased by -365.6 ± 205.27 sec. However, the relative mRNA expression of BDNF and TrkB in the TRA-KRA group (1.27 ± 0.63) was not as high as in the KRA-CLO group (3.039 ± 0.37). The results of this study show the potential of Kratom to overcome the side effects of chronic tramadol use based on significant improvements (p -value < 0.05) in body weight, food intake, and cognitive function through modulating the relative expression of BDNF and TrkB mRNA.

Keywords: Tramadol, Kratom, Chronic Side Effects, Cognitive Function.

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR BAGAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Landasan Teori	5
2.1.1. Tumbuhan Kratom (<i>Mitragyna speciosa</i>)	5
2.1.2. Obat <i>Opioid</i>	10
2.1.3. Tramadol	12
2.1.4. Ketergantungan Tramadol	18
2.1.5. Terapi Ketergantungan Tramadol	19
2.2. Hasil Penelitian Terdahulu.....	23
2.3. Kerangka Berpikir	28
2.4. Hipotesis	29
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	30
3.1. Metode dan Desain Penelitian.....	30
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
3.3. Alat dan Bahan.....	31

3.3.1. Alat	31
3.3.2. Bahan	31
3.4. Variabel dan Definisi Operasional	32
3.4.1. Variabel Penelitian	32
3.4.2. Definisi Operasional	32
3.5. Sampel Uji	34
3.5.1. Hewan Uji	34
3.5.2. Bahan Uji	34
3.6. Diagram Alir Penelitian	35
3.7. Prosedur Penelitian	36
3.7.1. Penentuan Distribusi Ukuran Partikel Simplisia Kratom ...	36
3.7.2. Pembuatan Teh Kratom	36
3.7.3. Pemantauan Komponen Teh Kratom dengan KLT	37
3.7.4. Penapisan Fitokimia	37
3.7.5. Uji <i>In vivo</i>	38
3.7.6. Pengukuran Bobot Badan dan Asupan Makanan	39
3.7.7. Uji Perubahan Kognitif (Labirin)	39
3.7.8. Pengorbanan Hewan Uji	40
3.7.9. <i>Real Time - quantitative Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR)</i> mRNA BDNF dan TrkB	40
3.8. Metode Analisis	46
3.8.1. Uji Normalitas	46
3.8.2. Uji Homogenitas Varian	46
3.8.3. Uji ANOVA <i>one-way</i>	47
3.8.4. Uji Alternatif <i>Kruskal-Walis</i>	47
3.8.5. Uji Lanjutan <i>Fischer's Post Hoc</i>	47
3.8.6. Uji Lanjutan Alternatif <i>Dunn's Multiple Comparison</i>	48
3.8.7. <i>Paired T-Test</i>	48
3.8.8. Uji Alternatif <i>Wilcoxon</i>	48

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	49
4.1. Hasil Penelitian	49
4.1.1. Distribusi Ukuran Partikel.....	49
4.1.2. Pembuatan Teh Kratom.....	50
4.1.3. Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Teh Kratom	50
4.1.4. Penapisan Fitokimia	51
4.1.5. Bobot Badan dan Asupan Makanan Hewan Uji	54
4.1.6. Perubahan Kognitif Hewan Uji	58
4.1.7. Ekspresi Relatif mRNA BDNF dan TrkB	59
4.2. Pembahasan	61
4.2.1. Distribusi Ukuran Partikel.....	61
4.2.2. Pembuatan Teh Kratom.....	61
4.2.3. Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Teh Kratom.....	62
4.2.4. Penapisan Fitokimia	63
4.2.5. Bobot Badan dan Asupan Makanan Hewan Uji	65
4.2.6. Perubahan Kognitif Hewan Uji	68
4.2.7. Ekspresi Relatif mRNA BDNF dan TrkB	71
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	75
5.1. Kesimpulan	75
5.2. Saran	75
DAFTAR PUSTAKA.....	76
LAMPIRAN	92

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tumbuhan Kratom yang Tumbuh di Kalimantan.....	5
Gambar 2.2 Struktur Kimia Tramadol.....	12
Gambar 2.3 Mekanisme Kerja Obat Tramadol pada Sistem Saraf Pusat	14
Gambar 4.1 Distribusi Ukuran Partikel Simplisia Kratom.....	49
Gambar 4.2 Hasil KLT Teh Kratom	51
Gambar 4.3 Bobot Badan Hewan Uji	55
Gambar 4.4 Perubahan Bobot Badan Hewan Uji	56
Gambar 4.5 Indeks Bobot Organ	56
Gambar 4.6 Jumlah Asupan Makanan Hewan Uji.....	57
Gambar 4.7 Perubahan Waktu Tempuh Setelah Intervensi	59
Gambar 4.8 Ekspresi Relatif mRNA BDNF dan TrkB.....	60



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Obat <i>Opioid</i> Berdasarkan Target Reseptor	11
Tabel 2.2 Toksisitas Tramadol.	17
Tabel 2.3 Obat Substitusi Ketergantungan Obat <i>Opioid</i>	22
Tabel 2.4 Hasil Penelitian Terdahulu	23
Tabel 3.1 Jadwal Penelitian.....	30
Tabel 3.2 Kelompok Uji <i>In vivo</i>	38
Tabel 3.3 Komponen Reaksi 1	42
Tabel 3.4 Komponen Master Mix Sintesis cDNA	43
Tabel 3.5 Komposisi Reagen qPCR	44
Tabel 3.6 Primer Gen	45
Tabel 3.7 Kondisi PCR	45
Tabel 4.2 Hasil Uji Flavonoid	52
Tabel 4.3 Hasil Uji Alkaloid	53
Tabel 4.4 Hasil Uji Steroid	54

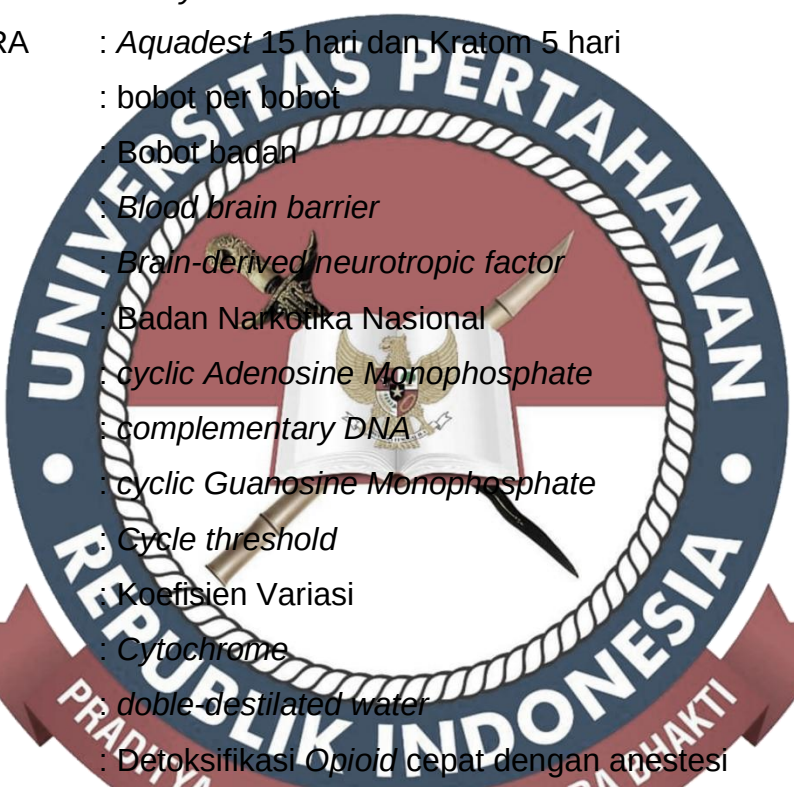


DAFTAR BAGAN

Bagan 2.1 Kerangka Berpikir	28
Bagan 3.1 Diagram Alur Penelitian	35



DAFTAR SINGKATAN



The logo of Universitas Pertahanan Republik Indonesia is a circular emblem. It features a blue outer ring with the text 'UNIVERSITAS PERTAHANAN' at the top and 'REPUBLIK INDONESIA' at the bottom. Inside the ring is a red field with a white book and a quill pen. A red banner at the bottom of the emblem contains the motto 'PRATIYA - VIRATAMA - NAGARA BHAKTI'.

$\Delta H15-H0$	: Selisih parameter pada hari ke-15 dan hari ke-0
$\Delta H22-H18$	: Selisih parameter pada hari ke-22 dan hari ke-18
5-H2A	: Serotonin
AMPA	: <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
AQ-KRA	: Aquadest 15 hari dan Kratom 5 hari
b/b	: bobot per bobot
BB	: Bobot badan
BBB	: <i>Blood brain barrier</i>
BDNF	: <i>Brain-derived neurotropic factor</i>
BNN	: Badan Narkotika Nasional
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
cDNA	: <i>complementary DNA</i>
cGMP	: <i>cyclic Guanosine Monophosphate</i>
Ct	: <i>Cycle threshold</i>
CV	: Koefisien Variasi
CYP	: <i>Cytochrome</i>
ddH ₂ O	: <i>double-distilled water</i>
DOCA	: Detoksifikasi Opioid cepat dengan anestesi
GABA	: <i>Gamma Amino Butyric Acid</i>
GAE/g	: <i>Gallic Acid Equivalent per gram</i>
gDNA	: <i>genomic Deoxyribose Nucleic Acid</i>
GI	: Gastrointestinal
HDL	: <i>High-density Lipoprotein</i>
HPA	: Hipotalamus-Pituitari-Adrenal
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
KLT	: Kromatografi lapis tipis
KRA-AQ	: Kratom 15 hari dan Aquadest 5 hari



The logo of Universitas Pertahanan Republik Indonesia is a circular emblem. It features a blue outer ring with the text 'UNIVERSITAS PERTAHANAN' at the top and 'REPUBLIK INDONESIA' at the bottom. Inside the ring is a red field with a white book, a quill pen, and a Garuda Pancasila. A red banner at the bottom of the emblem contains the motto 'PRADITYA - WIRATAMA - NAGARA BHAKTI'.

LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
MOR	: <i>μ-Opioid Receptor</i>
mRNA	: <i>messenger Ribonucleic Acid</i>
NFW	: <i>Nuclease-Free Water</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>
NTC	: <i>No Target Control</i>
OST	: <i>Opioid Substitution Treatment</i>
PTSD	: <i>Post-Traumatic Stress Disorder</i>
Rf	: <i>Retention factor</i>
RT	: <i>Reverse Transcription</i>
RT-qPCR	: <i>Real Time - quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
SEM	: <i>Standard Error Mean</i>
SSP	: <i>Sistem saraf pusat</i>
TRA-AQ	: <i>Tramadol 15 hari dan Aquadest 5 hari</i>
TRA-CLO	: <i>Tramadol 15 hari dan Klonidin 5 hari</i>
TRA-KRA	: <i>Tramadol 15 hari dan Kratom 5 hari</i>
TrkB	: <i>Tyrosine receptor kinase B</i>

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Pertahanan Republik Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Muhamad Azhar
NIM : 320200201012
Program Studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Jenis Karya : Skripsi

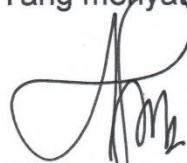
demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pertahanan Republik Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Potensi Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Mengatasi Efek Samping Penggunaan Tramadol Kronis Demi Mendukung Ketahanan Nasional

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Pertahanan Republik Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Bogor
Pada tanggal : 12 Juli 2024
Yang menyatakan



Muhamad Azhar
NIM. 320200201012