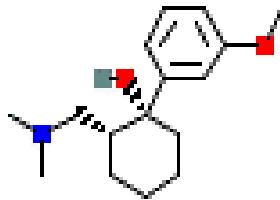


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Landasan Teori

2.1.1. Tramadol



Gambar 2.1 Struktur Tramadol

Sumber: (Dionisio et al., 2018)

Tramadol (**Gambar 2.1**) memiliki rumus kimia $C_{16}H_{25}NO_2$ atau 2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol] adalah obat penghilang rasa sakit opioid buatan yang bertindak pada sistem saraf pusat dan SNRI (*Serotonin Norepinefrin Reuptake Inhibitor*) yang secara struktural terkait dengan kodein dan morfin. Tramadol berbeda dari obat opioid lain karena ia tidak hanya bertindak sebagai agonis μ -opioid, tetapi juga akan mempengaruhi monoamina dengan memodulasi efek neurotransmitter (Dionisio *et al.*, 2018).

Tramadol telah digunakan oleh 50 juta pasien sehingga sudah banyak informasi mengenai analgesik ini. Namun, banyak tanggapan yang berbeda dan laporan mengenai kesadaran intraoperatif, kejang, dan kemungkinan interaksi dengan obat lain. Tramadol digunakan untuk pengobatan nyeri sedang hingga berat (Nakhaee, Hoyte, *et al.*, 2021).

Nyeri adalah sensasi yang tidak diinginkan yang terjadi karena kerusakan jaringan. Sehingga menyebabkan ketidaknyamanan emosional dan psikologis (Subedi *et al.*, 2019). Nyeri terbagi menjadi dua salah satunya adalah nyeri kronik. Nyeri kronik adalah nyeri yang dapat terjadi selama tiga bulan bahkan lebih. Namun, penggunaan tramadol dibatasi karena memiliki efek samping. Dalam penggunaan jangka panjang pada pasien nyeri kronis dan nyeri kanker memberikan efek yang buruk berdasarkan beberapa penelitian menunjukkan bahwa opioid gagal memenuhi dalam penghilangan nyeri yang memadai, peningkatan kualitas hidup. Bahkan penggunaan opioid kronis dapat menyebabkan keadaan pro-nosiseptif yang menginduksi perubahan neuroplastik dimana meningkatkan hiperalgesia dan menyebabkan toleransi. Selain itu efek samping dalam penggunaan terapeutik adalah pusing, muntah, mual, somnolensia dan sembelit yang sering terjadi secara berurutan. Selain itu, keracunan dapat terjadi jika melakukan penyalahgunaan. Dalam hal ini efek samping yang dapat terjadi adalah apnea dan kematian jika digunakan bersamaan dengan benzodiazepin, barbiturat, dan/atau obat dengan efek serotonergik (Vazzana *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian yang dilakukan di hewan salah satunya adalah kuda melaporkan bahwa efek dari pemberian tramadol mengalami kegelisahan jangka pendek, tremor, takikardi dan kelakuan otot yang terjadi setelah pemberian. Jika diberikan pada masa kehamilan, tramadol termasuk obat kategori C (obat yang telah menyebabkan atau dapat dicurigai menyebabkan efek berbahaya ataupun sebaliknya). Namun, tidak ada bukti yang jelas mengenai kerusakan janin atau neonatal akibat penggunaan tramadol. Jika menggunakan tramadol secara kronis ada kemungkinan terjadi risiko sindrom penarikan neonatal dan obat ini memberikan efek analgesik

terbatas selama persalinan dan tidak menyebabkan kerusakan pada bayi normal (Vazzana *et al.*, 2015).

Efek samping lain yang mungkin terjadi adalah stres oksidatif, karena tramadol bisa meningkatkan produksi radikal bebas dan peroksidasi lipid serta mengurangi aktivitas enzim antioksidan dalam berbagai organ tubuh seperti hati (Shalaby *et al.*, 2020). Penelitian sebelumnya mengatakan bahwa pemberian metabolit beracun dalam tubuh dapat mengakibatkan penumpukan metabolit beracun dalam tubuh dengan penurunan dalam klirens tramadol sehingga dapat terjadi peningkatan toksisitas (Shalaby *et al.*, 2020).

2.1.2. Stres Oksidatif Akibat Penggunaan tramadol

Radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang umumnya diproduksi oleh sel, merupakan bagian dari proses metabolisme. Jika radikal bebas diproduksi melebihi batas normal maka akan terjadi stres oksidatif (Sinaga, 2016). Stres oksidatif mengacu pada ketidakseimbangan antara produksi dan akumulasi ROS dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) dalam sel dan jaringan, melebihi kapasitas sistem biologis tubuh untuk mendetoksifikasi dan menghilangkan produksi ROS dalam tubuh. Stres oksidatif dapat disebabkan oleh ROS, terutama Malondialdehyde (MDA), yang dapat merusak lipid, protein, dan asam nukleat sehingga dapat mengganggu fungsi fisiologis. Selain itu, keracunan obat dan efek samping berbagai terapi, seperti pengobatan kanker, juga dapat menyebabkan stres oksidatif yang dapat memperburuk kondisi medis yang ada (Dwiyanti, 2021).

Kapasitas antioksidan terutama bergantung pada kemampuan enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT) dan *glutathione peroksidase* (GPx) untuk melindungi sel dari kerusakan ROS. SOD adalah enzim antioksidan intraseluler kuat yang mengkatalisis konversi anion

superoksida, sejenis radikal bebas, menjadi dioksigen dan hidrogen peroksida. Malondialdehyde (MDA) adalah produk akhir dari peroksidasi lipid yang diinduksi ROS dan MDA mendorong reaksi pengikatan protein dan asam nukleat, yang dapat dianggap sebagai manifestasi utama dari stres oksidatif. Semakin tinggi kadar radikal maka akan semakin tinggi kadar MDA yang terbentuk (Dwiyanti, 2021).

Pada sebuah penelitian menjelaskan bahwa tramadol dapat menyebabkan poikilositosis serta perubahan histopatologi pada hati dan otak. Penelitian tersebut melaporkan bahwa paparan tramadol selama 28 hari memiliki efek merusak pada parameter stres oksidatif pada ikan Zebra *Danio Reiro*. Bahkan meningkatkan stres oksidatif (Ogili *et al.*, 2021). Tramadol menyebabkan regulasi tinggi peroksidase lipid, penanda peradangan dan apoptosis. Selain itu, konsumsi kronis tramadol menunjukkan gangguan histologis seperti peningkatan apoptosis di korteks otak tikus melalui pengembangan stres oksidatif (Nakhaee, Farrokhfall, *et al.*, 2021).

2.1.3. Kratom

Kratom, yang memiliki nama Latin *Mitragyna speciosa* Korth, adalah sebuah tumbuhan tropis yang termasuk dalam keluarga Rubiaceae dan berasal dari wilayah Asia Tenggara, termasuk negara-negara seperti Thailand, Indonesia, Malaysia, Myanmar, Filipina, dan Papua Nugini. Kratom juga tumbuh subur di Kalimantan. Berdasarkan *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA), kratom sering disalahgunakan dan termasuk jenis NPS (*New Psychoactive Substances*) yang paling banyak diperjualbelikan (Raini, 2017).

Taksonomi *Mitragyna speciosa* Korth sebagai berikut (BNN, 2020).



Gambar 2.2 Daun Kratom yang Tumbuh di Kalimantan Barat

“Sumber: diambil oleh peneliti”

Kerajaan : Plantae

Filum : Tracheophyta

Kelas : Magnoliopsida

Bangsa : Rubiales

Suku : Rubiaceae

Marga : *Mitragyna*

Jenis : *Mitragyna speciosa*

Kratom adalah tumbuhan yang memiliki tinggi mencapai 50 kaki atau sekitar 15 meter. Tumbuhan ini memiliki batang yang tegak dan bercabang, serta menghasilkan bunga berwarna kuning yang terkumpul dalam kelompok bundar. Daun kratom berwarna hijau gelap yang mengkilap, memiliki tekstur halus, berbentuk bulat telur yang meruncing di ujungnya (ovate-acuminate), dan tumbuh berlawanan dalam pola pertumbuhannya (Kurnianton, 2016).

Kratom sering digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengurangi gejala dari penyakit. Tanaman ini sering digunakan untuk menghilangkan rasa sakit, mencegah kelelahan, bahkan untuk menghentikan ketergantungan (Eastlack *et al.*, 2020). Jika kratom digunakan dalam jangka pendek, efek sampingnya meliputi mual, kesulitan buang air besar, gangguan tidur, masalah seksual, rasa gatal, dan berkeringat. Namun, jika digunakan dalam jangka waktu

yang lebih lama, dapat menyebabkan anoreksia, mulut kering, peningkatan buang air kecil, perubahan warna kulit, kerontokan rambut, ketergantungan, dan toleransi (Herman, 2021). Efek samping yang dapat muncul akibat penggunaan tanaman ini termasuk mual, keringat berlebihan, gemetar, kesulitan tidur, delusi, halusinasi, dan perasaan euforia yang pada dasarnya akan memperburuk kondisi mental seseorang, meningkatkan risiko munculnya gangguan mental, dan meningkatkan keinginan untuk bunuh diri (Maharani & Prasetyo, 2022).

Informasi tersebut menunjukkan bahwa kratom memiliki sifat yang mirip dengan narkoba. Tiga golongan narkoba berbeda, menurut klasifikasi yang diatur dalam Pasal 6 ayat 1 Undang-Undang No. 35 Tahun 2009 tentang Narkoba:

- a. Narkoba golongan I adalah jenis narkoba yang hanya boleh digunakan untuk tujuan penelitian ilmiah, tidak diperbolehkan untuk digunakan dalam pengobatan, dan memiliki potensi tinggi untuk menimbulkan ketergantungan.
- b. Narkoba golongan II adalah jenis narkoba yang memiliki manfaat dalam pengobatan, tetapi tidak diperbolehkan untuk digunakan dalam pengobatan.
- c. Narkoba golongan III adalah jenis obat yang bermanfaat dalam pengobatan, sering digunakan dalam terapi, dan dapat digunakan untuk penelitian ilmiah, tetapi memiliki risiko ketergantungan yang lebih rendah.

Komponen utama dari daun kratom adalah alkaloid indol. Kratom memiliki kandungan lebih dari 25 alkaloid sebagai berikut: speciociliatine, paynantheine, Speciogynine, dsb. Mitragynine (66.2%) dan 7-OH mitragynine (2.0%) sebagai zat aktif utama. Mitragynine dan 7-OH mitragynine memiliki aktivitas sebagai analgesik dan antinosiseptif dan 7-OH mitragynine memiliki aktivitas yang lebih poten. Senyawa ini juga menghasilkan keadaan

ketergantungan fisik, gejala putus obat opioid (Prozialeck *et al.*, 2012). Mitragynine dapat menunjukkan penurunan aktifitas lokomotor secara signifikan pada tikus sedangkan 7-OH mitragynine dapat menghambat pelepasan neurotransmitter pada ujung saraf. Jika kratom dikonsumsi dalam jumlah kecil, yaitu antara 2 hingga 10 gram, maka akan menghasilkan efek stimulan. Namun, jika dosisnya ditingkatkan, akan menghasilkan efek serupa dengan opium, yaitu memberikan rasa tenang dan perasaan euforia.

2.1.4. Pembuatan Model Hewan Coba

Penggunaan hewan coba dibutuhkan dalam penelitian *in vivo* hewan yang bisa digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau sering disebut dengan *Norway Rat* biasanya sering digunakan dalam penelitian. Galur yang digunakan untuk penelitian penggunaan tramadol secara kronis adalah *Spargue Dawley*. Tikus ini digunakan karena dalam perkembangannya hewan coba ini lebih tenang dan mudah dalam penanganan.

Penggunaan model hewan coba diperlukan dalam menguji suatu efek obat. Model hewan coba digunakan untuk merepresentasikan gangguan fisiologis sesuai tujuan intervensi yang diberikan. Hewan yang sering digunakan sebagai hewan pada uji *in vivo* adalah monyet, tikus, mencit, kelinci, anjing, babi, domba, dan kambing. Hewan yang dipilih sebagai hewan coba harus memenuhi beberapa persyaratan, termasuk kemampuan untuk berkembang biak dengan cepat dan memiliki tingkat reproduksi yang tinggi, sehingga tidak punah. Selain itu, penting untuk memastikan bahwa hewan coba yang digunakan bukan hewan yang dilindungi atau tergolong satwa langka (Astuti, 2015).

Perlakuan hewan coba harus memadai agar menurunkan tingkat stres hewan sehingga peneliti harus memberikan generalisasi yang baik. Pemeliharaan hewan coba meliputi pemberian pakan, air minum, kandang hewan dan sanitasi. Sebelum

melakukan penelitian hewan coba harus beradaptasi terlebih dahulu sekitar 10 sampai 30 hari dengan rentang waktu pemindahan pada tikus dan mencit sekitar 1 sampai 3 hari dengan perbedaan suhu dan kelembaban ruangan memerlukan waktu adaptasi sekitar 10-15 hari (Astuti, 2015).

Pada tahap akhir penelitian dengan hewan coba, sampel darah atau organ akan diambil sebagai spesimen. Hewan coba yang sudah selesai dalam masa intervensi maka akan dikorbankan dengan *euthanasia* (pembunuhan). Hewan coba diberikan anestesi terlebih dahulu agar terbebas dari rasa sakit, rasa takut dan tertekan. Anestesi umum diklasifikasikan menjadi 2 yaitu anestesi inhalasi (dietil eter, isofluruen, halotan, dinitrogen monoksida, dll) dan anestesi per injeksi (barbiturat, ketamin, etomidat, dll). Namun, tidak semua hewan harus dilakukan *euthanasia*. Pengambilan darah bisa dilakukan melalui beberapa metode agar hewan coba tetap bertahan hidup seperti sinus retro orbital, vena lateralis ekor, vena marginalis telinga dan arteri aurikularis, intracardia (Handajani, 2021).

2.1.5. Toksisitas Umum pada Hewan Coba

Toksisitas adalah keadaan yang mengalami kerusakan yang disebabkan oleh paparan suatu organisme. Paparan ini dapat berasal dari seluruh organisme ataupun efek dari substruktur organisme seperti sel (sitoksisitas) atau organ tubuh seperti hati (hepatotoksik). Pengujian toksisitas menjadi suatu hal yang penting untuk menilai sejauh mana dampak merusak yang diakibatkan oleh suatu senyawa terhadap materi biologis dan non-biologis, serta untuk memastikan bahwa suatu produk layak untuk disebarkan dan diizinkan dalam peredaran (Amaliyah, 2015). Toksisitas dapat mengakibatkan kerusakan pada berbagai organ tubuh, termasuk hati. Kerusakan pada hati dapat disebabkan oleh obat-obatan dan zat kimia, yang dapat mengakibatkan hilangnya kemampuan sel-sel

hati untuk meregenerasi diri, sehingga menyebabkan kerusakan permanen yang berpotensi mengancam nyawa (Khaliq Syam, 2016).

Toksisitas umum yang diamati pada penelitian ini adalah perubahan berat badan pada hewan coba dan berat organ. Hal ini sesuai dengan yang dilakukan Harizal *et al* (2010) pada penelitian tersebut mengukur jumlah makan dan minum, tekanan darah, berat badan, dan berat organ. Berat badan dan berat organ adalah parameter kunci dalam penilaian toksisitas karena memberikan gambar penting tentang dampak zat toksik terhadap organisme yang sedang diuji. Perubahan berat badan hewan coba dapat mengindikasikan efek dari paparan zat berbahaya terhadap metabolisme, penyerapan nutrisi dan kesehatan umum hewan tersebut. Penurunan berat badan yang signifikan menggambarkan respon tubuh dan menjadi indikator awal adanya gangguan fisiologis yang terjadi. Selain itu, pengukuran berat organ seperti hati memungkinkan untuk memantau perubahan yang terjadi dalam organ. Berat organ yang berubah dapat memberikan petunjuk tentang kerusakan atau perubahan yang mungkin terjadi dalam organ, yang merupakan tanda awal efek toksisitas pada organ tersebut. Oleh karena itu, berat badan dan berat organ adalah parameter penting yang digunakan dalam mengevaluasi toksisitas zat berbahaya (Harizal *et al.*, 2010; Kumarnsit *et al.*, 2006).

Preparasi jaringan (Fatirah *et al.*, 2019). Perhitungan indeks organ dilakukan dengan rumus berikut:

$$\% \text{ Indeks Bobot} = \frac{\text{bobot ekstrak}}{\text{bobot simplisia}} \times 100\% \quad (2.1)$$

2.1.6. Gangguan motorik pada tikus

Gangguan motorik adalah kondisi dimana hewan coba mengalami gangguan pada sistem saraf dan motorik. Gangguan motorik pada hewan coba dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti efek toksiko dari bahan kimia. Beberapa parameter yang biasa digunakan untuk mengukur gangguan motorik adalah aktivitas

motorik, koordinasi dan kekuatan otot. Tes motorik terdiri dari berbagai jenis seperti *neurologic deficit scale*, *corner test*, *rotarod test*, *cylinder test*, *grid walk test*, *forelimb placing test*, *wire hanging test*, *modified neurologic severity score*, *beam walking test*, *horizontal ladder test and adhesive removal test* (Shi *et al.*, 2021).

Untuk melihat gangguan motorik biasanya tes yang paling umum digunakan adalah aktivitas di lapangan terbuka dan tes koordinasi rotarod. Berdasarkan penelitian sebelumnya, uji rotarod digunakan untuk mendeteksi inkoordinasi motorik yang disebabkan oleh agen farmakologis yang menekan sistem saraf pusat. Uji rotarod dilakukan dengan meletakkan hewan coba pada batang silinder horizontal yang berputar dengan kecepatan tertentu. Hasil yang didapat dari pengujian rotarod adalah waktu latensi atau lama waktu hewan coba dapat bertahan pada alat rotarod tersebut (Nofitasari *et al.*, 2017). Pada penelitian ini uji rotarod yang kami gunakan untuk mengukur berapa kali tikus jatuh dari rotarod selama 5 menit. Hal ini dilakukan untuk menilai koordinasi motorik dan keseimbangan pada tikus.

Berdasarkan penelitian Asgharzade *et al* (2015), aktivitas antioksidan memiliki hubungan dengan gangguan motorik pada hewan coba. Aktivitas antioksidan memiliki efek protektif pada koordinasi motorik. Antioksidan membantu mengurangi stres oksidatif yang menjadi faktor dalam penurunan kognitif dan performa motorik. Dalam penelitian tersebut menjelaskan bahwa antioksidan dapat melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk penyakit neurodegeneratif (Asgharzade *et al.*, 2015).

2.1.7. Aktivitas Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang menghambat oksidasi dengan bereaksi dengan radikal bebas reaktif yang merupakan

molekul tidak stabil. Dalam pengertian biologis yang lebih luas, antioksidan mencakup semua senyawa yang dapat mengurangi efek negatif antioksidan, termasuk enzim dan protein pengikat protein (Yuniarti *et al.*, 2020). Fungsi antioksidan adalah untuk melindungi tubuh terhadap stres oksidatif dan kerusakan akibat radikal bebas. Radikal bebas merupakan molekul tidak stabil yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan berkontribusi terhadap berbagai penyakit, termasuk kanker, jantung bahkan penuaan. Antioksidan menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan elektron, sehingga menstabilkan dan mencegahnya menyebabkan kerusakan pada sel dan jaringan (Salmawati *et al.*, 2022).

Pada penelitian sebelumnya, metode yang digunakan untuk menguji aktivitas antioksidan adalah DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl). Metode ini melibatkan penggunaan radikal bebas DPPH yang digunakan untuk menguji kemampuan senyawa dalam bertindak sebagai pemulung radikal bebas atau donor hidrogen, sehingga dapat mengevaluasi aktivitas antioksidan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun kratom memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan. Berdasarkan uji aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH, ekstrak etanol 70% dari daun kratom menunjukkan aktivitas antioksidan sebesar 47,68%, sedangkan ekstrak etil asetat hanya memiliki aktivitas antioksidan sebesar 11,38%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak etil asetat (Hartati *et al.*, 2021).

Pada penelitian lainnya yang menguji aktivitas antioksidan pada hewan coba. Pada kratom menunjukkan aktivitas antioksidan yang baik dan menunjukkan aktivitas penghambatan α -glucosidase yang kuat. Aktivitas antioksidan dievaluasi menggunakan uji DPPH, ABTS, FRAP, dan penghambatan α -glucosidase (Zhang *et al.*, 2023).

2.2. Hasil Penelitian Terdahulu

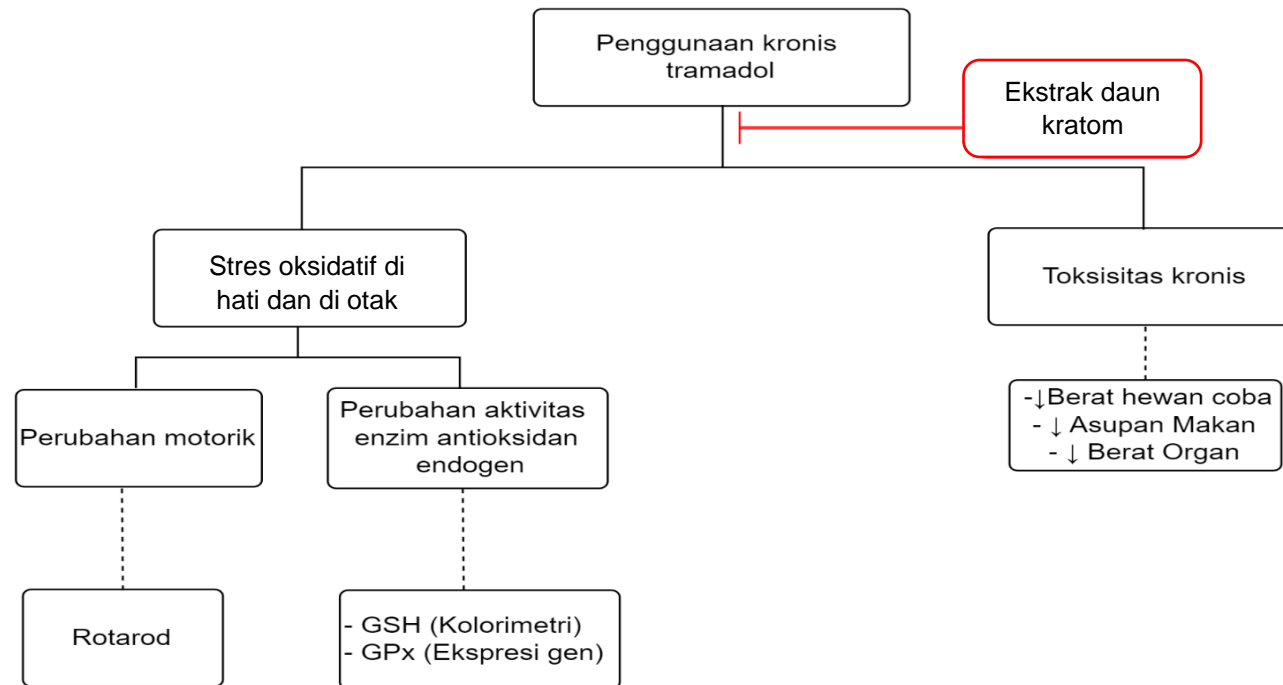
Tabel 2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

No.	Jenis artikel / metode penelitian	Hasil penelitian	Kesimpulan penelitian	Perbedaan	Referensi
1.	<i>In vivo</i> study dengan metode DPPH, ABST, FRAP dan α -glucosidase inhibitor	Penelitian ini memvalidasi potensi kratom sebagai agen antidiabetes dan menunjukkan bahwa kratom bisa sebagai pengobatan alternatif diabetes dan kormobid lain	Berdasarkan penelitian ini mengungkapkan bahwa kratom dapat menghambat α -glucosidase, stres oksidatif, aktivitas enzim, hiperglikemia dan perubahan hepatorenal pada tikus diabetes yang diobati	Berdasarkan penelitian ini mengungkapkan bahwa tanaman kratom dapat menghambat α -glucosidase, stres oksidatif, aktivitas enzim, hiperglikemia dan perubahan hepatorenal pada tikus diabetes yang diobati.	(Zhang <i>et al.</i> , 2023)
2.	<i>In vivo report</i>	Terjadi adanya perubahan histologis jaringan testis. Terutama Pada kelompok yang menyalahgunakan dan berhenti menggunakan tramadol dan menunjukkan tanda-tanda perbaikan namun tidak kembali ke tingkat normal.	Administrasi tramadol menyebabkan kelainan pada jaringan testis yang berhubungan dengan stres oksidatif, yang menegaskan risiko peningkatan stres oksidatif pada jaringan testis akibat tramadol.	Administrasi tramadol menyebabkan kelainan pada jaringan testis yang berhubungan dengan stres oksidatif, yang menegaskan risiko peningkatan stres oksidatif pada jaringan testis akibat tramadol.	(Ibrahim & Salah-Eldin, 2019)

No.	Jenis artikel / metode penelitian	Hasil penelitian	Kesimpulan penelitian	Perbedaan	Referensi
3.	<i>In vivo report</i>	Pemberian teh kratom berulang tidak menimbulkan ketergantungan fisik tetapi menurunkan penghentian yang didapatkan nalokson pada tikus yang bergantung pada morfin.	Penelitian ini mengkonfirmasi aktivitas agonis MOR dan efek terapeutik dari teh kratom untuk pengobatan nyeri dan ketergantungan fisik opioid.	Dosis akut teh kratom dengan dosis tunggal 40 mg/kg (po) efektif dalam mengurangi gejala ketergantungan. Kandungan alkaloid yang ada pada kratom dapat mengatasi pengobatan nyeri dan ketergantungan opioid.	(Wilson <i>et al.</i> , 2020)

Sumber: Zhang *et al.*, 2023; Ibrahim & Salah-Eldin, 2019; Wilson *et al.*, 2020

2.3. Kerangka Berpikir



Gambar 2.3 Kerangka Berpikir Aktivitas Ekstrak Daun Kratom (*Mytragina speciosa*) Untuk Mengatasi Stres Oksidatif Akibat Penggunaan Kronis Tramadol pada Hewan Coba

Sumber: Diolah oleh peneliti

Keterangan: GSH (*Glutathione*), GPx (*Glutathione Peroxidase*).

2.4. Hipotesis Penelitian

H_0 : ekstrak daun kratom tidak memiliki aktivitas untuk mengatasi stres oksidatif pada hewan coba akibat penggunaan berulang tramadol .

H_1 : ekstrak daun kratom memiliki aktivitas untuk mengatasi stres oksidatif pada hewan coba akibat penggunaan berulang tramadol