

Kajian Pustaka

OPIOID

Ony Wibriyono Angkejaya
Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Pattimura
Corresponding author e-mail : lenovovone11982@gmail.com

Abstrak

Opioid adalah salah satu jenis golongan obat anti nyeri yang dapat berikatan secara spesifik dengan reseptor opioid di tubuh manusia. Aktivasi reseptor opioid dapat memberikan efek analgesik kuat terhadap nyeri yang sedang dirasakan manusia. Golongan obat opioid diekstrak dari tumbuhan *papaver somniferum/opium* dan obat pertama kali yang diisolir adalah Morfin. Tubuh manusia juga dapat memproduksi opioid endogen secara alami yang nanti juga memberikan efek yang sama seperti morfin. Selain efek analgesik tentunya masih banyak efek fisiologis lain yang didapatkan yaitu euforia, sedasi, hipoventilasi, hipotensi, pruritus serta mual muntah. Dalam praktek klinis obat opioid ini cenderung untuk dihindari oleh karena efek samping yang berat terutama yaitu depresi nafas. Namun dalam perkembangannya, obat golongan opioid banyak disintesis dalam berbagai macam jenis untuk memberikan efek analgetik yang lebih kuat atau mengurangi efek samping yang merugikan. Artikel ini memberikan gambaran singkat tentang aspek farmakologis beberapa golongan obat opioid dan beberapa paparan praktek klinis yang akan sangat berguna baik dokter umum maupun tenaga medis yang lain. Dengan memberikan pemahaman yang baik tentang farmakologi obat opioid diharapkan terapi nyeri akan dapat lebih efektif dan efisien.

Kata kunci: opioid, reseptor opioid, praktek klinis

Abstract

Opioid is an analgesic drug type that binds specifically on human body opioid receptors. Opioid receptor activation gives strong analgesic effect to fight the human sense of pain. Opioids were extracted from papaver somniferum/opium and the first drug that has been isolated was Morphine. Endogenous opioid can also naturally produce from human body and it will give same effect as morphine. Beside its analgesic effect there are another opioid physiological effect such as euphoria, sedation, hypoventilation, hypotension, prurity, nausea and vomiting. Opioids are tending to avoided on medical daily practice mostly due to its hypoventilation side effect. The opioid drugs evolve into many types who has stronger analgetic effect or less side effect. This article simplify describes opioid drugs pharmacological aspect and its daily clinical practice, which is very useful for General Practitioner and other medical personnel. The Opioid Pharmacology good understanding will provide more efficient and effective pain therapy.

Key words : opioid, opioid receptor, clinical practice

Pendahuluan

Nyeri adalah salah satu gejala utama yang dirasakan oleh manusia sebagai salah satu tanda terjadinya trauma pada jaringan atau yang diasumsikan demikian ^(1,2). Seorang tenaga medis tentunya akan sering bertemu dengan pasien yang mengalami nyeri. Nyeri dapat memberikan efek fisiologis yang kompleks dalam tubuh pasien, oleh karena itu terapi anti nyeri akan sangat diperlukan.

Opioid sebagai salah satu golongan obat analgetik kuat yang ada di pasaran menjadi salah satu obat yang penting dalam terapi nyeri. Pengetahuan tentang opioid bagi tenaga medis, terutama dokter, tentunya mutlak diperlukan. Begitu banyak efek samping yang sangat berbahaya yang ditimbulkan ketika pemberian opioid, menjadikan golongan obat ini seakan-akan

“dihindari” dalam praktek tenaga medis sehari-hari.

Tentunya pembekalan ilmu yang cukup tentang obat opioid ditambah dengan praktek di lapangan dapat memberikan kepercayaan diri tersendiri bagi tenaga medis, khususnya dokter, untuk dapat meresepkannya dalam praktek klinik sehari-hari. Artikel ini memberikan gambaran singkat tentang karakteristik obat opioid serta penggunaannya di lapangan.

Sejarah Opioid

Opioid adalah kelompok obat yang sering dipergunakan pada penanganan pasien dengan nyeri yang berat. Berawal dari tumbuhan *papaver somniferum* atau *opium* yang diekstrak dan digunakan secara luas pada peradaban kuno Persia, Mesir dan Mesopotamia. Kata opium sendiri berasal dari bahasa Yunani yang berarti jus. Telah dicatat bahwa penggunaan opium yang pertama kali adalah pada salah satu teks kuno bangsa Sumeria pada tahun 4000 SM. (Gambar 1) (1,2,3,4)



Gambar 1. *Papaver Somniferum*

Opium digunakan dengan dihirup atau dengan cara ditusukkan pada kulit yang akan memberikan efek analgesia, selain itu juga akan menyebabkan depresi pernafasan dan kematian

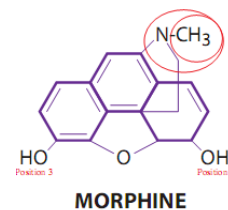
sesuai dengan derajat absorpsi yang diberikan. *Opium* merupakan campuran bahan kimia yang mengandung gula, protein, lemak, air, lilin nabati alami, lateks, dan beberapa alkaloid. Adapun alkaloid yang terkandung antara lain morfin (10%-15%), kodein (1%-3%), noskabin (4%-8%), papaverin (1%-3%), dan thebain (1%-2%). Beberapa dari alkaloid-alkaloid tersebut banyak digunakan untuk pengobatan diantaranya: untuk nyeri (morfin dan kodein), untuk batuk (kodein dan noskabin) dan untuk mengobati spasme visceral (papaverin). Morfin berhasil diisolasi oleh Seturner pada tahun 1803, kemudian dilanjutkan dengan kodein tahun 1832 lalu papaverin tahun 1848. (1,4,5,6).

Istilah opioid digunakan untuk semua obat baik alami maupun sintetik yang dapat menduduki reseptor opioid di tubuh manusia. Istilah opiat digunakan untuk semua obat yang diekstrak dari tumbuhan opium yang menempati dan bekerja pada reseptor opioid.

Klasifikasi senyawa opioid

Agonis reseptor μ

1. Alkaloid :
 - Morfin

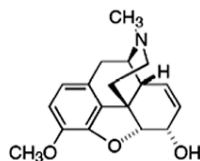


Gambar. 2 Struktur kimia morfin

Morfin merupakan obat *prototype* opioid yang menjadi perbandingan pada semua jenis obat golongan agonis opioid. Efek dari morfin berupa analgesia, euforia, sedasi, berkurangnya konsentrasi, mual, perasaan berat pada ekstremitas, mulut yang kering dan priritus terutama pada daerah sekitar hidung. Jenis nyeri tumpul yang kontinu lebih efektif dihilangkan dengan morfin daripada jenis nyeri yang tajam dan intermiten. Efek analgesia dari morfin lebih efektif bila diberikan sebelum stimulus nyeri diberikan. Sementara bila tidak ada rangsangan nyeri, morfin lebih memberikan efek disforia daripada euforia. (2,3,4,6)

- Kodein

Merupakan obat antitusif kuat yang sering digunakan pada praktek medis sehari-hari. Sekitar 10% kodein dimetilasi di hepar menjadi morfin. Hal ini membuat kodein efektif sebagai analgesik oral. Jika diberikan im efek analgesia 120 mg kodein setara dengan 10 mg morfin. Pemberian kodein secara iv tidak disarankan oleh karena kejadian hipotensi yang dikaitkan dengan efek pelepasan histaminnya cukup besar. (4,5,6)



Gambar.3 Struktur kimia kodein

- Oksikodon

Oksikodon adalah opioid derivat dari thebain yang ditemukan di Jerman tahun 1916 sebagai salah satu opioid semi sintetik. Terapi oksikodon untuk nyeri sedang hingga berat sudah terbukti dan oleh *European Association for Palliative Care*, oksikodon digunakan sebagai *second line alternative drug* setelah morfin. Gejala *withdrawal* sering didapatkan pada pengguna oksikodon jangka panjang yang mengalami henti obat seketika. Oleh karena itu disarankan untuk menghentikan oksikodon bertahap. ¹⁴

- Heroin

Heroin atau juga dikenal sebagai diasetilmorfin adalah opioid sintetik sebagai hasil asetilasi dari morfin. Penetrasi cepat ke otak adalah salah satu keistimewaan obat ini oleh karena kelarutan lemak serta struktur kimianya yang unik. Heroin sudah tidak beredar lagi di Amerika Serikat oleh karena potensi ketergantungan fisiknya yang cukup tinggi.

2. Opioid sintetik :

a. Derivat fenil piperidin :

Fentanyl

Fentanyl adalah opioid sintetik yang secara struktur mirip dengan meperidin. Potensial analgesiknya 75-125 kali lebih besar daripada morfin. Mempunyai onset dan durasi yang lebih cepat jika dibandingkan dengan morfin hal ini dikarenakan kelarutan lemak fentanyl yang tinggi.

Fentanyl dimetabolisme dengan cara metilasi menjadi norfentanyl, hidroksipropionil-fentanyl dan hidroksinorpropionil-fentanyl. Diekskresi melalui urin dan dapat dideteksi 72 jam setelah pemberian iv. Namun <10% tetap tidak termetabolisme dan diekskresikan melalui urin. Setelah pemberian bolus iv, fentanyl tersebar terutama pada organ yang kaya vaskularisasi seperti otak, paru-paru dan jantung. Dosis fentanyl 2-20 µg/kgBB seringkali diberikan sebagai ajuvan anestesi inhalasi pada saat operasi. Pemberian intratekal juga memberikan respon yang memuaskan terutama pada dosis 25 µg. Terdapat juga sediaan oral transmukosa fentanyl 15-20 µg/kgBB untuk anak-anak 2-8 tahun yang diberikan 45 menit sebelum induksi anestesi. Fentanyl juga diberikan transdermal dengan sediaan 12,5-100 µg yang ditujukan terutama pasien postoperatif serta pasien dengan nyeri kanker. Jika dibandingkan dengan morfin, fentanyl kurang menyebabkan pelepasan histamin namun lebih sering mencetuskan bradikardi. Pemberian fentanyl iv secara cepat dapat mencetuskan otot rigid, batuk bahkan kejang. Fentanyl juga dapat meningkatkan tekanan intrakranial hingga 6-9 mmHg oleh karena efek vasodilatasi.^(5,6)

Sufentanyl

Analog dari fentanyl dan mempunyai kekuatan analgesi 5-10 kali lebih besar daripada fentanyl. Dimetabolisme terutama di hepar melalui proses N-dealkilasi dan O-demetilasi.

Ekskresi terutama di urine dan faeses dengan <1% dari sufentanyl tidak berubah. Pada pemberian sufentanyl dengan dosis 0,1-0,4 µg/kgBB memberikan waktu yang lebih lama serta efek depresi pernafasan yang lebih rendah jika dibandingkan dengan dosis fentanyl 1-4 µg/kgBB. Jika dibandingkan dengan opioid yang lain, sufentanyl mempunyai beberapa kelebihan terutama penurunan kebutuhan oksigen metabolisme di otak serta aliran darah otak cenderung menurun atau hampir tidak mengalami perubahan yang berarti.^(5,6)

Alfentanyl

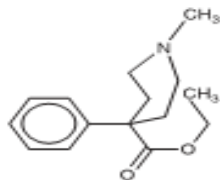
Analog dari fentanyl yang mempunyai potensi 1/5 sampai 1/10 dari fentanyl. Keunikan dari alfentanyl adalah onset dan durasi yang lebih cepat jika dibandingkan dengan fentanyl. Alfentanyl dimetabolisme melalui piperidin N-dealkilasi menjadi noralfentanyl serta melalui amida N-dealkilasi menjadi N-fenilpropionamid. Sebagian besar diekskresi melalui urin dengan <1% yang tidak berubah. Alfentanyl sering dipakai pada manipulasi singkat seperti intubasi trakeal ataupun blok retrobulbar dengan dosis 10-30 µg/kgBB. Jika dibandingkan dengan opioid yang lain, kejadian *Post Operative Nausea Vomitting* (PONV) lebih rendah pada pemakaian alfentanyl.^(5,6)

Remifentanyl

Remifentanyl adalah agonis selektif reseptor opioid dengan potensi analgesi

menyerupai fentanyl (15-20 kali lebih poten daripada alfentanyl). Struktur kimia remifentanyl tergolong unik karena meskipun tergolong derivat fenilpiperidin, remifentanyl mempunyai gugus ester. Sehingga metabolisme remifentanyl juga terjadi oleh hidrolisis enzim esterase di plasma maupun jaringan yang lain menjadi metabolit yang inaktif. Onset yang cepat, waktu pulih yang singkat dan efek yang relative non kumulatif menjadikan remifentanyl opioid yang sering dipakai intraop di negara-negara maju saat ini. Hasil metabolisme remifentanyl adalah asam remifentanyl, yang juga agonis reseptor μ dengan potensi 1/300-1/4600 dari asalnya. Hasil metabolit yang lain adalah N-dealkilasi remifentanyl yang juga diekskresikan terutama melalui urin. Dosis 0,25-1 μ g/kgBB memberikan efek analgesia yang memuaskan. Namun pemberian remifentanyl intratekal tidak disarankan oleh karena adanya glisin pada vehikulum obat ini. Glisin mempunyai efek menghambat neurotransmitter pada medulla spinalis. ^(5,6)

Petidin



Gambar.4. Struktur kimia meperidin/petidin

Meperidin atau petidin merupakan opioid sintetik yang bekerja agonis terhadap reseptor μ dan κ sebagai derivat dari fenilpiperidin. Adapun beberapa analog golongan ini antara lain fentanil,

alfentanyl, sufentanyl dan remifentanyl. Secara struktur, meperidin mempunyai bentuk menyerupai atropin sehingga beberapa efek atropine juga dimiliki oleh atropine ini seperti takikardi, midriasis dan antispasmodic. Meperidin mempunyai potensi 1/10 morfin dengan durasi kerja 2-4 jam. Meperidin diabsorpsi baik pada GIT tapi mempunyai efektifitas $\frac{1}{2}$ jika dibandingkan dengan pemberian IM. Metabolisme meperidin terutama di hepar dengan merubahnya melalui proses dimetilasi 90% menjadi normeperidin dan ekskresinya terutama melalui urin. Normeperidin mempunyai waktu paruh eliminasi 15 jam dan dapat dideteksi di urin 3 hari setelah pemakaian. Normeperidin mempunyai potensi $\frac{1}{2}$ meperidin sebagai analgesik dan menstimulasi sistem saraf pusat. Kejang, mioklonus, delirium dan halusinasi yang dapat terjadi setelah pemberian meperidin adalah sebagai akibat efek stimulasi saraf pusat oleh normeperidin. Sekitar 60% meperidin terikat pada protein, sehingga pada pasien tua terjadi peningkatan jumlah obat bebas pada plasma dan mencetuskan terjadinya peningkatan sensitifitas pada opioid. Konsentrasi plasma 0,7 μ g dianggap mampu secara efektif menghilangkan nyeri post operatif. Selain sebagai analgesia yang poten, meperidin juga mempunyai efek anti menggigil postoperatif yang jika dibiarkan lama dapat meningkatkan konsumsi oksigen pada tubuh. Efek anti menggigil postoperatif dari meperidin didapatkan sebagai salah satu kerjanya pada reseptor κ_2 . Selain itu klonidin, ondansetron, dan butorfanol juga merupakan obat-obatan yang

dipakai untuk mengatasi menggigil setelah operasi. Pemberian meperidin dengan obat-obatan antidepresan dapat mencetuskan sindrom serotonin yaitu suatu ketidakstabilan sistem saraf otonom yang ditandai hipertensi, takikardi, diaphoresis, hipertermi, perubahan perilaku, agitasi dan perasaan bingung.

b. Derivat difenilheptan :

Methadon

Methadon merupakan agonis opioid sintetik yang digunakan untuk penanganan nyeri kronik berat terutama penanganan ketergantungan opioid oleh karena efek ketergantungannya yang rendah, penyerapan lewat oral yang bagus, onsetnya relatif cepat dan durasinya lama. Methadone 20mg iv dapat menghasilkan analgesia hingga >24jam. Dimetabolisme terutama di hepar menjadi metabolit inaktif yang selanjutnya akan diekskresikan melalui urin dan empedu. ^(4,5,6)

c. Derivat morfinian :

Levorfanol

Levorfanol adalah golongan morfinian sintetik yang digunakan sebagai salah satu terapi nyeri berat. Obat ini pertama kali ditemukan di Jerman tahun 1948. Levorfanol mempunyai afinitas yang sama pada reseptor opiat seperti morfin tetapi mempunyai efek cross tolerance yang lebih rendah jika dibandingkan morfin. ¹⁷

Agonis parsial reseptor μ

Tramadol

Bekerja sentral, agonis terhadap reseptor μ serta mempunyai afinitas yang lemah pada reseptor κ dan δ . melalui reseptor μ tramadol meningkatkan efek inhibisi *descending* spinal melalui penurunan *reuptake* norepinefrin dan serotonin. Efek tramadol hanya bisa diantagonis oleh nalokson sebesar 30%. Tramadol dibuat sebagai rasemik yaitu campuran antara enansiomer dimana enansiomer yang satu berfungsi menghambat *reuptake* norepinefrin sedangkan yang satu lagi bekerja menghambat *reuptake* serotonin. Tramadol dimetabolisme di hepar melalui enzim P-450 menjadi O-dismetiltramadol. Dosis tramadol 3mg/kgBB oral, im, maupun iv efektif untuk penanganan nyeri sedang hingga berat. Selain itu tramadol juga dapat digunakan sebagai agent anti menggigil postoperatif. Salah satu efek sampingnya yang sering terjadi adalah mual dan muntah. ^(4,5,6)

Agonis-antagonis campuran

1. Alkaloid semisintetik :

Nalbifin

Nalbifin adalah agonis-antagonis opioid yang secara kimia mirip dengan oksimorfon dan nalokson. Nalbifin dimetabolisme terutama di hepar. Efek samping yang paling sering adalah sedasi pada pemberian nalbifin. Tidak seperti pentazosin dan butorfanol, nalbifin tidak menyebabkan pelepasan katekolamin sehingga hemodinamik pasien relatif stabil. Oleh karena itu

nalbupin merupakan pilihan yang tepat untuk digunakan pada pasien dengan gangguan jantung, seperti pada tindakan kateterisasi jantung. ^(4,5,6)

2. Opioid sintetik :

a. Derivat benzomorfan :

Pentazosin

Merupakan agonis dan antagonis reseptor opioid yang lemah pada reseptor κ dan δ dengan potensi sekitar 1/5 dari obat nalorfin. Pentazosin diserap baik melalui rute oral maupun perenteral yang kemudian dimetabolisme di hepar melalui proses oksidasi menjadi glukoronid inaktif yang akan diekskresikan terutama melalui urin dan kemudian empedu. Dengan dosis 10-30mg iv atau 50mg oral, setara dengan kodein 60 mg, mampu mengatasi nyeri sedang. Efek samping yang sering dari pentazosin adalah sedasi yang kemudian diikuti dengan diaforesis dan pusing. Pentazosin menyebabkan pelepasan katekolamin pada tubuh kita sehingga Pentazosin sebesar 20-30 mg im mempunyai efek analgesia, sedasi dan depresi pernafasan yang setara dengan 10 mg morfin. Tidak seperti morfin, pentazosin tidak memiliki efek miosis pada pupil mata. ^(5,6)

b. Derivat morfinian :

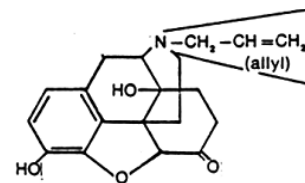
Butorfanol

Butorfanol adalah agonis dan antagonis opioid yang menyerupai pentazosin. Efek agonisnya 20 kali lebih besar dan efek antagonisnya 10 hingga 30 kali lebih besar jika dibandingkan dengan pentazosin. Butorfanol

memiliki afinitas yang lemah sebagai antagonis pada reseptor μ dan afinitas yang sedang pada reseptor κ untuk menghasilkan analgesia dan efek anti menggigil. Pada prakteknya butorfanol 2-3 mg im menghasilkan efek analgesia dan depresi pernafasan setara dengan morfin 10 mg. Butorfanol terutama dimetabolisme menjadi metabolit inaktif hidrosibutorfanol yang diekskresi terutama di empedu dan sebagian kecil pada urin. Efek samping yang paling sering adalah sedasi, mual dan diaphoresis. Efek pelepasan katekolamin yang dimiliki pentazosin juga dimiliki oleh butorfanol ini sehingga akan didapat peningkatan laju nadi dan tekanan darah pada pasien. ^(4,5,6)

Antagonis reseptor μ

1. Nalokson

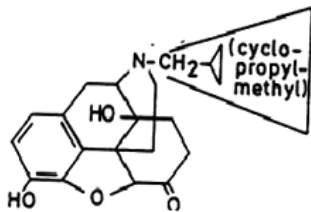


Gambar 5. Struktur kimia nalokson

Nalokson adalah antagonis nonselektif pada ketiga reseptor opioid. Dengan dosis 1-4 μ g/kgBB iv dapat membalikkan efek overdosis akibat obat-obatan opioid. Durasi kerja nalokson sekitar 30-45 menit, sehingga pemberian *continuous* 5 μ g/kgBB iv/jam perlu dilanjutkan untuk mendapatkan efek yang maksimal. Nalokson dimetabolisme terutama di hepar melalui proses konjugasi dengan asam glukoronat menjadi nalokson-3-glukoronid. Pemberian nalokson iv yang cepat dapat

menimbulkan kejadian mual dan muntah.oleh karena itu pemberian bolus harus pelan yaitu 2-3 menit. Efek stimulasi kardiovaskuler juga sering ditemukan pada pemberian nalokson ini sebagai akibat dari meningkatnya aktifitas sistem saraf simpatis dan rangsangan nyeri yang kembali terasa. Peningkatan aktifitas sistem saraf simpatis ini dimanifestasikan dengan takikardi, hipertensi, edema paru serta disritmia jantung. ^(4,5,6)

2. Naltrekson



Gambar.6. Struktur kimia naltrekson

Naltrekson bekerja hampir sama dengan nalokson dan sering diberikan secara oral. Efeknya dapat bertahan lama hingga lebih dari 24 jam.

Opioid Endogen

Selain opioid yang berasal dari luar (eksogen) yang telah diterangkan di atas sebelumnya, di tubuh kita juga menghasilkan senyawa opioid yang secara alami terbentuk yang biasa disebut opioid endogen. Ada beberapa struktur opioid endogen yang telah ditemukan yaitu :

1. Golongan Enkefalin adalah salah satu jenis opioid endogen yang merupakan derivat dari prekursornya yaitu proenkefalin. Setiap

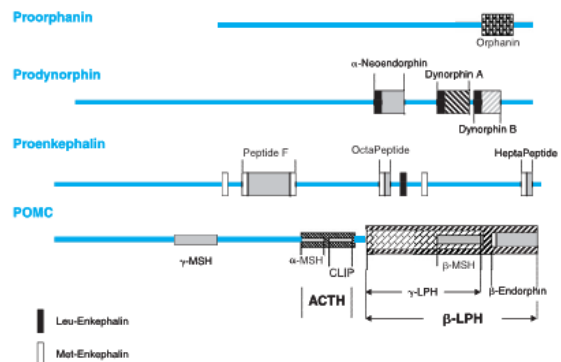
molekul proenkefalin mengandung empat rantai met-enkefalin, satu rantai leu-enkefalin dan beberapa peptida yang menyerupai enkefalin namun dengan molekul yang lebih besar. Golongan enkefalin ini secara umum bekerja selektif pada reseptor δ . Senyawa ini ditemukan di medulla kelenjar adrenal dan di ujung saraf yang mengandung katekolamin. Golongan enkefalin bekerja di reseptor opioid presinaps pada neuron nosiseptif yang mengandung neurotransmitter seperti substansi P. Secara alami golongan enkefalin dihidrolisa oleh dengan cepat oleh enzim peptidase di plasma darah kita. ^{7,9}

2. Prodinorfin yang juga biasa disebut sebagai proenkefalin B mengandung senyawa dinorfin A dan dinorfin B. Keluarga dinorfin terutama berikatan dengan reseptor κ dan distribusi lokasinya hamper sama dengan enkefalin. Dinorfin yang meningkat ini juga dapat mencetuskan hiperalgesia yang lama. Hal ini dsebabkan oleh karena dinorfin A juga dapat mengaktivasi *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) reseptor kompleks. ^{7,9}
3. Proopiomelanocortin (POMC) merupakan salah satu prekursor yang banyak ditemukan di hipotalamus dan kelenjar pituitari, dimana dalam satu molekulnya terdapat peptida opioid dan non opioid. Struktur N-terminal POMC menyerupai met-enkefalin namun POMC tidak berubah menjadi met-enkefalin. 31 asam amino pada rantai terakhir dari POMC akan berubah menjadi β -endorfin

yang merupakan opioid endogen yang sangat penting yang berikatan dengan reseptor μ . POMC juga berubah menjadi beberapa hormon non opioid seperti Adrenokortikotropik Hormon (ACTH), melanosit-stimulating hormon (MSH) dan lipotropin.^{7,9}

4. Proorphanin akan berubah menjadi orphanin (yang disebut juga sebagai nosiseptin), sebuah peptide yang mengandung 17 jenis asam amino. Meskipun proorphanin mempunyai struktur yang homolog dengan ketiga jenis yang lainnya namun orphanin tidak berikatan dengan reseptor μ , κ , atau δ . Orphanin berikatan dengan reseptor coupling protein-G. Dan menyebabkan respon seluler yang menyerupai opioid yang lain, termasuk hambatan pada adenilsiklase, terbukanya gerbang Kalium serta blokade gerbang Kalsium tipe-N. Orfanin ditemukan di tempat yang tidak biasa seperti di hippocampus dan korteks sensoris. Orphanin mempunyai efek antianalgesik ketika memproduksi analgesia spinal.
5. Golongan Endomorfina merupakan opioid agonis yang mempunyai afinitas tinggi dan selektifitas yang tinggi pada reseptor μ . Molekul prekursor dari endomorfina masih belum dapat ditemukan. Terdapat 2 macam endomorfina dibedakan menurut struktur kimianya, endomorfina 1 dan endomorfina 2. Pada studi *in vivo* diketahui bahwa endomorfina 1 bekerja melalui stimulasi

reseptor μ_2 sementara endomorfina 2 titik tangkap kerjanya melalui reseptor μ dan κ . Keduanya baik endomorfina 1 maupun endomorfina 2 bekerja menurunkan potensial aksi pada medulla daerah rostral ventrolateral, daerah yang menjadi pusat pengatur tekanan darah. Sementara di perifer endomorfina menurunkan norepinefrin yang dilepaskan neuron simpatis vaskuler.



Gambar 7. Peptida prekursor, POMC Proopiomelanocortin, ACTH, adrenocorticotropik hormone; b-LPH b-lipotropinhormone (Brunton L, Parker K, Blumenthal D. Goodman and Gilman's Manual of pharmacology and Therapeutics. New York:Lange Medical Books/Mc Graw Hill;2008)

Ketiga reseptor opioid mempunyai afinitas yang saling tumpang tindih terhadap kelompok peptida opioid endogen tersebut seperti terlihat di dalam tabel berikut.

Tabel.1 Titik aksi dan selektivitas beberapa obat opioid pada beberapa klas reseptor (8)

Obat Opiat	Resepto	Resepto	Resepto
	r μ	r δ	r κ
Morfin	+++		+
Methadon	+++		
Ethorpin	+++	+++	+
Levorfanol	+++		
Fentanyl	+++		
Sufentanyl	+++	+	+
Butorfanol	P		+++
Buprenorfin	P		--
Nalokson	---	-	--
Met	++	+++	
Enkefalin	++	+++	
Leu	+++	+++	
Enkefalin	+		+++
B Endorfin	+	+	+++
Dinorfin A			
Dinorfin B			

Tabel.2 Reseptor Opioid, fungsinya, dan afinitas terhadap opioid endogen (Freye E, Levy JV. Opioids in medicine. Dusseldorf, Germany:Springer;2008)

Reseptor	Fungsi	Afinitas Opioid Endogen
μ (mu)	Analgesia	
	Supraspinal dan spinal; sedasi; depresi respirasi;	
	memperlambat transit GIT (Gastro Intestinal Tract);	Endorfin > enkefalin > dynorfin
	memodulasi hormon dan pelepasan neurotransmitter	
δ (delta)	Analgesia	
	Supraspinal dan spinal; memodulasi hormone dan pelepasan neurotransmitter	Enkefalin > endorfin dan dynorfin
κ (kappa)	Analgesia	
	Supraspinal dan spinal; efek psicotomimetik ; memperlambat transit GIT	Dynorfin > > endorfin dan enkefalin

Farmakokinetik

Absorbsi

Sebagian besar analgesik opioid mampu diserap bagus melalui rute subkutan, intramuscular dan oral. Oleh karena efek *first pass metabolism* opioid pada aliran darah di hepar

maka dosis oral opioid membutuhkan dosis yang lebih besar untuk mencapai efek terapeutik, seperti pada morfin. Beberapa jenis opioid dipercaya lebih efektif jika diberikan melalui rute oral karena kecil yang melalui *first pass metabolism* seperti kodein dan oksikodon. Insufansi melalui nasal juga bisa menjadi rute pilihan untuk menghindari *first pass metabolism*. Rute yang lain yaitu melalui mukosa oral serta transdermal yang diyakini dapat memberikan analgesik yang poten hingga dalam hitungan hari.

Distribusi

Penyerapan opioid pada organ sangat bervariasi. Meskipun tiap jenis opioid mempunyai afinitas yang berbeda terhadap protein, opioid dapat secara cepat meninggalkan kompartemen darah, kemudian berkumpul menuju jaringan yang mempunyai perfusi darah yang tinggi seperti otak, paru-paru, hepar, ginjal dan limpa. Konsentrasi opioid pada otot sebenarnya lebih kecil, namun jaringan otot mempunyai volume yang besar sehingga banyak juga yang terakumulasi disana. Meskipun aliran darah pada jaringan lemak rendah, namun akumulasi pada jaringan lemak ini adalah suatu hal yang penting oleh karena akan terjadi redistribusi kembali oleh opioid yang larut baik dengan lemak, seperti fentanyl.

Metabolisme

Sebagian besar opioid akan diubah menjadi metabolit yang lebih polar sebagian besar glukoronid, yang kemudian akan diekskresikan

melalui ginjal. Sebagai contoh morfin, sebagian besar akan dikonjugasi menjadi morfin-6-glukoronid, suatu komponen yang mempunyai efek neuroeksitatori. Efek neuroeksitatori ini bukan dimediasi oleh reseptor opioid melainkan oleh system GABA/glisinergik. Kurang lebih 10% dari morfin akan diubah menjadi M6G, suatu metabolit aktif dengan efek analgesik 4 hingga 6 kali lebih poten jika dibandingkan dengan morfin. Namun metabolit yang lebih polar ini mempunyai keterbatasan untuk menembus sawar darah otak. Akumulasi yang berlebihan dari obat ini seperti pada pasien dengan gagal ginjal ataupun pemakaian dosis besar tentunya akan menyebabkan berbagai macam efek samping. Kejang oleh karena efek neuroeksitasi dari M3G serta efek kerja yang memanjang dari opioid yang dihasilkan oleh M6G. ^(3,4,5,8)

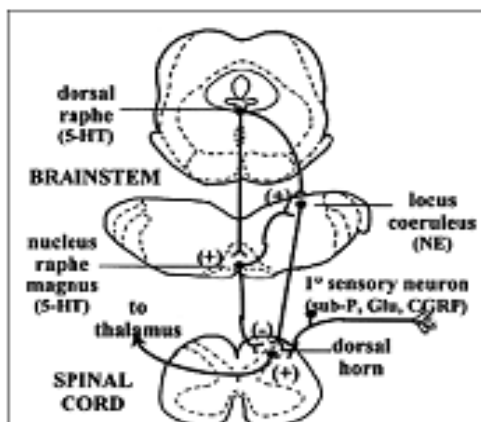
Golongan ester seperti heroin dan remifentanyl dihidrolisa secara cepat oleh enzim esterase jaringan. Heroin (diasetilmorfin) dihidrolisa menjadi monoasetilmorfin dan pada akhirnya menjadi morfin yang kemudian dikonjugasi oleh asam glukoronat. Metabolisme oksidatif hepatic merupakan rute primer degradasi opioid golongan fenilpiperidin seperti meperidin, fentanyl, alfentanyl dan sufentanyl. Hasil metabolit dimetilasi dari meperidin yaitu normeperidin dapat terakumulasi pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal ataupun pada pemakaian dosis yang tinggi. Normeperidin dapat menyebabkan kejang apabila terakumulasi dalam jumlah yang cukup tinggi. Sebaliknya fentanyl

tidak memiliki metabolit aktif. Isozim P450 CYP3A4 memetabolisme fentanyl melalui proses N-dealkilasi di hepar. CYP3A4 juga terdapat di mukosa usus halus dan memberikan kontribusi pada proses *first pass metabolism* jika fentanyl diberikan secara oral. Kodein, oksikodon, dan hidrokodon dimetabolisme di hepar oleh isozim P450 CYP2D6 yang akan menghasilkan metabolit dengan efek yang lebih besar. Sebagai contoh, kodein dimetilasi menjadi morfin..^(5,6)

Ekskresi

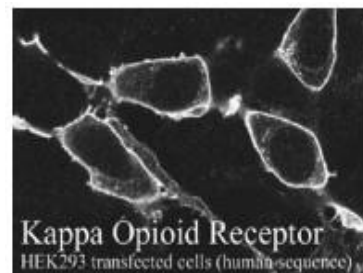
Metabolit yang polar, termasuk konjugasi glukoronid dari analgesik opioid, sebagian besar diekskresi melalui urin. Sejumlah kecil dari bagian yang tidak diubah dapat ditemukan juga di urin. Selain itu konjugasi glukoronid juga ditemukan di empedu, namun sirkulasi enterohepatik hanya berperan kecil dalam proses ekskresi.

Reseptor opioid



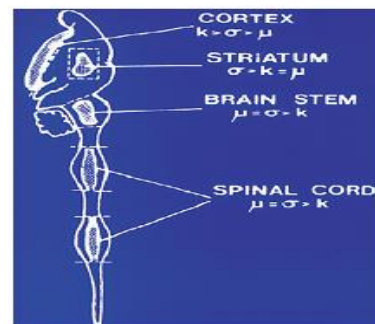
Gambar 9. Letak reseptor opioid (Casy AF, Parfitt RT. Opioid Analgesic Chemistry and receptors. New York;Plenum Press;1996).

Segala jenis opioid akan bekerja secara spesifik semacam system *Lock and key* pada reseptor opioid. Reseptor opioid ini terletak terutama di Periaquaduktus pada grey matter batang otak, amigdala, corpus striatum, hipotalamus, dan substansia gelatinosa pada medulla spinalis manusia.^(7,8,9)



Gambar 10. Skema Visual Mikroskop elektron reseptor Kappa Opioid

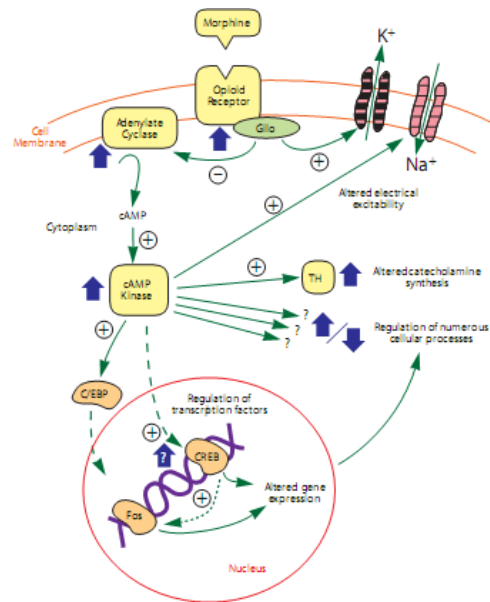
Beberapa penelitian terdahulu telah mampu membuktikan bahwa terdapat 3 jenis reseptor opioid yaitu reseptor μ , δ dan κ . Ketiga reseptor ini merupakan bagian dari reseptor *protein-coupled* guanin (G) yang menyusun kurang lebih 80% dari total reseptor-reseptor yang ada di tubuh kita seperti reseptor muskarinik, reseptor adrenergik gamma-aminobutirat serta reseptor somatostatin.



Gambar 11. Densitas reseptor opioid pada sistem neuroaksial (Casy AF, Parfitt RT. Opioid Analgesic Chemistry and receptors. New York;Plenum Press;1996)

Ketiga reseptor ini berpasangan dengan protein G yang kemudian akan menghambat adenil siklase, menurunkan konduktansi dari *voltage gated calcium channel* atau dengan cara membuka gerbang Natrium. Salah satu dari proses ini akan menurunkan aktivitas neuron. Reseptor opioid juga bekerja memodulasi kaskade fosfoinositide dan fosfolipase C.^(7,9,11). Reseptor μ secara umum terlibat dalam proses analgesia di tingkat spinal maupun supraspinal. Rangsangan terhadap reseptor μ_1 akan menyebabkan efek analgesia sedangkan pada μ_2 akan menyebabkan hipoventilasi, bradikardi serta ketergantungan. Rangsangan pada reseptor κ akan menyebabkan inhibisi dari pelepasan neurotransmitter melalui calcium channel. Hal ini akan mengakibatkan depresi pernafasan (meskipun efeknya kurang dari reseptor μ). Efek yang lain yang didapat dari aktivasi reseptor ini adalah disforia dan diresis. Reseptor ini dibagi lagi menjadi κ_1 , κ_2 , and κ_3 . Sementara reseptor δ berespon atas enkefalin, dimana reseptor ini nantinya akan memodulasi aktivitas reseptor μ . Reseptor ini akan dibagi lagi menjadi reseptor δ_1 & δ_2 . Pada level molekuler, reseptor opioid membentuk kelompok protein yang kemudian akan berpasangan dengan protein G, hal ini akan menyebabkan perubahan pada gerbang ion, memodulasi disposisi kalsium intraselular dan fosforilasi protein. Opioid memiliki dua aksi coupling protein G pada sel saraf: (1) dengan cara menutup *voltage gated calcium channel* pada presinaps terminal saraf sehingga mengurangi pelepasan neurotransmitter,

dan (2) menyebabkan hiperpolarisasi yang kemudian menghambat neuron postsinaps dengan cara membuka Kalium channel. Aksi presinaps dengan cara menghambat pelepasan neurotransmitter terutama glutamat, serta asam amino eksitatori utama yang dilepaskan oleh terminal nosiseptif yaitu asetilkolin, norepinefrin, serotonin serta substansi P.



Gambar 12. Mekanisme *G coupled Protein* dan adenil siklase¹²

Farmakodinamik opioid

Sebagian besar analgesik opioid bekerja pada reseptor μ . Efek analgesia, euphoria, depresi system pernafasan dan ketergantungan fisik yang dipunyai morin sebagian besar didapat oleh karena efek dari reseptor μ . terlihat pada tabel 4.

Perubahan pada sistem kardiovaskuler.

Pemberian opioid dapat menyebabkan depresi pada otot miokard jantung serta hipotensi pada sistem

kardiovaskuler. Selain itu tonus simpatis juga dihambat oleh opioid menyebabkan tonus vena perifer menurun, sehingga kejadian hipotensi ortostatik sering pada pasien dengan pemberian opioid. Bradikardi juga dapat terjadi oleh karena overstimulasi nukleus vagus pada *medulla oblongata*. Konduksi nodus sinoatrial juga dihambat oleh morfin, hal ini menyebabkan menurunnya kejadian ventrikel fibrilasi pada pasien yang telah diberikan morfin. Opioid, terutama morfin juga dapat memberikan efek pelepasan histamin sehingga terjadi vasodilatasi pembuluh darah perifer yang kemudian terjadi penurunan tekanan darah. Namun sebaliknya fentanyl dan sufentanyl tidak menyebabkan pelepasan histamin.

Perubahan pada sistem ventilasi pernafasan.

Opioid sebagai salah satu agonis opioid (terutama yang berikatan pada reseptor μ_2) dapat memberikan efek depresi pernafasan melalui pusat pengaturan ventilasi pernafasan di batang otak. Menyebabkan menurunnya kadar asetilkolin pada neuron didaerah pusat pernafasan medulla sehingga menurun juga respon terhadap CO_2 . Hal ini ditandai dengan meningkatnya kadar $PaCO_2$ saat istirahat serta bergesernya kurva repon CO_2 ke kanan. Oleh karena itu pemberian fisostigmin dapat mengembalikan efek depresi pernafasan pada pemberian opioid tanpa mengurangi efek analgesianya. Agonis opioid juga mempebgaruhi pons dan pusat ventilasi medulla yang mengatur irama pernafasan kita, sehingga memperlama

waktu jedah tiap waktu bernafas. Selain itu morfin juga menyebabkan penurunan gerakan sillier pada jalan nafas yang *dose-dependent*.

Penurunan respon batuk.

Efek antitusif juga didapat pada opioid terutama pada kodein yang terubstitusi pada posisi atom karbon nomor 3 serta pada isomer dekstro opioid yaitu dekstrometorfan namun tidak mempunyai efek analgesi.

Tabel.4. Jenis reseptor opioid dan efek yang dihasilkannya. (Brunton L, Parker K, Blumenthal D. Goodman and Gilman's Manual of pharmacology and Therapeutics. New York:Lange Medical Books/Mc Graw Hill;2008)

Reseptor	Analgesi	Respirasi	gastrointestinal	Endokrin	Efek lain
μ	Perifer		↓sekresi lambung, ↓transit GI-supraspinal dan perifer	Rigid otot rangka	Pruritus, retensi urin, spasme bilier
μ_2	Supraspinal			Pelepasan prolaktin	Pergantian asetilkolin, katalepsi
μ_2	Spinal Supraspinal (bersinergi dengan spinal)	Depresi pernafasan	↓transit GI-spinal dan supraspinal		Sebagian besar efek kardiovaskuler
κ	Perifer			↓pelepasan ADH	sedasi
κ_1	Spinal				
κ_2	?				Farmakologi belum diketahui
κ_3	Supraspinal				
δ	Perifer	?depresi respirasi	↓transit GI-spinal Antidiarespinal dan supraspinal	Pelepasan Growth Hormon	Retensi urin

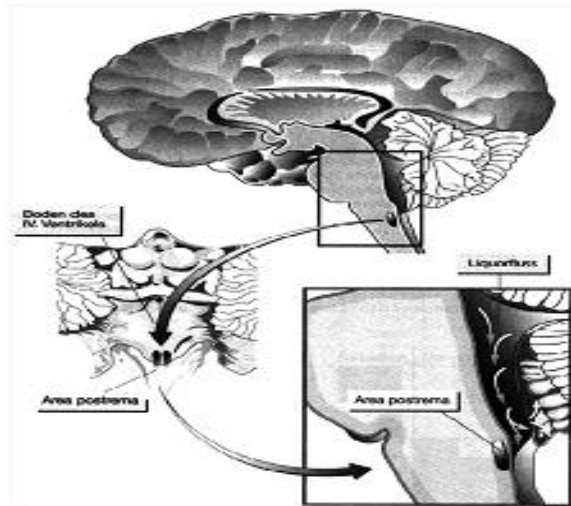
δ_1	Spinal				Pergantian dopamin
δ_2	Supraspinal				
Tipe reseptor belum diketahui	Supraspinal				Konstriksi pupil, mual dan muntah

Sistem saraf pusat.

Selain efek sentralnya pada sistem saraf pusat pengatur pernafasan, opioid juga memberikan perubahan gambaran EEG. Terdapat perubahan gambaran gelombang alfa yang cepat dan gelombang delta yang lambat. Terjadi tonus otot thorakal dan abdominal yang rigid pada pemberian opioid yang cepat terutama pada pemberian iv. Tertutupnya plika vokalis yang tiba-tiba juga menjadi salah satu hal yang ditakuti pada pemberian agonis opioid terutama sufentanil. Hal ini dihubungkan dengan interaksinya pada neuron dopaminergik dan GABA. Inhibisi pelepasan GABA pada daerah striatal serta peningkatan produksi dopamin merupakan respon seluler yang menyebabkan kejadian rigiditas. Efek eksitatori opioid pada nukleus Edinger-westphal nervus okulomotorius merupakan penyebab pinpoint pada pupil mata pasien yang menerima agonis opioid. Selain itu morfin juga memberikan efek sedasi yang *dose dependent*.

Efek pada Sistem gastrointestinal dan hepatobilier.

Spasme pada otot polos bilier dapat terjadi pada pemberian opioid. Tekanan intrabillier dapat meningkat hingga 53% pada pemberian morfin dan 99% pada pemberian fentanyl. Kontraksi otot polos duktus pankreatikus dapat menyebabkan peningkatan kadar amilase dan lipase pada plasma darah, dan terkadang dapat menjadi membingungkan diagnosis pada pankreatitis akut.^(5,6) Opioid juga menurunkan gerakan peristaltik pada usus besar dan usus halus, serta meningkatkan tonus sfingter pylorus, katup ileocaecal serta sfingter anus. Hal ini menyebabkan transit makanan yang cukup lama sehingga penyerapan air meningkat dan menyebabkan konstipasi. Dahulu kala pertama opium digunakan oleh manusia sebagai obat diare sebelum populer efek analgesianya. Pengosongan lambung juga tertunda akibat penggunaan opioid sehingga resiko aspirasi juga meningkat pada penggunaan opioid. Mual dan muntah juga dapat tercetuskan pada pemberian morfin oleh karena stimulasi opioid pada CTZ (*Chemo Trigger Zone*) yang terdapat pada lantai ventrikel IV otak. Hal ini disebabkan oleh karena efek agonis parsial opioid pada reseptor dopaminergik di CTZ.



Gambar. 13. Area postrema letak *Chemo trigger zone* (Casy AF, Parfitt RT. Opioid Analgesic Chemistry and receptors. New York;Plenum Press;1996)

Sistem urogenital.

Opioid dapat meningkatkan tonus dan aktivitas peristaltik dari ureter. Selain itu tonus otot detrussor akan meningkat namun sfingter vesika juga meningkat, hal ini menyebabkan kesulitan pasien untuk miksi. Morfin juga mempunyai efek antidiuretik oleh karena pelepasan hormon arginin vasopressin.

Perubahan Kulit.

Pembuluh darah pada kulit akan melebar setelah pemberian morfin, sehingga terjadi kemerahan dan rasa hangat pada kulit wajah, leher, dan dada bagian atas. Hal ini dikarenakan sebagai salah satu efek dari pelepasan histamin.

Perubahan Hormonal.

Penggunaan opioid yang lama dapat menyebabkan gangguan pada sistem hipotalamus-pituitari-adrenal dan sistem hipotalamus-pituitari-gonad. Akan terjadi penurunan konsentrasi

kortisol pada plasma darah. Selain itu opioid juga dapat meningkatkan kadar hormon prolaktin, dan menurunkan LH, FSH, Testosteron dan estrogen pada plasma.

Referensi

1. Morgan GE, Jr. Mikhail MS, Murray MJ. Lange clinical anesthesiology. 4th ed. New York:Lange Medical Books/Mc-Graw-Hill;2006.p.192-97
2. Bacon MD. Opioid Analgesics. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, editors. Anesthesiology. New York: The Mc-Graw-Hill Company Inc; 2008 p. 349-71
3. Aitkenhead AR, Rowbotham DJ. Smith G. Textbook of anaesthesia. 4th ed. London:churcill Livingstone; 2001.
4. Brunton L, Parker K, Blumenthal D. Opioid analgesics in Goodman and Gilman's Manual of pharmacology and Therapeutics..New York:Lange Medical Books/Mc Graw Hill;2008.p 351-71
5. Stoelting RK, Hillier SC. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 4th ed. Philadelphia;Lippincott William and Wilkins;2006.p.87-122
6. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology 10th ed. New York:Lange Medical Books/Mc-Graw-Hill;2007.
7. Casy AF, Parfitt RT. Opioid Analgesic Chemistry and receptors. New York;Plenum Press;1996.
8. Fukuda K, Opioids in Miller's Anesthesia 6th ed. Philadelphia;Churcill Livingstone;2005.
9. Freye E, Levy JV. Opioids in medicine. Dusseldorf, Germany:Springer;2008.
- 10.Sinatra RS, de leon-Cassasola OA, Ginsberg B. Acute Pain Management. New York:Cambridge press;2009.
- 11.Stein C. Analgesia. Berlin, Germany:Springer;2007
- 12.Chahl LA. Opioids mechanism of action. Aust Prescr 1996; 19:63-65
- 13.New South Wales, Guidelines for opioid detoxification,(<http://www.health.nsw.gov.au>

- RapidDetoxificationFromOpioidsGuidelines[GL2005_027].pdf) July 21 2011
14. Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharm* 1992; 33:617-21.
 15. Kaplan HL, Busto UE, Baylon GJ, Cheung SW, Otton SV, Somer G, Sellers EM: Inhibition of cytochrome P450 2D6 metabolism of hydrocodone to hydromorphone does not importantly affect abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281:103-108.
 16. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: Theory and clinical reality. *Psychosomatics* 2003; 44:515-520.
 17. McNulty J. Can Levorphanol be used like methadone for intractable refractory pain? *J Palliat Med* 2007, 10:293-96.
 18. Bell J, Kimber J, Lintzeris N. Guidelines for rapid detoxification from opioids. NSW Health, circular no. 2001/17, file no. 00/1287, issued on 23 February 2001 (http://www.health.nsw.gov.au/publichealth/dpb/publications/pdf/rapiddetoxification_cir200117.pdf).
 19. Knotkova H, Fine P, Portenoy R. Opioid Rotation: The science and the limitations of the equianalgesic dose table. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2010;38:426-439
 20. Onsolis (fentanyl buccal soluble flm) Prescribing information. Available at: http://www.Onsolis.com/assets/downloads/Onsolis_pi.pdf. July 4, 2011.
 21. Abstral (sublingual fentanyl tablets) Prescribing information. Available at: <http://www.Abstral.com/pdfs/Abstral-PI-MedGuide.pdf>. Accessed July 4, 2011.
 22. Lazanda (fentanyl nasal spray) Prescribing information. Available at: http://www.lazanda.com/Lazanda_PI.pdf. Accessed July 4, 2011.