

MORFIN : PENGGUNAAN KLINIS DAN ASPEK-ASPEKNYA

Aulia Annisa Putri Heri, Anas Subarnas

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

Email korespondensi: aulia16009@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 29/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Morfin adalah salah satu obat analgesik golongan opioid kuat yang berguna untuk mengurangi rasa nyeri yang hebat setelah operasi dan tidak mampu lagi diobati dengan analgetik golongan non opioid, merupakan salah satu alkaloid tumbuhan alam yang ditemukan dalam opium dan merupakan prototype opiate. Morfin dimetabolisme melalui reaksi glukuronidasi oleh isoenzim uridine difosfat-glucoronyltransferase, hasil metabolitnya ialah morfin-3-glukoronida (M3G) dan morfin-6-glukoronida (M6G). Efek utama morfin ialah berikatan dan mengaktifasi reseptor μ -opioid pada system saraf pusat. Aktivasi dari reseptor ini akan menghasilkan efek analgesia, sedasi, *physical dependence*, euforia dan *respiratory depression*. Morfin memiliki beberapa efek samping dari saluran cerna hingga saluran kemih berupa konstipasi, mual, dan muntah.

Kata kunci : Morfin, analgesik, opioid, non opioid, M3G, M6G, reseptor μ -opioid, efek samping

ABSTRACT

Morphine is one of the strongest opioid analgesic that can reduce severe pain after surgery that cannot be treated with non-opioid analgesics, is one of the alkaloid that found in opium and is a prototype opiate. Morphine is metabolized through a gluconidation reaction by the uridine disfosfat-glucuronyltransferase isoenzyme, the results of the metabolites are morphine-3-glucoronide (M3G) and morphine-6-glucoronide (M6G). The main effect of morphine is bind and activate μ -opioid receptors in the central nerve system. This receptor activation is caused to analgesia, sedation, physical dependence, euphoria, and respiratory depression. Morphine has several side effects from the gastrointestinal tract until the urinary tract in the form of constipation, nausea and vomit.

Keyword : Morphine, analgesics, opioid, non-opioid, M3G, M6G, μ -opioid receptor, side effect

Pendahuluan

Morfin secara umum dianggap sebagai analgesic opioid pola dasar dan agen pembanding bagi semua obat pereda nyeri. Ada bukti yang menunjukkan bahwa sejak 3000 SM, opium poppy, *Papaver somniferum* ,

dibudidayakan untuk diambil bahan aktifnya (Pathan dan Williams, 2012).

Morfin dihasilkan dari opium. Opium mentah mengandung berbagai macam senyawa. Empat senyawa memiliki efek psikoaktif yaitu morfin (10-15%), noscapine (4-8%), codeine (1-

3%), dan papaverine (1-3%), sisanya adalah senyawa non psikoaktif yaitu gula, protein, lemak, air, asam meconic, lilin, karet, getah, ammonia, asam laktat dan sulphur (Foxcroft, 2007).

Pada tahun 1817 seorang ahli obat/farmasi Jerman bernama Friederich Sertuner berhasil menemukan metode isolasi senyawa Morfin dalam Opium. Kemudian produksi morfin secara komersil dilakukan oleh pelopor industry farmasi Jerman yang bernama Heinrich Emmanul Merck.

Morfin telah digunakan untuk menghilangkan rasa sakit pada pasien kanker dalam berbagai bentuk selama berabad-abad. (Pathan dan Williams, 2012).

Morfin adalah salah satu obat analgesik golongan opioid kuat yang berguna untuk mengurangi rasa nyeri yang hebat setelah operasi dan tidak mampu lagi diobati dengan analgetik golongan non opioid. Morfin tersedia dalam tablet, injeksi, dan suppositoria (Qudsi dan Jatmiko, 2016).

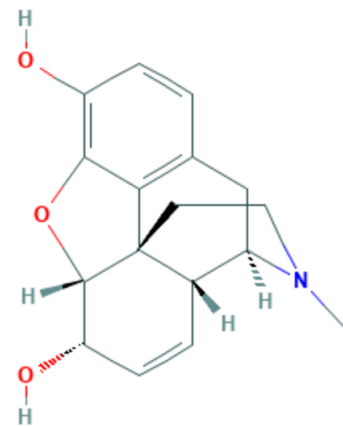
Dalam praktek klinis, morfin sering diberikan melalui rute oral atau intravena, meskipun ubkutan, transdermal, sublingual, intramuskular, epidural, intratekal, dan rute intra-artikular juga biasa digunakan tergantung pada pengaturan (Pathan dan Williams, 2012).

Pokok Bahasan

Tinjauan Kimia

Morfin adalah salah satu alkaloid tumbuhan alam yang ditemukan dalam opium dan merupakan prototype opiate. Nama IUPAC untuk morfin ialah 7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-3,6-diol (Paul L, 2002).

Morfin tidak memiliki bau, pahit, dan dapat larut dalam air pada 149 mg/L pada suhu 20°C dengan *melting point* morfin berada pada suhu 255°C. (PubChem, 2019).



Gambar 1. Struktur Morfin (PubChem, 2019).

Morfin dimetabolisme melalui reaksi glukuronidasi oleh isoenzim uridine difosfat-glucoronyltransferase. Enzim yang paling banyak digunakan pada reaksi glukuronidasi morfin yaitu UGT 2B7 dan UGT 1A3. Hasil metabolit dari reaksi glukuronidasi morfin dengan enzim UGT 2B7 ialah morfin-3-glukoronida (M3G) sedangkan metabolit yang dihasilkan dari reaksi glukuronidasi morfin dengan UGT 1A3 adalah morfin-6-glukoronida

(M6G). senyawa ini aktif secara biologis dan dapat diukur dari sampel darah perifer. Biasanya jumlah metabolit M3G lebih banyak daripada M6G (Gretton, et al, 2013).

Aktivitas Farmakologi

Morfin ialah agonis reseptor opioid, dengan efek utamanya yaitu berikatan serta mengaktivasi reseptor μ -opioid pada system saraf pusat. Aktivasi dari reseptor ini akan menghasilkan efek analgesia, sedasi, *physical dependence*, euforia dan *respiratory depression*.

Morfin adalah obat yang biasa digunakan dalam manajemen dari nyeri akut maupun kronis. Sering dijumpai juga penggunaan morfin sebagai analgesic sebelum dilakukannya operasi, untuk anestesi regional dan nyeri sendi. Efek analgesic morfin mengambil bagian pada μ (μ) opioid receptor (MOR), sebuah G protein-coupled receptor (GPCR) pada sel-sel neuron (Flemming, 2010).

Pengikatan morfin pada MOR menyebabkan aktivasi protein G dan penghambatan adenyl cyclase. Pelepasan adenosine monofosfat siklik (cAMP) berkurang, menyebabkan penghambatan saluran Ca^{2+} dan Na^{+} sehingga menghasilkan efek analgesia. Efek yang ditimbulkan morfin pada system saraf pusat ada dua, yaitu depresi dan stimulasi (Zakaria, et al, 2015).

MOR adalah reseptor G-protein-coupled yang dapat mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan seluler. Jalur pertama dimediasi oleh aktivasi G-protein sensitive terhadap pertussis-toksin. Jalur kedua diinduksi oleh perekrutan β -arrestin ke reseptor, yang menyebabkan aktivasi selanjutnya dari kaskade pensinyalan “*non-classical*” lainnya seperti jalur protein kinase yang diaktifkan oleh mitogen. (Frölich, et al, 2011 ; Boyer, 2012).

Morfin umumnya dianggap sebagai agonis MOP pola dasar yang dibandingkan dengan semua analgesic lainnya, juga menghilangkan tingkat aktivitas pada resptor tambahan, bertindak sebagai agonis pada reseptor MOP, tetapi juga memiliki aktivitas pada reseptor KOP dan DOP.

Dimana agonis receptor MOP ini bertanggungjawab atas sebagian besar sifat analgesic dari opioid. Aktivitas pada reseptor opioid juga bertanggungjawab atas banyak efek samping yang biasanya terlihat dengan penggunaannya. Opioid dapat menyebabkan penurunan tingkat kesadaran dan euphoria, menjadikan seringnya disalahgunakan. (Morgan, et al, 2012 ; Butler, et al, 2011).

Mereka juga memberikan efek pada system pernapasan, mengurangi laju pernapasan dan mendapatkan reflex jalan nafas, efek yang dianggap menguntungkan selama anestesi (Chang, et al, 2010).

Dalam praktek klinis, morfin sering diberikan melalui rute oral atau intravena, meskipun subkutan, transdermal, sublingual, imtramuskular, epidural, intratekal, dan rute intra-artikular juga biasa digunakan tergantung pada pengaturan.

Namun, karena kelarutan lemaknya yang rendah, morfin menembus barrier darah-otak secara perlahan, hal ini menyebabkan morfin memiliki onset efek yang relative lambat jika diberikan melalui rute di luar barrier ini. Dengan kata lain bahwa bahkan setelah pemberian secara intravena, efek analgesic puncak tidak akan tercapai untuk beberapa waktu. Pemberian morfin secara oral akan lebih lanjut bertindak untuk memperlambat timbulnya aksi ini dan mengurangi bioavailabilitas morfin (Pathan dan Williams, 2012).

Penggunaan Klinis

Morfin dapat meringankan rasa sakit yang disebabkan oleh serangan jantung atau infark miokard. Nyeri ini biasanya berupa nyeri dada yang parah dan menyiksa yang sering menjalan ke sisi dalam lengan kiri, leher, punggung, dan kepala. Bidang ini adalah salah satu penggunaan morfin yang penting dalam praktik klinis saat ini (Pathan dan Williams, 2012).

Selain itu, morfin juga dapat menghilangkan nyeri tulang dan sendi yang

parah, menghilangkan rasa sakit sebelum, selama dan setelah operasi terutama operasi besar yang melibatkan tulang dan organ besar (Charles, 2002).

Morfin juga dapat digunakan sebagai anestesi umum untuk menenangkan pasien, juga anestesi regional seperti anestesi spinal atau epidural (Chang, et al, 2010).

Efek Samping

Morfin memiliki efek pada beberapa organ saluran cerna. Di lambung, morfin dapat menghambat sekresi HCl, sehingga menyebabkan pergerakan lambung menurun, tonus bagian antrum meningkat serta motilitasnya berkurang disamping itu sfingter pylorus berkontraksi, berakibat pada pergerakan pada isi lambung menuju duodenum melambat. Pada usus halus, morfin dapat menurunkan sekresi empedu maupun pancreas, serta memperlambat penyerapan makanan pada usus halus. Sedangkan di dalam usus besar, morfin dapat menurunkan atau meniadakan gerakan propulsi usus besar, meningkatkan tonus lalu menyebabkan spasme pada usus besar, hal ini mengakibatkan penerusan isi kolon diperlambat dan tinja menjadi lebih keras (Charles, 2002)

Konstipasi atau sembelit ada masalah umum, terjadi pada 40% - 95% pasien yang diberikan opioid, bahkan hanya dengan dosis tunggal morfin. Walaupun sering dianggap

sebagai efek samping yang sepele, konsekuensi jangka panjang dari sembelit dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan, dengan efek buruk pada kualitas hidup pasien.

Sembeli parah dapat memaksa pasien untuk mengurangi dosis opioid yang mengakibatkan penurunan analgesia. Sembelit kronis dapat menyebabkan pembentukan wasir, nyeri rectum dan rasa terbakar, sumbatan usus, dan potensi pecahnya usus dan kematian. Opioid mengaktifkan reseptor mu di saluran pencernaan yang bertanggungjawab atas motilitas usus membentuk distribusi vascular serta aplikasi local ke usus.

Morfin dapat bertindak dalam CNS untuk mengubah aliran otonom ke usus. Perifer mempengaruhi motilitas usus dengan stimulasi langsung reseptor opioid dalam system saraf enteric. (Benyamin, et al, 2008).

Mual dan muntah yang terjadi sebagai efek samping morfin, disebabkan oleh akibat morfin menstimulasi pada pusat muntah di bagian otak medulla oblongata. Ketika pusat muntah menerima rangsangan impuls afferen dari CTZ dimana melalui stimulasi langsung maupun tidak pada saluran pencernaan. Pada area pusat muntah itu, terdapat banyak reseptor-reseptor yang memiliki peran dalam proses terjadinya mual dan muntah, sedangkan antiemetik umumnya bekerja dengan

menghambat neurotransmitter pada reseptor tersebut. Impuls efferen akan melalui saraf kranialis V, VII, IX, X dan XII lalu ke saluran gastrointestinal sehingga dapat menimbulkan efek mual dan muntah (Acalovschi, 2002).

Morfin juga mempengaruhi saluran berkemih. Mekanisme retensi urin masih belum sepenuhnya dipahami. Opioid dalam hal ini morfin dikenal dapat mengurangi tonus detrusor dan kekuatan kontraksi, mengurangi sensasi penuh dan keinginan untuk membatalkan, serta menghambat reflex berkemih. Efek ini bersifat nalokson reversible.

Efek samping jantung dari opioid tidak terlalu umum. Morfin telah dikaitkan dengan pelepasan histamine dan akibat vasodilatasi dan hipotensi. Efek samping ini sebagian diblokir oleh H1 antagonis tetapi sepenuhnya dibalik oleh nalokson. Stimulasi dari parasimpatis juga berkontribusi terhadap terjadinya bradikardia (Benyamin, et al, 2008).

Penyalahgunaan

Neurogenesis yang adekuat penting untuk fungsi otak. Oleh karena itu, penguangan neurogenesis yang diinduksi morfin dapat mempengaruhi kkinerja memori, pembelajaran, reaktivitas emosional, dan tingkat kecemasan. Ada kemungkinan bahwa seiring dengan penurunan kemampun belajar, adaptasi dalam

system *rewarding* terjadi dan penyalahguna morfin tidak dapat mengatasi disfungsi ini untuk menghindari penyalahgunaan morfin (Famitafreshi, et al, 2015 ; Dilokthornsakul, et al, 2016).

Dalam penelitian Butler, et al (2008), hasilnya menunjukkan bahwa banyak dari penyalahguna morfin secara signifikan lebih cenderung menggunakannya dengan cara disuntikkan ketimbang analgesic opioid lainnya.

Morfin suntik lebih disukai karena segera menimbulkan efek senang dan kelelahan yang lebih kuat dan cepat terasa pada pengguna serta morfin suntik tidak menyebabkan gangguan pada lambung (Courtwright, 2001).

Simpulan

Morfin adalah obat yang biasa digunakan dalam manajemen dari nyeri akut maupun kronis. Morfin dimetabolisme melalui reaksi glukuronidasi oleh isoenzim uridine difosfat-glucoronyltransferase. Enzim yang paling banyak digunakan pada reaksi glukuronidasi morfin yaitu UGT 2B7 dan UGT 1A3. Hasil metabolit dari reaksi glukuronidasi morfin dengan enzim UGT 2B7 ialah morfin-3-glukoronida (M3G) sedangkan metabolit yang dihasilkan dari reaksi glukuronidasi morfin dengan UGT 1A3 adalah morfin-6-glukoronida (M6G). Efek analgesic morfin mengambil bagian pada μ opioid

receptor (MOR), sebuah G protein-coupled receptor (GPCR) pada sel-sel neuron. Morfin juga memberikan efek yang menguntungkan selama anestesi.

Morfin dapat meringankan rasa sakit yang disebabkan oleh serangan jantung atau infark miokard. Selain itu, morfin juga dapat menghilangkan nyeri tulang dan sendi yang parah, menghilangkan rasa sakit sebelum, selama dan setelah operasi serta Morfin juga dapat digunakan sebagai anestesi umum untuk menenangkan pasien.

Namun disamping itu, morfin juga memberikan beberapa efek samping yang cukup merugikan seperti yang paling umum ialah mual, muntah, dan sembelit.

Daftar Pustaka

- Acalovschi I. 2002. Postoperative nausea and vomiting. *Curr Anaesth Critical Care*. Vol 13: 37-43.
- Benyamin R, Trescot M. A., Datta S., Buenaventura R., Adlaka R., Sehgal N., Glaser E.S., Vallejo R. 2008. Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician: Opioid Special Issue*: 11: S105-S120
- Boyer, E.W. 2012. Management of Opioid Analgesic Overdose. *N Engl J Med* .Vol 367(2): 146-155

- Butler, S.F., et al. 2011. Abuse Risks And Routes Of Administration Of Different Prescription Opioid Compounds And Formulations. *Harm Reduction Journal*. Vol 8:29
- Chang, et al. 2010. A Comparison Of The Respiratory Effects Of Oxycodone Versus Morphine: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Investigation. *Anaesthesia*. Vol 65 pp 1007-1012
- Charles, E., I. 2002. Clinical Pharmacology of Opioid for Pain. *The Clinical Journal of Pain*. Vol 18 No. 4
- Courtwright, D. T. 2001. *Forces Of Habit. Drugs and The Making of The Modern World*. Harvard University Press
- Dilokthornsakul, et al. 2016. Risk Factors of Prescription Opioid Overdose Among Colorado Medicaid Beneficiaries. *The Journal of Pain*. Vol 17 No.4 pp 436-443
- Flemming, K. 2010. The Use of Morphine to Treat Cancer –Related Pain: A Synthesis of Quantitative and Qualitative Research. *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol 39 No.1
- Foxcroft, L. 2007. *The Making of Addiction: The ‘Use and Abuse’ of Opium in Nineteenth-Century Britain*. Burlington: Ashgate Publishing Company
- Framitafreshi, H., Karimian, M., Marefati, N. 2015. Long-Term Morphine Addiction Reduces Neurogenesis And Memory Performance And Alters Emotional Reactivity And Anxiety Levels In Male Rats. *Dove Press Journal: Open Access Animal Physiology*. Vol 7 pp 129-136
- Frölich, N., et al. 2011. Distinct Pharmacological Properties Of Morphine Metabolites At G-Protein And B-Arrestin Signaling Pathways Activated By The Human μ -Opioid Receptor. *Biochemical Pharmacology, Elsevier*. hal-00690183
- Gretton, et al. 2013. Plasma Morphine and Metabolite Concentrations Are Associated With Clinical Effects of Morphine in Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol 45 No. 4
- Holtman, et al. 2010. The analgesic and toxic effects of nornicotine enantiomers alone and in interaction with morphine in rodent models of acute and persistent pain. *Pharmacol Biochem Behav*. Vol 94(3): 352
- Morgan, et al. 2012. Effects of Morphine on Thermal Sensitivity in Adult and Aged

- Rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
Vol 67(7): 705-713
- Pathan, H., and Williams, J. 2012. Basic Opioid Pharmacology: An Update. *British Journal of Pain*. Vol 6(1) 11 -16
- Paul, L., Schiff, Jr. 2002. Opium and Its Alkaloids. *American Journal of Pharmaceutical Education*. Vol. 66. 186-190
- PubChem. 2019. Morphine. Available at <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Morphine> Accessed at June, 11th 2019.
- Qudsi, A.S. dan Jatmiko, H D. 2016. Prevalensi Kejadian Ponv Pada Pemberian Morfin Sebagai Analgetik Pasca Operasi Penderita Tumor Payudara Dengan Anestesi Umum Di Rsup Dr. Kariadi Semarang. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. Vol 5 No. 3
- Zakaria, et al. 2015. Analgesic Effect Of Honey Bioactive Compounds And Its Role In Reducing Morphine Tolerance. *Pharmaceutical Science*. Vol. 5 (11), pp. 146-150