



Tinjauan Pustaka

ANTAGONIS RESEPTOR OPIOID***OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST******Ira Aini Dania,^a Nanda Novziransyah^b***^a*Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara, Jl. STM No. 77 Kel. Suka Maju Kec. Medan Johor, Medan, Sumatera Utara 20146 Indonesia*^b*Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara, Jl. STM No. 77 Kel. Suka Maju Kec. Medan Johor, Medan, Sumatera Utara 20146 Indonesia***Histori Artikel**Diterima:
25 November 2020Revisi:
1 Februari 2021Terbit:
9 Februari 2021**A B S T R A K**

Tiga bentuk opioid receptor antagonist yaitu naltrexone (ReVia), naloxone (narcam), dan nalmefene (Revex). Dimana peran dari opioid receptor antagonist dapat mengurangi atau menghilangkan kecanduan. Penggunaan opioid receptor antagonist yang saat ini yang telah mendapat persetujuan dari Food and Drug Administration (FDA) adalah naltrexone oral yang digunakan untuk pengobatan ketergantungan alkohol dan dapat dipergunakan untuk proses rapid detoxification dan untuk menghambat efek dari opioid. Diharapkan akan mampu untuk menangani kasus-kasus yang berhubungan dengan psikiatri maupun gangguan adiksi lainnya. Pada prinsipnya terapi dengan menggunakan Opioid receptor antagonist akan memberikan hasil yang maksimal apabila dilakukan kombinasi dengan intervensi non farmakologi lainnya.

Kata KunciOpioid, Reseptor,
Antagonist, FDA**A B S T R A C T**

The three forms of opioid receptor antagonists are naltrexone (ReVia), naloxone (narcam), and nalmefene (Revex). Where the role of opioid receptor antagonists can reduce or eliminate addiction. The use of opioid receptor antagonists that have currently received approval from the Food and Drug Administration (FDA) is oral naltrexone which is used for the treatment of alcohol dependence and can be used for the rapid detoxification process and to inhibit the effects of opioids. It hoped that it will be able to handle cases. associated with psychiatry and other addiction disorders. In principle, therapy using Opioid receptor antagonists will give maximum results when combined with other non-pharmacological interventions.

KorespondensiTel. 085262066240
Email:
Iraaini27@gmail.com

PENDAHULUAN

Dijumpai tiga bentuk *opioid receptor antagonist* yaitu *naltrexone* (ReVia), *naloxone* (narcam), dan *nalmefene* (Revox). Dimana peran dari *opioid receptor antagonist* terlihat dapat mengurangi atau menghilangkan kecanduan, *withdrawal* yang diakibatkan oleh karena perasaan subyektif "high" yang dihubungkan dengan penggunaan opioid yang bersifat kronis dan penyalahgunaan alkohol.¹

Penggunaan *opioid receptor antagonist* saat ini yang telah mendapat persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA) adalah *naltrexone* oral yang digunakan untuk pengobatan ketergantungan alkohol dan untuk menghambat efek dari opioid.¹ Saat ini yang banyak diperdagangkan adalah *nalmefene* dalam bentuk penggunaan secara intravena, akan tetapi dalam uji klinis hanya sedikit pabrik yang membuat formula dalam bentuk oral.² Dalam uji klinis pertama dan percobaan klinis besar yang sedang berlangsung, *nalmefene* oral dapat efektif dalam pengobatan ketergantungan alkohol.²

Pada tulisan ini akan dibahas mengenai sejarah, farmakologi, indikasi terapi, ketergantungan opioid, rapid detoxification, ultra rapid detoxification, ketergantungan alkohol, tindakan pencegahan dan reaksi efek samping, interaksi obat, dosis dan petunjuk klinis.

Opioid receptor didalam tubuh secara farmakologi terdiri dari μ , δ , κ , aktivasi dari reseptor δ , κ , memperkuat konsumsi opioid dan alkohol dipusat sedangkan aktivasi reseptor μ lebih dekat dihubungkan dengan efek anti muntah dipusat dan ditepi.^{2,3} Obat opioid menggunakan kemampuannya untuk berikatan

atau melekat pada membran sel dari neuron dan sel-sel lain seperti disel darah putih. Ada tiga dari reseptor opioid yang dapat diidentifikasi, μ , δ , κ , yang masing-masing memiliki fungsi fisiologis yang berbeda, sementara itu peranan fisiologis dari masing-masing reseptor tersebut belum sepenuhnya diketahui.⁴ Terlihat reseptor μ , δ , terlibat dan mempengaruhi mood, *reinforcing effect*, respirasi, analgesik, tekanan darah, juga mempengaruhi fungsi endokrin dan gastrointestinal, sementara reseptor κ , ketika teraktivasi dapat memproduksi perubahan endokrin dan analgesik, dan perasaan euforia.^{3,4}

Obat opioid dikategorikan berdasarkan kemampuan mereka untuk berikatan dan mengaktifkan berbagai tipe reseptor opioid. Kemampuannya untuk berikatan dan mengaktifkan reseptor disebut *agonist* terhadap reseptor tersebut, dan kemampuannya untuk berikatan tetapi tidak mengaktifkan fungsi reseptor disebut dengan *antagonist* terhadap reseptor tersebut.⁴

Reseptor opioid tersebut dapat ditemukan di otak, *spinal cord*, *neural plexus*, saluran pencernaan dan susunan saraf otonom dan juga sel darah putih.⁵⁻⁹ Sehingga tidak mengherankan bila obat-obatan opioid mempunyai aksi yang luas pada hampir banyak sistem organ. Efek dari *opioid receptor* yang menonjol adalah disistem saraf pusat dan saluran pencernaan. Pada susunan saraf pusat opioid menghasilkan efek analgesik, menimbulkan rasa tenang, menurunkan rasa ketakutan, dan mensupresi reflek batuk. Opioid juga menghasilkan mual, keinginan untuk muntah, depresi pernafasan, kontriksi pupil, mengubah

pengaturan temperatur, dan menghasilkan berbagai perubahan pada sistem neuroendokrin, dimana secara umum efek samping ini tidak diinginkan oleh para klinisi dan para pengguna narkotika.⁴

SEJARAH

Mason dan kawan-kawan tahun 1999 menyebutkan bahwa *Nalmefene* adalah *opioid receptor antagonist* yang disarankan pemakaiannya didalam menangani gangguan ketergantungan termasuk didalamnya alkohol. Balldin dan kawan-kawan pada tahun 2003, O'Malley dan kawan-kawan tahun 2003, O'Malley tahun 1995, Srisurapanont dan Jarusuraisin tahun 2002 menyebutkan saat ini standar farmakoterapi yang direkomendasikan untuk pengobatan ketergantungan alkohol dalam penggunaan harian adalah menggunakan *naltrexone* bersama dengan intervensi non farmakologi.⁵

Akan tetapi dari beberapa penelitian yang dilakukan oleh Gastpar dan kawan-kawan pada tahun 2002 serta Krystal dan kawan-kawan pada tahun 2001 menyebutkan pengobatan dengan menggunakan rejimen dari *naltrexone* gagal didalam penanganan pengurangan konsumsi alkohol. Kranzler dan kawan-kawan tahun 2000, Oncken dan kawan-kawan tahun 2001 menyebutkan pasien yang menjalani terapi dengan menggunakan *naltrexone* mengalami efek samping yang dapat memicu timbulnya kepatuhan pengobatan yang buruk dan hasil terapi yang buruk.⁵

Mason dan kawan-kawan pada tahun 1999 menawarkan keuntungan lebih baik dari *naltrexone* dengan menggunakan *nalmefene*.

Hal serupa juga dikemukakan oleh De Haven-Hudkin dan kawan-kawan pada tahun 1990, Emmerson dan kawan-kawan tahun 1994, Ciccocioppo dan kawan-kawan 2002 dan June dan kawan-kawan 2004 yang menyebutkan bahwa *nalmefene* adalah *potent antagonist* pada reseptor opioid δ yang telah mengimplikasikan penggunaan *nalmefene* pada peminum alkohol.⁸ Di Amerika ada empat pengobatan yang yang disetujui oleh FDA untuk pengobatan ketergantungan opioid antara lain Metadon yang telah digunakan semenjak pertengahan tahun 1960an dan disetujui pada tahun 1972, naltexone yang digunakan semenjak tahun 1970an dan disetujui pada tahun 1984, LAAM tahun 1993 tapi kini sudah tidak digunakan lagi baik di Amerika maupun di Eropa, *buprenorphine* tahun 2002.³

FARMAKOLOGI

Opioid receptor antagonist akan dimetabolisme dihati dan sangat cepat diabsorpsi didalam sistem saluran cerna. Hanya sekitar 60% dosis dari *naltrexone* dan sekitar 40-50% dosis *nalmefene* yang dapat masuk kedalam sirkulasi sistemik tidak mengalami perubahan.^{2,3}

Konsentrasi puncak dari *naltrexone* dan metabolit aktifnya 6β *naltrexol* meningkat dalam waktu satu jam. Waktu paruh dari *naltrexone* 1-3 jam dan waktu paruh 6β *naltrexol* 13 jam, sementara konsentrasi puncak *nalmefene* 1-2 jam dan waktu paruhnya 8-10 jam.^{2,3,6} Secara klinis *naltrexone* dosis tunggal efektif untuk menghambat efek dari opioid selama 72 jam, sementara sisa dari 6β *naltrexol* dapat bertahan hingga 125 jam setelah pemberian dosis tunggal.^{2,6}

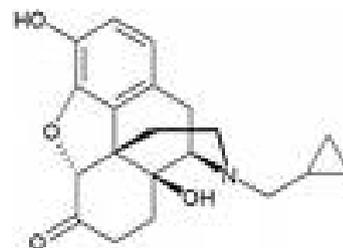
Naltrexone dan *nalmefene* adalah *competitive antagonist of opioid receptors*. Farmakologi dari *opioid receptor* dapat dijelaskan dari adanya efek samping yang berbeda yang disebabkan oleh pemakaian *naltrexone* dan *nalmefene*.^{2,3} Sementara *naltrexone* adalah suatu *potent competitive antagonist* pada *opioid receptor* μ , dimana *opioid receptor* μ sebagai media untuk sifat analgesik, *depression respiratory*, konstipasi dan ketergantungan dan memperkuat efek muntah.^{1,7}

Sedangkan *naltrexone* dengan *opioid receptor* δ , κ , merupakan *antagonist receptor* yang lemah. Aktivasi dari reseptor δ , κ , dapat memperkuat konsumsi alkohol dan opioid, sementara aktivasi reseptor μ lebih dihubungkan dengan efek anti muntah, maka dosis dari *naltrexone* efektif untuk mengurangi konsumsi opioid dan alkohol dan juga secara kuat menghambat reseptor μ yang menjadi penyebab *nausea*.^{1,7}

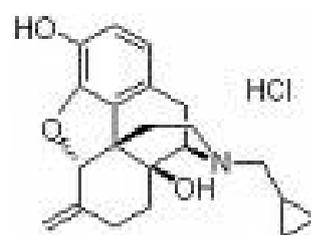
Sebaliknya *nalmefene* merupakan *antagonist receptor* yang sama-sama kuat pada ketiga tipe reseptor opioid. Dosis dari *nalmefene* efektif untuk mengurangi konsumsi alkohol dan opioid tanpa harus meningkatkan efek dari reseptor μ , sehingga *nalmefene* terlihat secara klinis dihubungkan dengan sedikit masalah efek samping yang merugikan.¹

Naloxone mempunyai afinitas yang cukup tinggi untuk reseptor μ tapi merupakan *competitive antagonist* pada reseptor μ , δ , κ . Dimana efek dari *Opioid receptor antagonist* mudah dipahami dalam hal inhibisi kompetitif dari *opioid receptor*. Pengaruh *Opioid receptor antagonist* pada ketergantungan alkohol tidak

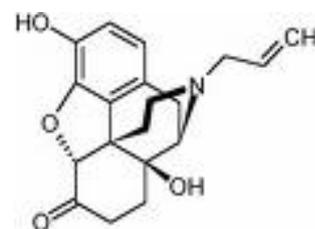
secara langsung, mungkin tergantung dari keinginan dan kenyataan dan pengaruh dari konsumsi alkohol yang terlihat diatur oleh beberapa sistem neurotransmitter, opioid atau non opioid.¹



Struktur molekul *naltrexone*



Struktur molekul *nalmefene*



Struktur molekul *naloxone*

Gambar 1. Struktur molekul opioid receptor antagonist⁸

INDIKASI TERAPI

Penggunaan *opioid receptor antagonist* dapat meningkatkan efikasi dari dari program *cognitive behavioral therapy* yang berdasarkan pada program *abstinence* dari opioid dan alkohol. Dengan menggunakan kombinasi ini lebih berhasil daripada penggunaannya secara masing-masing.²

Naltrexone digunakan sebagai tes skrining untuk meyakinkan bahwa penderita bebas dari opioid, sebelum dimulai terapi dengan

menggunakan *naltrexone*.¹ Sehingga tujuan dari pengobatan ketergantungan opioid ini sangat beragam diantara para individu, sebagai tujuan utama pengobatan ketergantungan opioid secara umum adalah menghentikan penyalahgunaan dari penggunaan opioid. Kondisi mempertahankan *abstinence* dapat memakan waktu bahkan setelah beberapa tahun *abstinence* dapat terjadi *relaps*. Beberapa terapi non farmakologi yang dapat digunakan antara lain *Cognitive Behavior Therapy*, *psychodynamic* dan *terapi interpersonal*, *self help* dan 12 langkah terapi grup, terapi keluarga, terapi perilaku juga dapat dilakukan.³

KETERGANTUNGAN OPIOID

Pasien yang sedang menjalani program detoksifikasi biasanya menghentikan dari penggunaan *potent opioid agonist* seperti heroin lebih dari beberapa hari hingga tujuh hari. Selama timbulnya efek *adrenergic withdrawal* maka diberikan klonidin (katapres) jika diperlukan. Protokol pengobatan biasanya menggunakan *potent agonist* yang kemudian secara berangsur-angsur digantikan dengan *weaker agonist* lalu diikuti dengan *mixed agonist antagonist* hingga akhirnya menggunakan *pure antagonist*.¹

Sebagai contoh seorang *abuser* yang menggunakan heroin kemudian akan diganti perlahan-lahan dengan menggunakan *weaker agonist methadone (Dolophine)*, kemudian diikuti dengan *partial agonist (Buprenex)* atau *levomethadyl acetate (ORLAAM)* yang lebih dikenal dengan LAAM, hingga akhirnya diikuti dengan *wash out period* selama 7 hingga 10 hari

baru menggunakan *pure antagonist* seperti *naltrexone* dan *nalmefene*.¹

Walaupun detoksifikasi dilakukan secara berangsur-angsur, beberapa orang mendapat pengalaman efek samping yang ringan atau simtom *opioid withdrawal* pada saat beberapa minggu pertama penggunaan *naltrexone*.² Begitu juga dengan penggunaan *naloxone* yang dapat meninggalkan sindrom *withdrawal* pada orang yang ketergantungan opioid, dimana sindrom ini dikarakteristikan dengan adanya perasaan disforia, kecanduan, iritabel, *autonomic hyperactivity* seperti takikardia, tremor dan berkeringat, *pilo erection* juga sering dihubungkan dengan dengan *opioid withdrawal* terutama bila obat tersebut dihentikan secara tiba-tiba, dan ini bersifat subyektif dan mengerikan, pada pengguna opioid mereka akan sering menghentikan dalam rangka mendapatkan dosis lain dari opioid untuk menolong simtom *withdrawal*nya.⁹

Masalah kepatuhan menjadi fokus sentral dari pengobatan. Jika seseorang dengan riwayat *opioid addiction* menghentikan pemakaian *pure antagonist* maka orang tersebut akan berisiko terjadi relaps kedalam *opioid abuse* cukup tinggi, oleh karena pengenalan kembali *potent opioid agonist* akan menghasilkan perasaan subyektif "high". Sebaliknya orang yang patuh tidak akan berkembang menjadi toleransi dan memberikan keuntungan terapi bila menggunakan *naltrexone* bahkan dianjurkan menggunakan berkelanjutan selama satu tahun atau lebih. Individu mungkin dapat mengalami beberapa kali relaps dan remisi sebelum akhirnya mencapai *abstinence* jangka panjang.¹² Jika membicarakan tentang *opioid*

receptor antagonist harus selalu diingat bahwa dosis yang cukup tinggi dari *opioid agonist* dapat mengatasi *receptor antagonist* dari *naltrexone* dan *nalmefene* yang dapat menimbulkan tanda bahaya dan tingkat yang tidak dapat diprediksi dari aktivasi reseptor.^{1,2}

RAPID DETOXIFICATION

Sebaiknya sekitar 7-10 hari secara umum adalah periode *abstinence* dari opioid direkomendasikan sebelum memakai *opioid receptor antagonist*. Protokol pemakaian *rapid detoxification* telah berkembang yang kemudian dilanjutkan dengan penambahan klonidin untuk mengurangi simptom *adrenergic withdrawal*, juga penambahan benzodiazepin seperti oxazepam (Serax) untuk mengurangi spasme dan insomnia. Keduanya dapat digunakan pada saat penggunaan *opioid receptor antagonist* pada hari pertama.¹

Detoksifikasi dapat selesai dalam kurun waktu 48 hingga 72 jam, dimana *opioid receptor antagonist* tetap ada pada awalnya. *Withdrawal symptom* dapat terjadi pada hari pertama tapi akan cepat menghilang sesudahnya.^{1,2}

Oleh karena efek samping dari klonidin adalah hipotensi, maka sangat penting memeriksa tekanan darah dalam 8 jam pertama pada orang yang menjalani *rapid detoxification*. Pada pasien rawat jalan yang menjalani *rapid detoxification* dianjurkan harus memiliki persiapan penanganan emergensi yang adekuat.^{1,2}

Keuntungan utama yang dapat diperoleh dari *rapid detoxification* ada masa peralihan dari *opioid abuse* yang dipertahankan selama 2 sampai 3 hari. Detoksifikasi berlangsung dalam

waktu singkat diharapkan dapat meminimalkan risiko orang tersebut akan mengalami relaps kedalam *opioid abuse* selama menjalani protokol detoksifikasi. Standar terapi rapid detoksifikasi adalah dengan menggunakan *naltrexone*, walaupun *nalmefene* diharapkan menjadi sama efektifnya dan memiliki sedikit efek samping.¹

Pada protokol *rapid detoxification*, orang yang mengalami adiksi menghentikan penggunaan opioid secara tiba-tiba dan mulai pada hari-hari bebas opioid dengan menggunakan klonidin 2 mg secara oral dan diberikan setiap 2 jam sekali sebanyak 9 dosis, hingga mencapai dosis maksimal 18 mg, selama masa itu maka perlu diperiksa tekanan darah setiap 30 hingga 60 menit selama 8 jam pertama. *Naltrexone* 12,5 mg dianjurkan hingga 3 jam setelah pemberian dosis pertama dari klonidin. Untuk mengurangi kram pada otot dan insomnia maka benzodiazepin kerja singkat seperti *oxazepam* 30-60 mg dapat dianjurkan pemberiannya secara simultan dengan dosis pertama dari klonidin dan setengah dari dosis awal dianjurkan diberikan setiap 4 hingga 6 jam jika diperlukan.¹

Dosis harian maksimal dari *oxazepam* tidak melebihi 180 mg. Seseorang yang sedang menjalani *rapid detoxification* harus mendapat pendampingan dirumah yang dapat dipercaya. Pada hari kedua klonidin dan benzodiazepin dianjurkan dengan dosis yang sama, tetapi dengan pemberian *naltrexone* dosis tunggal 25 mg pada pagi hari. Seseorang dapat kembali kerumah setelah 3 sampai 4 jam dengan asimtomatik relatif. Dianjurkan dosis harian untuk pemeliharaan dari *naltrexone* adalah 50 mg yang dimulai pada hari ketiga dan secara

berangsur-angsur dosis dari klonidin dan benzodiazepin di *tapering off* 5 hingga 10 hari.¹

ULTRARAPID DETOXIFICATION

Teknik yang disebut juga dengan "ultrapid" detoksifikasi opioid, *ultra rapid opioid detoxification* (UROD) yang merupakan variasi dari *rapid detoxification* dimana tubuh membersihkan aktivitas *opioid agonist* hanya sekitar beberapa jam setelah dilakukan infus dengan *naloxone*, dengan menggunakan dosis besar dari *opioid antagonist* dibawah anestesi umum dengan tujuan memperpendek sindrom *withdrawal*.^{2,3}

Pendekatan ini masih bersifat kontroversi, oleh karena UROD dihubungkan dengan peningkatan risiko medis terhadap subyek dan biaya yang dikeluarkan lebih besar daripada teknik detoksifikasi yang tradisional misalnya klonidin dan *buprenorphine* sehingga saat ini hal tersebut tidak direkomendasikan.⁵ Simtom *withdrawal* yang berat dapat menjadi pencetus oleh karena pemberian *naloxone* secara tiba-tiba. Aktivitas *opioid agonist* menjadi berkurang bila dengan klonidin dan benzodiazepin saat orang tersebut mendapat bius umum atau lokal. *Naltrexone* atau *nalmefene* dipertahankan kemudian diawali sebelum melakukan anestesi.²

Sisi lain dari morbiditi dan mortaliti yang potensial dan dihubungkan dengan anjuran anestesi umum adalah tingginya angka kejadian *relaps*, dan hampir semuanya disebabkan oleh *naloxone* yang menjadi media *opioid withdrawal*. Peringatan yang paling berbahaya oleh karena dosis kombinasi yang dibutuhkan oleh obat biasanya berpengaruh terhadap jantung dan sistim pernafasan.²

Semenjak diperkenalkan pertama kali pada tahun 1980an, diperkirakan sekitar 10.000 orang didunia telah menjalani anestesi dengan *ultra rapid opioid detoxification*. Para dokter mengalami kekecewaan oleh karena oleh karena tingginya angka kejadian *relaps* kedalam *opioid abuse* segera setelah teknik selesai. Lebih dari paling sedikit 10 kematian terjadi dihubungkan dengan teknik ini. Oleh karena risiko diketahui dari teknik yang terlihat lebih berat daripada keuntungan yang didapat, sehingga saat ini penggunaan *ultra rapid opioid detoxification* tidak digunakan lagi.²

KETERGANTUNGAN ALKOHOL

Opioid receptor antagonist juga sering ditambahkan dalam *cognitive behavioral program* untuk pengobatan ketergantungan alkohol. *Opioid receptor antagonist* mengurangi kecanduan dan konsumsi alkohol dan memperbaiki *relaps* yang parah. Risiko *relaps* terhadap penggunaan konsumsi alkohol diakibatkan oleh karena *cognitive behavioral program* yang berjalan sendiri-sendiri, maka sebaiknya dilakukan terapi dengan kombinasi *opioid receptor antagonist*.^{1,2}

Agen terbaru *nalmefene* merupakan obat yang potensial dan memberikan keuntungan klinis melebihi prosedur *naltrexone* untuk pengobatan ketergantungan alkohol.¹² *Naltrexone* dapat menyebabkan peningkatan transaminase yang bersifat reversibel pada orang yang menggunakan dosis 300 mg sehari (dosis yang direkomendasikan untuk pengobatan opioid dan ketergantungan alkohol adalah 50 mg perhari). Efek samping klinis tersering yang dapat timbul bila dosis *naltrexone* dihentikan

sekitar 10-15% adalah mual.^{1,2} *Nalmefene* tidak bersifat hepatotoksik, sebaliknya bila menghentikan *nalmefene* efek samping yang timbul jarang, dan dosis efektifnya adalah 20 mg perhari dan bila dosis lebih dari 10% yaitu sekitar 80 mg perhari.^{1,2}

Efikasi dari *opioid receptor antagonist* adalah mengurangi kecanduan alkohol dengan penambahan *selective serotonin reuptake inhibitor*, walaupun data dari percobaan yang besar akan dibutuhkan untuk mengakses pengaruh potensial yang sinergis.²

TINDAKAN PENCEGAHAN DAN REAKSI EFEK SAMPING

Opioid receptor antagonist digunakan untuk mempertahankan keadaan bebas obat setelah detoksifikasi opioid. Perhatian yang besar diperlukan untuk meyakinkan bahwa periode *wash out* telah berjalan secara adekuat dan berlalu setelah pemberian dosis terakhir opioid dan sebelum dosis pertama dari *opioid receptor antagonist* digunakan. Paling sedikit 5 hari untuk opioid jangka pendek seperti heroin dan 10 hari untuk opioid jangka panjang seperti *methadone*.²

Suatu keadaan bebas dari opioid didapatkan dari laporan diri dan skrining toksikologi urin. *Naloxone challenge test* dapat dipergunakan bila ada pertanyaan: Apakah opioid tetap ada didalam tubuh meskipun hasil tes skrining urin negatif? Opioid tetap ada didalam tubuh meskipun tes skrining urin menunjukkan hasil negatif.^{1,2}

Tabel 1. Naloxone (Narcan) Challenge Test⁸

Naloxone Challenge Test, harus diinformasikan pada pasien yang menunjukkan tanda klinis atau simtom dari *opioid withdrawal* atau pada pasien yang didalam urinyaditemukan opioid. *Naloxone Challenge Test* dianjurkan digunakan melalui jalur intra vena atau subkutaneus.

Intravenous challenge, setelah melalui skrining yang memadai pada pasien, maka 0,8 mg *naloxone* dimasukkan kedalam spuit yang steril. Jika jalur intravena yang dipilih 0,2 mg harus disuntikkan, dan ketika jarum masih ada pada vena pasien maka pasien harus diobservasi selama 30 detik untuk pembuktian terjadinya tanda dan simtom dari *withdrawal*. Jika tidak ada pembuktian *withdrawal* sisa 0,6 mg *naloxone* harus disuntikkan dan pasien diobservasi kembali sekitar 20 menit untuk melihat tanda dan simtom *withdrawal*.

Subcutaneous challenge, Jika jalur subkutaneus yang dipilih maka 0,8 mg dianjurkan secara subkutaneus dan pasien diobservasi kembali sekitar 20 menit untuk melihat tanda dan simtom *withdrawal*.

Teknik dan kondisi observasi pada pasien, selama periode observasi tanda vital harus selalu dimonitor, dan pasien juga harus dapat memonitor tanda dan simtom *withdrawal* Sangat penting untuk selalu menanyakan kepada pasien secara hati-hati tanda dan simtom *opioid withdrawal* didalamnya, tapi tidak terbatas dari:

Tanda *withdrawal*: kekakuan, hidung berair, air mata, *yawning*, berkeringat, tremor, muntah, atau *piloerection*
Simtom *withdrawal*: merasa suhu tubuh berubah, sakit pada persendian, tulang dan otot, kramperut, *formication*.

Interpretasi dari perubahan, peringatan bila timbulnya satu persatu tanda dan simtom yang mengindikasikan risiko yang potensial untuk subyek maka *naltrexone* tidak dianjurkan. Jika tidak ada tanda dan simtom *withdrawal* yang timbul saat diobservasi maka *naltrexone* dapat dianjurkan pemakaiannya. Jika ada keraguan pada pengamat bahwa pasien tidak dalam keadaan bebas opioid atau *withdrawal* sedang berlangsung maka *naltrexone* harus ditunda selama 24 jam dan diulang kembali tekniknya.

Efek samping berupa sindroma *withdrawal* terjadi sekitar 10% pada mereka yang menggunakan *opioid receptor antagonist*. Hingga 15% orang yang memakai *naltrexone* mengalami sakit pada perut, kram, mual dan muntah. Efek samping pada susunan saraf pusat hingga 10% yang ditandai oleh sakit kepala, insomnia, kelelahan, kecemasan dan kegelisahan. Sakit pada persendian dan otot hingga 10%.¹ Saat ini ada tiga jenis pengobatan

yang digunakan di Amerika yang digunakan untuk pengobatan *opioid withdrawal* yaitu metadon, LAAM, *buprenorphine*, akan tetapi LAAM tidak lama digunakan oleh karena efek samping terhadap jantung.³

Naltrexone berhubungan dengan sifat *hepatotoxic* pada dosis lebih dari 50 mg perhari. Dua puluh persen orang yang menggunakan 300 mg *naltrexone* per hari maka konsentrasi serum amino transferasenya meningkat 3-19 kali diatas normal. Hepato selular *injury* dari *naltrexone* terlihat lebih berhubungan oleh karena efek toksik bila dibandingkan dengan reaksi idiosinkrasi.¹

Seseorang dengan gangguan hati seperti sirosis yang diakibatkan oleh karena penyalahgunaan alkohol yang kronis maka serum amino transferase konsentrasinya harus dimonitor setiap bulan selama 6 bulan pertama terapi dengan menggunakan *naltrexone* dan setelah dasar kecurigaan klinis.¹

Enzim hati biasanya konsentrasinya akan kembali normal setelah penghentian terapi *naltrexone*. Seseorang yang akan menggunakan terapi dengan *opioid receptor antagonist* harus diberitahu bahwa dengan dosis rendah mungkin tidak menimbulkan efek yang berbahaya, akan tetapi dengan penggunaan dosis besar dapat membuat kondisi menjadi lemah dengan blok aderesepor yang tiba-tiba dapat menimbulkan simtom opioid overdosis yang ditandai dengan keadaan mengantuk hingga akhirnya dapat mengakibatkan keadaan koma hingga kematian.¹

Penggunaan *opioid receptor antagonist* kontra indikasi bila diberikan pada orang yang sedang memakai *opioid receptor agonist*, penderita hepatitis akut, *hepatic failure* dan pada

sekelompok orang yang hipersensitif terhadap obat-obatan.¹

Naltrexone dibawa masuk menyebrangi plasenta maka *opioid receptor antagonist* hanya dimakan oleh wanita hamil jika memang ada memaksa keadaan yang membahayakan janin. Masih belum diketahui apakah *opioid receptor antagonist* dapat dijumpai pada air susu ibu.¹ *Opioid receptor antagonist* relatif aman. Pemberian dosis tinggi harus dikombinasikan dengan dukungan suportif.¹

INTERAKSI OBAT

Oleh karena metabolisme hati berlangsung secara terus menerus maka *naltrexone* dapat berakibat dipengaruhi oleh obat-obat lain yang akan mempengaruhi tingkat enzim hati. Interaksi yang bersifat potensial masih belum diketahui.¹

Efek potensial obat yang bersifat hepatotoksik yang telah digunakan pada beberapa kasus dengan *opioid receptor antagonist* adalah disulfiram (Antabuse), walaupun tidak ada efek samping yang perlu dipantau, pemeriksaan laboratorium secara rutin tetap dilakukan dan perlu dipertimbangkan untuk memberikan terapi suportif. *Opioid receptor antagonist* dilaporkan mempunyai potensisedasi yang dihubungkan dengan penggunaan thioridazine (Melaril) yang interaksinya memungkinkan dapat diterapkan sama pada semua *opioid receptor antagonist* yang berpotensi rendah.¹

DOSIS DAN PETUNJUK KLINIS

Untuk menghindari terjadinya sindroma *withdrawal* beberapa langkah harus diambil untuk meyakinkan seseorang bebas opioid.

Dalam supervisi proses detoksifikasi sebelum pemberian awal *opioid receptor antagonist* paling sedikit 5 hari berlalu diikuti dengan dosis terakhir dari opioid kerja singkat seperti heroin, *hydromorphone* (Dilaudid), *meperidine* (Demerol) atau morpin paling sedikit 10 hari harus berlalu yang terakhir diberikan opioid kerja panjang seperti *methadone*.^{1,10}

Periode yang singkat dengan tidak menggunakan opioid telah digunakan dalam protokol *rapid detoxification*. Sebagai konfirmasi bahwa proses telah lengkap maka dalam pemeriksaan toksikologi urin tidak menunjukkan adanya metabolit dari opioid.¹

Seseorang mungkin akan mengalami kadar opioid yang negatif didalam urinnya akan tetapi orang tersebut masih dalam keadaan ketergantungan opioid, jadi kerentanan terhadap *opioid receptor antagonist* dapat menginduksi pengaruh *withdrawal*. Oleh karena itu, bila tes urin negatif maka dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan *Naloxone Challenge Test*, kecuali adanya suatu periode *abstinence opioid* yang dapat dipercaya oleh pemeriksa.^{1,11}

Dosis awal *naltrexone* untuk pengobatan ketergantungan opioid dan alkohol adalah 50 mg perhari yang harus ditingkatkan berangsur-angsur walaupun hasil dengan *Naloxone Challenge Test* telah negatif. Pemberian dosis dimulai 1 jam sampai 2 minggu, dapatdimulai dengan dosis 5, 10, 12, 5, atau 25 mg dan dititrasi hingga 50 mg terus dilakukan pemantauan secara konstan hingga ada pembuktian dari opioid *withdrawal*.¹

Pemberian satu kali sehari dosis 50 mg lebih ditolerir, rata-rata lebih dari seminggu diberikan 100 mg. Alternatif pemberian cara lain

adalah dengan memberikan dosis 150 mg setiap hari ketiga. Adanya jadwal juga dapat meningkatkan kepatuhan.¹

Dosis terapi untuk *nalmefene* adalah 20 mg perhari dibagi menjadi 2 dosis yang sama besar, titrasi kemudian dilakukan secara bertahap dan menjadikan *nalmefene* menjadi dosis harian mungkin adalah strategi yang bijaksana walaupun data klinis yang mendukung belum ada.¹

Dixon dan kawan-kawan tahun 1987, dan Mason tahun 1994 menyebutkan dosis tunggal pemberian secara oral adalah 20 hingga 300 mg dan pengulangan dosis dapat dimulai 10 sampai 40 mg tiga kali dalam sehari cukup dapat ditoleransi dan tidak dilaporkan ditemukan reaksi efek samping yang serius pada hati dan sistim tubuh lainnya.⁵

KESIMPULAN

Opioid receptor antagonist dapat digunakan untuk penanganan kasus ketergantungan opioid, alkohol dan dapatdipergunakan untuk proses *rapid detoxification*. Hingga saat ini penggunaan *naltrexone* masih menjadi standar terapi yang diakui oleh FDA, walaupun beberapa penelitian menganjurkan penggunaan *nalmefenese* sebagai terapi alternatif yang dapat digunakan pada pengobatan ketergantungan alkohol. Penggunaan *naltrexone* atau pun jenis *Opioid receptor antagonist* lainnya diharapkan akan mampu untuk menangani kasus-kasus yang berhubungan dengan psikiatri maupun gangguan adiksi lainnya. Pada prinsipnya terapi dengan menggunakan *Opioid receptor antagonist* akan memberikan hasil yang maksimal apabila

dilakukan kombinasi dengan intervensi non farmakologi lainnya

DAFTAR REFERENSI

1. Weerts EM, Kim YK, Wand GS, et al. Differences in δ - μ -opioid receptor blockade measured by positron emission tomography in naltrexone treated recently abstinent alcohol dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(3):653–665. doi:10.1038/sj.npp.1301440
2. Henriksen G, Willoch F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. *Brain*. 2008;131(5):1171–1196. doi:10.1093/brain/awm255
3. Shaiova L, Rim F. A review of methylnaltrexone, a peripheral opioid receptor antagonist, and its role in opioid induced constipation. *Palliat Support Care*. 2007;5(2):161–166.
4. Ingman K, Hagelberg N, Aalto S, Nagren K, Juhakoski A, Karhuvaara S. Prolonged central μ -opioid receptor occupancy after single and repeated nalmefene dosing. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(12):2245–2253. doi:10.1038/sj.npp.1300790
5. Bart G, Kreek MJ, Ott J, et al. Increased attributable risk related to a functional μ -opioid receptor gene polymorphism in association with alcohol dependence in central Sweden. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(2):417–422. doi:10.1038/sj.npp.1300598
6. Vink R, McIntosh TK, Rhomhanyi R, Faden AI. Opiate Antagonist Nalmefene Improves Intracellular Free Mg^{2+} , Bioenergetic State, and Neurologic Outcome Following Traumatic Brain Injury in Rats. *J Neurosci*. 1990;10(11):3524–3530.
7. June HL, Cummings R, Ja W, et al. Central Opioid Receptors Differentially Regulate the Nalmefene Induced Suppression of Ethanol and Saccharin Reinforced Behaviors in Alcohol Preferring (P) Rats. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(2):285–299. doi:10.1038/sj.npp.1300338
8. Sadock B, Sadock VA, Sussman N. *Kaplan & Sadock's pocket handbook of psychiatric drug treatment*. Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
9. Kim S, Wagner HN, Villemagne VL, et al. Longer occupancy of opioid receptors by nalmefene compared to naloxone as measured in vivo by a dual-detector system. *J Nucl Med*. 1997;38(11):1726–1731.
10. Grant JE, Potenza MN, Hollander E, et al. Multicenter Investigation of the Opioid Antagonist Nalmefene in the Treatment of Pathological Gambling. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):303–312.
11. Wand GS, Mccaul M, Ph D, et al. The Mu Opioid Receptor Gene Polymorphism (A118G) Alters HPA Axis Activation Induced by Opioid Receptor Blockade. *Neuropsychopharmacology*. 2000;26(01):106–114.