

Pengaruh Narkotika terhadap Susunan Saraf Pusat

Dr. Budi Riyanto Wreksoatmodjo, Sp.S.

Rumah Sakit Marzuki Mahdi, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

PENDAHULUAN

Sejarah penggunaan narkotika oleh manusia telah tercatat sejak zaman purbakala; benih tanaman *poppy* (*Papaver somniferum*) yang getahnya merupakan bahan dasar opium telah ditemukan di antara peninggalan zaman batu, bahkan di Mesopotamia tanaman tersebut telah ditanam oleh bangsa Sumeria sejak 4000 - 3000 sebelum Masehi.

Data penggunaannya tercatat dalam papyrus Ebers (1600 - 1500 sebelum Masehi) sebagai hipnotik, analgesik, dan untuk efek konstipasi. Galen juga menyebutnya sebagai obat untuk mengatasi nyeri.

Di masa modern, awal abad 19, Serturmer di Jerman telah berhasil memisahkan morfin dari opium (bahan dasar tanaman *poppy*), disusul dengan formulasi kodein oleh Robiquet pada tahun 1817. Sejak itu penggunaannya mulai populer di kalangan masyarakat saat itu. Opium pernah populer dan bahkan diiklan-kan sebagai obat pereda nyeri dan obat batuk.

Efek ketergantungan mulai muncul/menjadi perhatian sejak tahun 1700-an, tetapi baru menjadi masalah di Eropa sekitar tahun 1890, sejak itu dibuat peraturan untuk membatasi penggunaannya; meskipun demikian, masalahnya makin luas menjadi masalah medis dan sosial sampai saat ini.

Saat ini narkotika dapat dibagi atas:

- Jenis yang terdapat/berasal dari alam - opium, morfin, kodein
- Jenis semi sintetik - heroin
- Jenis sintetik - meperidin

EFEK TERHADAP SUSUNAN SARAF PUSAT

Mekanisme kerja opiat (dan derivatnya) di susunan saraf pusat terus diselidiki; secara klinis dapat bersifat depresan maupun stimulan, tergantung dari dosis, cara pemberian, dan individu pemakainya.

Penelitian awal menunjukkan bahwa opiat terikat pada reseptor spesifik di otak; selanjutnya melalui penelitian menggunakan teknik *radioimmunoassay*, reseptor opiat diketahui terdapat di hampir semua area otak, kecuali serebelum (otak kecil); kepadatannya paling tinggi di daerah:

- Traktus spinotalamikus ventralis
- Periaquaduktal

- Nuklei interlaminaris thalami
 - Sistem ekstrapiramidal, terutama amigdala
- Juga ditemukan di substansia gelatinosa medulla spinalis, bahkan akhir-akhir ini juga ditemukan di sekitar terminal serabut saraf presinap (**tabel 1**).

Table 1. Localization and Possible Function of Opiate Receptors

Location	Functions influenced by opiates
Spinal cord Laminae I and II	Pain perception in body
Brainstem Substantia gelatinosa of spinal tract of caudal trigeminal Nucleus of solitary tract, nucleus commissuralis, nucleus ambiguus	Pain perception in head Vagal reflexes, respiratory depression, cough suppression, orthostatic hypotension, inhibition of gastric secretion
Area postrema Locus coeruleus Habenula-interpeduncular-nucleus-fasciculus retroflexus	Nausea and vomiting Euphoria Limbic, emotional effects, euphoria
Pretectal area (media and lateral optic nuclei) Superior colliculus Ventral nucleus of lateral geniculate	Miosis Miosis
Dorsal, lateral, medial terminal nuclei of accessory optic pathway Dorsal cochlear nucleus Parabrachial nucleus	Endocrine effects through light modulation Unknown Euphoria in a link to locus coeruleus
Diencephalon Infundibulum Lateral part of medial thalamic nucleus, internal and external thalamic laminae, intralaminar (centromedian) nuclei, periventricular nucleus of thalamus	ADH secretion Pain perception
Telencephalon Amygdala Caudate, putamen, globus pallidus, nucleus accumbens Subfornical organ Interstitial nucleus of stria terminalis	Emotional effects Motor rigidity Hormonal effects Emotional effects

Sampai saat ini diketahui ada 5 (lima) jenis reseptor opiat (**tabel 2**):

Table 2. Opiates, Receptors, and Their Functions

	Mu (μ)	Delta (Δ)	Sigma (δ)	Kappa (κ)	Epsilon (ϵ)
	Morphine and related opiates	Ketocyclozine	Enkephalins	Benzomorphan	B-Endorphins
Effects					
Analgesia	.+	.+ (spinal)	.+		.+
Pupils	Constriction	Constriction		Dilatation	
Heart Rate	Slow	-----	Rapid		
Affect	Indifference	Sedation	Delirium		
Opiate Activity					
Agonists	.++	.+	Inhibits		
Antagonists	Inhibits	Inhibits			
Mixed Agonists					
Antagonists	Inhibits	.++			

Masing-masing reseptor diduga memberikan efek yang berbeda, dan berbagai obat/jenis opiat mempunyai afinitas yang juga berbeda terhadap masing-masing reseptor tadi (**tabel 3**).

Table 3. Actions of Narcotic Agonists and Antagonists on Opiate Receptors

	Mu (μ)	Kappa (κ)	Delta (Δ)	Epsilon (ϵ)	Sigma (δ)
Effects					
Analgesia	.++	.+	./-		
Euphoria	.++				
Respiratory depression	.+				.+
Sedation		.+		.+	.+
Dysphoria					.+
Hallucinations					
Stimulation					
Drugs					
Morphine	.++	.+	.+		
Pentazocine	./-	.+			
Nalbuphine	.-	.+			
Butorphanol	./-	.+			
Buprenorphine	./-	.-			

.+ : agonist effect
 .- : antagonist effect
 ./- : partial agonist effect

Secara klinis efek tersebut ditandai dengan timbulnya berbagai gejala (**tabel 4**).

Table 4. Effects of Morphine on the Central Nervous System

Effect	Manifestation
Analgesia Dysphoria Euphoria	Increase in ability to tolerate pain Anxiety, fear, nausea, vomiting Relief from pain, anxiety, and tension; positive feeling of pleasure
Mental clouding, somnolence Respiratory depression	Change in mentation, inability to concentrate, apathy, lethargy, drowsiness, sleep Decrease in respiratory rate, minute volume tidal exchange, irregular breathing, respiratory arrest
Stimulation of chemoreceptor trigger zone in medulla Interference with hypothalamic function	Nausea and vomiting Induction antidiuretic hormone release; Inhibition of ACTH and gonadotropin release; Hyperglycemia; Disordered temperature regulation

Adanya reseptor yang spesifik terhadap opiat di dalam

susunan saraf pusat menyebabkan para peneliti menduga adanya zat serupa opiat endogen yang memang diproduksi dan terdapat di dalam tubuh. Zat tersebut ditemukan pada tahun 1975 berupa pentapeptida yang diberi nama met-enkephalin dan leu-enkephalin. Enkephalin ini berfungsi serupa dengan opiat.

Efek Analgesia

Pada manusia, efek analgesia dari morfin tidak disertai dengan penurunan kesadaran dan tidak mempengaruhi fungsi pancaindera ataupun fungsi motorik. Hilangnya rasa nyeri disertai dengan rasa tenang, oleh karena itu diduga efek analgesik morfin lebih banyak pada komponen afektif dibandingkan dengan pengaruhnya terhadap ambang nyeri.

Beberapa mekanisme diduga berperan dalam efek analgesia ini (**tabel 5**) :

Table 5. Possible Mechanisms of Opiate Analgesia

Activation of limbic system
Stimulation of descending serotonergic pathways
Increase in dopamine turnover
Suppression of dorsal horn nociceptive neurons

Efek terhadap Sistem Limbik

Sistem limbik mengandung reseptor opiat dalam jumlah besar, sistem ini antara lain berperan dalam timbulnya rasa nyeri menetap dan kronik (*dull and chronic pain*) yang efektif diatasi dengan opiat.

EFEK TERHADAP MOOD (SUASANA HATI)

Penggunaan morfin pada individu sehat sering menyebabkan disforia, juga rasa takut, gelisah, mual, dan muntah. Pada dosis terapeutik menyebabkan letargi, kesadaran berkabut, dan kesulitan konsentrasi; bicara pelo dan gangguan koordinasi motorik jarang dijumpai. Pada penggunaan khronik, efek tersebut berangsur-angsur menghilang.

PERUBAHAN EEG

Pemberian morfin menyebabkan gambaran frekuensi lambat dan voltase tinggi, yang mirip dengan gambaran EEG saat tidur atau pada pemberian barbiturat dosis rendah. Terdapat pengurangan fase REM dan non REM deep sleep, sedangkan fase non REM light sleep dan keadaan jaga bertambah panjang. Jenis opiat lain dapat memberikan efek berbeda, heroin dihubungkan dengan gambaran EEG bifasik yang agaknya berkaitan dengan keadaan euphoria. Penggunaan metadon jangka panjang dikaitkan dengan penurunan irama alfa, beta, dan peningkatan irama theta, tetapi relevansi klinisnya belum jelas.

EFEK TERHADAP SISTEM SEROTONIN

Efek terhadap sistem serotonin ini merupakan hipotesis terhadap efek analgesik dari morfin, karena serotonin diketahui berperan dalam modulasi persepsi nyeri. Pada binatang, pemberian 5HT intraventrikel (otak) mempotensiasi efek analgesik morfin, sedangkan inhibisi produksi 5HT dikaitkan dengan pengurangan efek analgesia dan berkurangnya kemungkinan dependensi dan toleransi.

Lesi nucleus raphe magnus -daerah padat 5HT- menyebab-

kan hilangnya efek analgetik dari morfin yang dapat dipulihkan melalui injeksi 5 HT.

EFEK TERHADAP SISTIM NORADRENERGIK

Efek analgesik opiat juga diduga melalui pengaruhnya terhadap sistim noradrenergik karena aktivasi sistim noradrenergik (A2) menghambat sensasi nyeri dan memberikan efek sinergi terhadap analgesik oleh opioid (mu reseptor).

EFEK TERHADAP SISTIM DOPAMIN

Metabolisme dopamin di otak distimulasi oleh narkotika; menyebabkan peningkatan *turn over* dopamin; efek ini dihambat oleh nalokson.

Selain itu zat antagonis dopamin ternyata memperkuat efek analgesik dari morfin.

EFEK TERHADAP AKSIS HIPOTALAMUS-HIPOFISIS

Percobaan binatang menunjukkan pengaruh morfin terhadap aksis hipotalamus-hipofisis. Injeksi morfin berulang-ulang menyebabkan penurunan sekresi ACTH yang berhubungan dengan berkurangnya sekresi *corticotropin releasing factor (CRF)* yang menyebabkan menurunnya aktivitas kortikoadrenal; siklus diurnal dari kortikosteroid juga terganggu.

Penggunaan kronik menurunkan fungsi korteks adrenal, tetapi lama kelamaan timbul toleransi.

Penghentian penggunaan morfin menyebabkan efek *re-bound* berupa peningkatan sekresi hormon secara mendadak, yang dapat berhubungan dengan gejala abstinensi.

Morfin menekan sekresi TSH; pecandu heroin dan pengguna metadon umumnya eutiroid meskipun dijumpai peningkatan kadar T3 dan T4, mungkin akibat peningkatan *thyroxin binding globulin*.

Sekresi GH juga meningkat pada pengguna khronik, selain itu juga menstimulasi sekresi ADH sehingga dapat menyebabkan berkurangnya diuresis.

EFEK TERHADAP RESPIRASI

Depresi pernafasan pada dosis terapeutik disebabkan oleh efek langsung terhadap pusat respirasi di batang otak. Efek ini maksimal dalam 7 menit setelah pemberian intravena; dalam 30 menit setelah pemberian intramuskular dan dalam 90 menit setelah pemberian subkutan, dan kembali normal setelah 2 - 3 jam.

Morfin juga mengurangi sensitivitas kemoreseptor terhadap peningkatan kadar CO₂; hal ini penting diperhatikan dalam penanganan kasus-kasus overdosis yang pernafasannya semata-mata tergantung dari derajat hipoksia, ditambah dengan usaha nafas secara sadar yang juga menurun.

EFEK TERHADAP KARDIOVASKULER

Narkotik pada dosis terapeutik jarang mempengaruhi tekanan darah dan irama jantung pada keadaan berbaring, tetapi mengurangi responnya terhadap perubahan posisi sehingga sering menyebabkan hipotensi ortostatik. Efeknya terhadap denyut jantung bervariasi, tetapi *cardiac output* tidak terpengaruh.

EFEK GASTROINTESTINAL

Morfin dan narkotik lainnya menghambat peristalsis usus halus, juga menghambat sekresi asam lambung, empedu, getah pankreas, motilitas saluran cerna menurun sehingga menyebabkan konstipasi.

Mual dan Muntah

Berlawanan dengan efek depresi morfin terhadap sebagian besar area di otak, zat ini merangsang pusat *chemoreceptor (chemoreceptor trigger zone)* sehingga sering menyebabkan mual dan muntah.

Efek ini sangat bervariasi dari orang per orang, baik dalam hal frekuensi maupun intensitasnya; bahkan penggunaan kronis kadang-kadang justru menekan aktivitas pusat muntah.

Efek mual dan muntah ini lebih sering ditemui pada pasien yang aktif dibandingkan dengan jika berbaring; dan dapat dicegah dengan antagonis narkotik dan derivat fenotiazin.

EFEK TERHADAP SARAF PERIFER

Sampai saat ini efek analgesia dari narkotik dianggap melalui aktivitasnya terhadap reseptor opioid di susunan saraf pusat; tetapi penelitian akhir-akhir ini menemukan adanya reseptor opioid di susunan saraf tepi, yang aktivitasnya meningkat pada keadaan inflamasi; efek analgesik ini juga dapat dihilangkan dengan nalokson. Percobaan penyuntikan morfin dosis kecil yang tidak efektif secara sistemik ke dalam sendi ternyata juga menghasilkan analgesia yang sebanding dengan pemberian anestetik lokal.

RINGKASAN

1. Narkotika telah dikenal dan digunakan oleh manusia sejak jaman purbakala, namun baru pada abad 19 khasiatnya diteliti secara ilmiah, dan juga mulai dibuat secara sintetik.
2. Efeknya terhadap tubuh manusia diperantarai oleh beberapa reseptor di dalam SSP yang masing-masing mempunyai sifat yang karakteristik sehingga memberikan efek klinis yang berbeda.

KEPUSTAKAAN

1. Kurniadi H., Wreksoatmodjo BR. Napza dan Tubuh Kita. Jakarta. Yayasan Jendela Peduli NAPZA; 2000.
2. Snyder SH. Drugs and The Brain. Scientific American Library, 1986.
3. Stimmel B. Pain and Its Relief without Addiction 2nd ed. Haworth Medical. Press, 1997.
4. Zackon F. The Encyclopedia of Psychoactive Drugs, Heroin The Street Narcotic. London: Burke Publ. Co., 1988.
5. NIDA Teaching Package. The Neurobiology of Drug Addiction. <http://165.112.78.61/Teaching/2/teaching.html>.