

Tatalaksana Putus Zat dan Intoksikasi Opioid

Shelly Iskandar

Bagian Psikiatri FK Universitas Padjadjaran/ RS Hasan Sadikin Bandung

I. Latar Belakang

Di antara penyakit medis dan sosial di abad ke-21 ini, adiksi narkotika, psikotropika, dan zat adiktif lainnya (NAPZA) merupakan salah satu penyakit yang paling menyita tenaga dan biaya dalam upaya terapinya. Ringkasan eksekutif Survei Nasional Perkembangan Penyalahgunaan Narkotika di Indonesia tahun 2011 (Kerugian Sosial dan Ekonomi) menunjukkan bahwa 3,7 juta sampai 4,7 juta orang atau sekitar 2,2% dari total seluruh penduduk Indonesia yang berisiko terpapar narkotika di tahun 2011. Penyalahguna tersebut, terdistribusi atas 27% coba pakai, 45% teratur pakai, 27% pecandu bukan suntik, dan 2% pecandu suntik. Prevalensi tersebut mengalami kenaikan dibandingkan tahun sebelumnya (1).

Estimasi kerugian biaya ekonomi akibat narkotika tahun 2011 lebih tinggi sekitar 49% dibandingkan tahun 2008. Dengan total kerugian biaya sekitar Rp.48,2 trilyun (2011) terdiri atas Rp. 44,4 trilyun kerugian biaya individual dan Rp. 3,8 trilyun adalah biaya sosial. Pada biaya individu, sebagian besar (39%) untuk biaya konsumsi narkotika. Biaya terbesar kedua adalah untuk pelayanan kesehatan saat pengguna narkotika mengalami gejala putus zat, penggunaan dosis berlebih, dan penyakit penyerta lainnya seperti HIV, Tuberculosis, dan lain-lain. Sedangkan pada biaya sosial sebagian besar (90%) diakibatkan oleh kerugian biaya akibat kematian karena narkotika (*premature death*) (1). Penyebab kematian terbanyak adalah akibat penggunaan dosis berlebih (intoksikasi). Kejadian intoksikasi paling banyak terjadi pada pengguna narkotika suntik. Zat yang paling banyak digunakan oleh pengguna narkotika suntik adalah opiat/ opioid (2).

Opiat/opioid adalah bahan kimia psikoaktif yang bekerja dengan mengikat reseptor opioid, yang ditemukan terutama di sistem saraf pusat, sistem perifer dan saluran cerna yang mengakibatkan depresi susunan saraf pusat (SSP), analgesik, dan euforia (3). Penggunaan opiat/ opioid terus meningkat. Pada tahun 2012, 4,9 juta orang di Amerika Serikat menggunakan opiat/ opioid yang diresepkan dalam satu bulan terakhir. Jika dibandingkan antara tahun 2002 dan 2011, penggunaan heroin juga meningkat sebesar 50%. Secara keseluruhan, kira-kira 0,1% penduduk Amerika menggunakan opiat/ opioid dan setengah dari jumlah tersebut memenuhi kriteria ketergantungan opiat/ opioid (4).

Gejala putus zat opiat/ opioid lebih berat dibandingkan gejala putus zat lainnya dan yang terutama adalah nyeri (4). Intoksikasi dan gejala putus zat pada pengguna opiat/ opioid

pada umumnya menunjukkan gejala-gejala yang cukup berat sehingga penderitanya memerlukan perawatan medis. Pada makalah ini akan dibahas mengenai intoksikasi dan gejala putus zat opiat/ opioid dari aspek mekanisme biomolekuler, diagnosis, dan penatalaksanaannya.

II. Opiat dan Opioid

Opiat merupakan turunan dari tanaman opium. Contoh obat yang termasuk dalam golongan opiat adalah morfin dan kodein. Opioid adalah derivat semisintetik dari opium dan molekul lain yang dapat mengaktivasi reseptor opioid. Contoh obat yang termasuk dalam golongan opioid adalah metadon, oksikodon, dan buprenorfin (5).

Opiat/ opioid diklasifikasikan berdasarkan efek pada reseptornya. Opiat/ opioid yang setelah berikatan dengan reseptor mengaktifkan pensinyalan sekunder dinamakan agonis; mengaktifkan tetapi tidak sekuat agonis disebut agonis parsial; dan yang tidak memberikan efek atau memberikan efek yang berlawanan dengan agonis digolongkan sebagai antagonis (6). Pembagiannya adalah sebagai berikut (7):

1. Agonis opioid kuat: morfin, heroin, meperidin, metadon, alfentanil, fentanil, remifentanil, sufentanil
2. Agonis opioid rendah-sedang: kodein, oksikodon, propoksifen
3. Agonis parsial opioid: buprenorfin, butorfanol, nalbufin, pentazosin
4. Antagonis opioid: nalokson, naltrekson

III. Intoksikasi

Intoksikasi opiat/ opioid akut adalah kumpulan gejala yang disebabkan oleh penggunaan opiat dan/atau opioid dalam dosis cukup tinggi sehingga terjadi gangguan kesadaran, fungsi kognitif, persepsi, afek/mood, perilaku atau fungsi dan respon psikofisiologis lainnya. Intoksikasi opioid akut adalah suatu keadaan darurat yang harus segera ditangani agar tidak menimbulkan kematian. Intoksikasi opioid akut harus dipantau dengan ketat oleh perawat dan dokter yang merawatnya (3).

3.1 Epidemiologi

Penyebab kematian terbanyak yang berkaitan dengan kecelakaan pada orang dewasa adalah keracunan obat. Penelitian selama 11 tahun di Connecticut, USA menunjukkan bahwa dari 2900 kematian yang berkaitan dengan kecelakaan pada orang dewasa, 77%-nya berhubungan dengan opiat/ opioid. Angka kejadian dalam setiap tahunnya terus meningkat

walaupun kematian akibat heroin tetap konstan. Metadon, Oksikodon, dan Fentanil adalah opioid yang sering diresepkan dan menyebabkan peningkatan nyata pada kematian yang berkaitan dengan opioid. Kematian akibat persepsian opioid biasanya melibatkan obat lain seperti benzodiazepin, dan terjadi pada daerah suburban dibandingkan dengan kematian yang berhubungan dengan persepsian heroin atau metadon. Kematian yang berhubungan dengan heroin terjadi pada non kulit putih, kebanyakan melibatkan penggunaan alkohol dan kokain dan terjadi di kota-kota besar (8).

Di Indonesia, penelitian BNN di 17 provinsi menunjukkan bahwa penyebab kematian terbanyak adalah akibat penggunaan dosis berlebih. Rerata jumlah penggunaan dosis berlebih dalam setahun terakhir sebanyak 2 kali dan waktu terakhir kejadian penggunaan dosis berlebih sekitar 2-10 bulan lalu (1).

3.2 Pencegahan

Kejadian penggunaan dosis berlebih sering terjadi pada pasien rehabilitasi dan narapidana terutama dalam 2 minggu pertama setelah dibebaskan karena penderita adiksi telah mengalami neuroadaptasi setelah selama dalam tahanan tidak mengkonsumsi narkoba atau mengkonsumsi narkoba dalam jumlah minimal. Penyalaguna opiat/ opioid yang biasa menggunakan opiat/ opioid dalam dosis yang besar karena terjadinya toleransi akan menurun neuroadaptasinya setelah tidak menggunakan opiat/ opioid. Abstinensi menyebabkan toleransi dan gejala putus zat secara fisik tidak ada lagi. Saat penderita adiksi menemui faktor pencetus seperti bertemu teman lama yang juga pemakai narkoba, mengalami stres/ permasalahan, atau ditawarkan kembali oleh bandar maka seringkali pasien menggunakan dosis narkoba sama sebelum dia ditahan atau direhabilitasi sehingga menimbulkan intoksikasi (9).

Ketergantungan narkoba perlu diatasi dengan konseling yang konsisten. Konseling dan layanan psikiatri dasar sangat diperlukan. Banyak penyedia layanan terutama di layanan primer yang tidak memiliki kemampuan dan percaya diri untuk mengatasi ketergantungan NAPZA termasuk ketergantungan opiat/ opioid (1). Peningkatan keterampilan tenaga kesehatan merupakan salah satu kunci keberhasilan pencegahan terjadinya intoksikasi.

3.3 Mekanisme biologi molekuler terjadinya intoksikasi

Salah satu reseptor utama dalam sistem opiat/ opioid adalah reseptor opioid mu (ROM) (10). Reseptor opioid mu terdistribusi secara luas dalam sistem saraf pusat, terutama di striatum, talamus, nukleus traktur solitarius, lokus serulus, area ventral tegmental, substantia nigra, pars kompakta dan saraf tulang belakang (11, 12) dan memodulasi pelepasan

norepinefrin presinaptik dan dopamin yang memegang peranan penting pada jalur kenikmatan di otak dan dalam perilaku yang menimbulkan gairah (12).

Reseptor opioid mu (ROM) termasuk dalam *G-protein-coupled reseptor (GPCR) superfamily* yang memiliki 7 domain protein transmembran. ROM berikatan dengan protein G inhibitor Gi/Go heterotrimerik. Ketika agonis berikatan dengan reseptor, hal tersebut menginduksi perubahan GDP menjadi GTP pada protein G yang menyebabkan disosiasi reseptor dan protein G. Subunit alfa dan subunit β/γ juga mengalami disosiasi. Subunit β/γ mengaktifkan saluran *G protein-activated inwardly rectifying potassium (GIRK)* dan menghambat saluran tegangan-sensitif kalsium (13-15). Saluran K^+ dan Ca^{2+} adalah target selular yang segera dari kerja opioid. Pembukaan saluran K^+ menyebabkan hiperpolarisasi dan penghambatan impuls dan bertanggung jawab terhadap sebagian besar efek sitemik dari pemberian opioid (16). Inhibisi dari saluran-saluran yang tergantung pada Ca^{2+} menghambat pelepasan neurotransmitter (15).

ROM memiliki 2 tipe reseptor yaitu $\mu 1$ and $\mu 2$. Kedua jenis reseptor ini memiliki fungsi yang berbeda: reseptor $\mu 1$ berperan dalam analgesia dan reseptor $\mu 2$ berperan dalam depresi pernafasan dan dependensi fisik (12). Aktivasi ROM akan semakin meningkat dengan meningkatnya jumlah opioid yang dimasukkan ke dalam tubuh.

3.4 Diagnosis (17)

- a. Baru menggunakan opiat/ opioid
- b. Perubahan psikologis dan perilaku yang bermasalah dan nyata secara klinis (misalnya euforia diikuti dengan apati, disforia, agitasi psikomotor atau retardasi psikomotor, dan penilaian yang terganggu) yang terjadi saat atau segera setelah penggunaan opiat/ opioid
- c. Konstriksi pupil (atau dilatasi pupil yang disebabkan oleh anoksia akibat penggunaan dosis berlebih yang parah), dan satu atau lebih tanda atau gejala yang terjadi selama atau segera setelah penggunaan opiat/ opioid:
 1. Mengantuk atau koma
 2. Bicara cadel
 3. Gangguan perhatian dan memori
- d. Tanda dan gejala tidak disebabkan oleh kondisi medis lainnya dan tidak dapat diterangkan oleh gangguan mental lainnya, termasuk intoksikasi oleh zat lainnya

Contoh kasus penggunaan dosis berlebih pada anak: dilaporkan kasus anak berusia 3 tahun yang meminum metadon, mengalami penurunan kesadaran dan kesulitan bernafas. Terdapat riwayat diare dan muntah-muntah dua hari sebelumnya, tetapi tidak ada peningkatan suhu badan. GCS 3/15, suhu 35,6 °C, tekanan darah 70/30 mmHg dan denyut jantung 120 kali per menit, diameter pupil 2 mm, kanan dan kiri sama, tidak terdapat oedema pada papil, metabolik asidosis dengan pH 6,8, diagnostik radiologis dari CT Scan adalah cerebellitis (18).

3.5 Diagnosis Banding (17)

- Intoksikasi yang disebabkan oleh zat lainnya.

Intoksikasi alkohol dan hipnotik sedatif dapat menyebabkan gambaran klinis yang menyerupai intoksikasi opioid. Intoksikasi alkohol atau hipnotik sedatif biasanya dapat dibuat pada keadaan tidak terdapat konstiksi pupil atau tidak adanya perubahan terhadap pemberian nalokson. Pada beberapa kasus, intoksikasi dapat disebabkan oleh penggunaan bersamaan opioid dengan alkohol dan sedatif lainnya. Pada kasus seperti ini, pemberian nalokson tidak akan merubah semua efek sedatif.

- Gangguan yang berhubungan dengan opiat/ opioid

Intoksikasi opiat/ opioid dapat dibedakan dengan gangguan yang diinduksi oleh opioid (misalnya gangguan depresi yang diinduksi opioid, yang onsetnya terjadi pada saat intoksikasi) karena gejala pada gangguan tersebut (misalnya depresi) mendominasi tampilan klinis dan memenuhi kriteria dari gangguan yang berhubungan.

3.6 Tatalaksana (19)

- o Deteksi dini dan tegakkan diagnosis dengan segera.
- o Lakukan anamnesis dan pemeriksaan dengan segera dan dalam waktu singkat.
- o Pemeriksaan fisik dan laboratorium
 - Gejala utama : Miosis (konstriksi pupil) sampai pint point pupil, ucapan yang tidak jelas, depresi respiratorik, hipotensi, hipotermia, bradikardia, konstipasi, serta mual dan muntah.
 - Pemeriksaan urin
- o Penatalaksanaan

- Perbaiki tanda vital (tekanan darah, pernafasan, denyut nadi, temperatur suhu badan)
- Berikan antidotum Naloxon HCL (Narcan, Nokoba) dengan dosis 0,01mg/kgBB secara IV/IM,/SC
- Kemungkinan perlu perawatan ICU, khususnya bila terjadi penurunan kesadaran
- Observasi selama 24 jam untuk menilai stabilitas tanda-tanda vital

IV. Putus Zat Opioid

Putus zat adalah suatu sindroma yang terjadi ketika konsentrasi NAPZA di darah atau jaringan menurun pada individu yang telah mempertahankan penggunaan jangka panjang dari NAPZA tersebut. Setelah mendapatkan gejala putus zat, seseorang akan menggunakan NAPZA untuk mengurangi gejala yang dialaminya. Putus zat opioid dapat menyebabkan timbulnya gangguan fisik dan atau psikologis. Putus zat opioid dapat merupakan suatu keadaan emergensi yang harus segera ditangani agar tidak menimbulkan kematian atau penderitaan bagi pasien (3).

Dalam *Diagnostic Statistical Manual* (DSM) V, gejala putus zat yang terjadi pada terapi medis yang sesuai, tidak digolongkan pada gangguan penggunaan zat. Jika NAPZA yang digunakan dalam terapi medis tersebut digunakan secara berlebihan dan terdapat perilaku pencarian NAPZA yang kompulsif maka diagnosis gangguan penggunaan zat dapat ditegakkan (17).

2.1 Mekanisme biologi molekuler terjadinya gejala putus zat opiat/ opioid

Putus zat opiat/ opioid merupakan hasil dari adaptasi di berbagai tingkatan dalam sistem saraf tetapi mekanisme yang pasti untuk menjelaskan berbagai gejala putus zat belum sepenuhnya dipahami (5). Salah satu penjelasannya adalah melalui mekanisme pada ROM. Subunit yang berikatan dengan GTP pada ROM menghambat enzim adenilat siklase yang menyebabkan terjadinya penurunan cAMP intra sel (20). Penurunan kadar cAMP tampak berhubungan dengan perubahan keadaan fosforilasi dari beberapa protein yang menjadi substrat untuk protein kinase A dan untuk mengurangi transkripsi beberapa gen yang memiliki elemen promotor responsif cAMP (16). Diantara gen-gen yang diregulasi terdapat gen yang mengkode prekursor peptida opioid sehingga opioid endogen yang diproduksi oleh tubuh mengalami penurunan dan menyebabkan gejala putus zat (16).

Mekanisme lain adalah melalui fosforilasi reseptor oleh GPCR kinase (GRKs) yang mengarah pada perekrutan arestin. Interaksi arestin dengan GPCRs menyebabkan pemisahan pensinyalan G-protein dari reseptor (desensitisasi reseptor) dan penerimaan mesin endositik yang menuju pada proses internalisasi reseptor (21). Namun, morfin hanya menyebabkan desensitisasi lemah atau parsial dan sedikit atau tidak sama sekali dalam proses endositosis. Hal inilah yang akan menyebabkan terjadinya toleransi dan ketergantungan dalam terapi morfin kronis (22).

2.2 Diagnosis (17)

A. Adanya gejala-gejala sebagai berikut:

1. Hilangnya atau berkurangnya penggunaan opiat/ opioid yang cukup berat dan berlangsung lama (misalnya beberapa minggu atau lebih)
2. Pemberian antagonis opiat/ opioid setelah periode pemakaian opiat/ opioid

B. Tiga atau lebih dari hal-hal di bawah ini yang timbul dalam beberapa menit sampai beberapa hari setelah kriteria A:

1. Suasana perasaan tidak senang (disforik)
2. Mual muntah
3. Nyeri otot
4. Lakrimasi dan/ atau rinore
5. Dilatasi pupil, piloereksi, atau berkeringat
6. Diare
7. Menguap
8. Demam
9. Insomnia

C. Tanda dan gejala pada kriteria B menyebabkan stress atau gangguan yang nyata secara klinis dalam fungsi sosial, pekerjaan, atau area lainnya yang penting

D. Tanda dan gejala tidak disebabkan oleh kondisi medis lainnya dan tidak dapat diterangkan oleh gangguan mental lainnya, termasuk intoksikasi atau gejala putus zat oleh zat lainnya

Waktu terjadinya dan keparahan dari gejala putus zat tergantung pada waktu paruh dari jenis opioid yang digunakan. Sebagian besar individu yang secara fisiologis tergantung pada NAPZA yang memiliki kerja jangka pendek seperti heroin akan mulai untuk mengalami gejala putus zat dalam 6-12 jam setelah dosis terakhir. Gejala putus zat

mungkin muncul dalam 2-4 hari jika opioid yang digunakan merupakan obat yang kerja jangka panjang seperti metadon, LAAM (*L-alpha-acetylmethadol*), atau buprenorfin. Gejala putus zat pada opioid jangka pendek seperti heroin biasanya mengalami puncak dalam 1-3 hari dan secara bertahap menghilang dalam periode 5-7 hari. Gejala putus zat yang kurang akut dapat berlangsung selama beberapa minggu sampai beberapa bulan. Hal ini termasuk gejala kronis seperti cemas, disforia, anhedonia, dan insomnia. Derajat keparahan dari ketergantungan opiat/ opioid dan gejala somatik yang ditimbulkan dari putus zat merupakan faktor penyebab utama terjadinya adiksi terhadap opiat/ opioid (5).

Gejala putus zat juga dapat terjadi jika pasien menurunkan dosis pemakaiannya atau menggunakan opiat atau opioid yang memiliki kekuatan yang menstimulasi reseptor yang lebih rendah tetapi memiliki kemampuan berikatan dengan reseptor yang lebih tinggi. Misalnya jika pasien menggunakan metadon kemudian menyuntikan buprenorfin maka pasien akan mengalami gejala putus zat karena metadon memiliki efek menstimulasi reseptor lebih tinggi daripada buprenorfin tetapi buprenorfin memiliki kemampuan berikatan dengan reseptor yang lebih tinggi dari pada metadon.

2.3 Diagnosis Banding (17)

- Gangguan putus zat lainnya

Ansietas dan kondisi tidak tenang yang berhubungan dengan putus zat opioid menyerupai gejala pada putus zat hipnotik sedatif. Gejala putus zat opiat/ opioid disertai dengan rinore, lakrimasi, dan dilatasi pupil, yang tidak terdapat pada gejala putus zat hipnotik sedatif

- Intoksikasi zat lainnya

Dilatasi pupil dapat juga terjadi pada intoksikasi halusinogen dan stimulan. Walaupun demikian, tanda dan gejala lainnya dari gejala putus zat opioid seperti mual, muntah, diare, kram abdominal, rinore, dan lakrimasi tidak terjadi.

- Gangguan lainnya yang diinduksi oleh opioid

Gejala putus zat opioid dibedakan dari gangguan yang diinduksi opioid (misalnya gangguan depresi yang diinduksi opioid, dengan onset saat gejala putus zat) karena gejala pada gangguan tersebut berlebihan jika dibandingkan gejala putus zat opioid yang biasa terjadi dan memenuhi kriteria untuk gangguan tersebut.

2.4 Tatalaksana (19)

- o Deteksi dini dan tegakkan diagnosis dengan segera.

- Lakukan anamnesis dan pemeriksaan dengan segera dan dalam waktu singkat.
- Pemeriksaan fisik dan laboratorium
 - Gejala utama : mata dan hidung berair, menguap, berkeringat, agitasi dan iritabel, *goosebumps*, perasaan panas dan dingin, kehilangan nafsu makan, keinginan kuat untuk menggunakan heroin (*craving*), kram perut, diare, mual, muntah, nyeri punggung, nyeri persendian, tangan atau kaki, sakit kepala, sulit tidur, letargi, *fatigue*, tidak dapat istirahat, sulit konsentrasi, keringat meningkat
 - Lab rutin, elektrolit, gula darah sewaktu
- Penatalaksanaan
 - Simtomatik sesuai gejala klinis; Analgetik (Tramadol, Asam Mefenamat, Paracetamol), Spasmolitik (Papaverin), Dekongestan, Sedatif - Hipnotik, Anti diare
 - Substitusi Golongan Opioida: Kodein, Metadon, Buprenorfin yang diberikan secara *tapering off*. Untuk Metadon dan Buprenorfin terapi dapat dilanjutkan untuk jangka panjang (Rumatan)
 - Substitusi non opioida; Klonidin dengan dosis 17mcg/KgBB dibagi dalam 3-4 dosis diberikan selama 10 hari dengan tapering of 10%/hari, perlu pengawasan tekanan darah. Bila tekanan darah *systole* kurang dari 100 mmHg atau *diastole* kurang dari 70 mmHg maka Klonidin harus dihentikan
 - Pemberian sedatif-hipnotika, neuroleptika (yang memberi efek sedatif, misal; Clozapin 25 mg, atau Klorpromazin 100 mg)

Referensi

1. Badan Narkotika Nasional. Ringkasan Eksekutif: Survei Nasional Perkembangan Penyalahgunaan Narkoba di Indonesia Tahun 2011 (Kerugian Sosial dan Ekonomi). 2011.
2. Badan Narkotika Nasional. Laporan Akhir Survei Nasional Perkembangan Penyalahguna Narkoba Tahun Anggaran 2014. 2014.
3. Sadock BJ, Saddock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatric : Behavior Sciences/ Clinical Psychiatric. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

4. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. 2012 Contract No.: NSDUH Series H-44, HHS Publication No. (SMA) 12-4713.
5. Ouyang H, Liu S, Zeng W, Levitt RC, Candiotti KA, Hao S. An emerging new paradigm in opioid withdrawal: a critical role for glia-neuron signaling in the periaqueductal gray. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:940613.
6. Jaffe, J., and Jaffe, A. B. Opioid-Related Disorder. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Seventh Edition*.
7. Richard D. Howland MJM. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. 3 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
8. Green TC, Grau LE, Carver HW, Kinzly M, Heimer R. Epidemiologic trends and geographic patterns of fatal opioid intoxications in Connecticut, USA: 1997-2007. *Drug and alcohol dependence*. 2011;115(3):221-8.
9. World Health Organization. Preventing overdose deaths in the criminal-justice system. Copenhagen, Denmark, 2014.
10. Cox J, De P, Morissette C, Tremblay C, Stephenson R, Allard R, et al. Low perceived benefits and self-efficacy are associated with hepatitis C virus (HCV) infection-related risk among injection drug users. *Soc Sci Med*. 2008;66(2):211-20.
11. Meng F, Xie GX, Thompson RC, Mansour A, Goldstein A, Watson SJ, et al. Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(21):9954-8.
12. Thompson RC, Mansour A, Akil H, Watson SJ. Cloning and pharmacological characterization of a rat mu opioid receptor. *Neuron*. 1993;11(5):903-13.
13. Kreek MJ, LaForge KS. Stress responsivity, addiction, and a functional variant of the human mu-opioid receptor gene. *Mol Interv*. 2007;7(2):74-8.
14. Gharagozlou P, Demirci H, David Clark J, Lameh J. Activity of opioid ligands in cells expressing cloned mu opioid receptors. *BMC Pharmacol*. 2003;3:1.
15. Satoh M, Minami M. Molecular pharmacology of the opioid receptors. *Pharmacol Ther*. 1995;68(3):343-64.
16. Di Chiara G, North RA. Neurobiology of opiate abuse. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13(5):185-93.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*, 2014.

18. Mills F, MacLennan SC, Devile CJ, Saunders DE. Severe cerebellitis following methadone poisoning. *Pediatric radiology*. 2008;38(2):227-9.
19. Direktorat Bina Kesehatan Jiwa Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Penatalaksanaan Kegawatdaruratan Psikiatrik di Fasilitas Kesehatan Tingkat Primer (FKTP), 2015.
20. Tross S, Campbell AN, Cohen LR, Calsyn D, Pavlicova M, Miele GM, et al. Effectiveness of HIV/STD sexual risk reduction groups for women in substance abuse treatment programs: results of NIDA Clinical Trials Network Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(5):581-9.
21. Beaulieu JM. Morphine-induced mu-opioid receptor internalization: a paradox solved in neurons. *J Neurosci*. 2005;25(44):10061-3.
22. Martini L, Whistler JL. The role of mu opioid receptor desensitization and endocytosis in morphine tolerance and dependence. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17(5):556-64.



PERTEMUAN ILMIAH NASIONAL KESEHATAN JIWA, ADIKSI & NEUROSCIENCE I

"Peran Dokter dalam menghadapi DARURAT NARKOBA DI INDONESIA"

5-6 JUNI 2015, BANDUNG

Sertifikat

Diberikan Kepada

Shelly Iskandar, dr., Sp.Akp, Sp.KJ., M.Si., PhD

Sebagai


PEMBICARA

SK IDI : 195/SK/SP/IDI. WIL/JAB/VI/2015


Peserta : 8 SKP, Pembicara : 8 SKP, Moderator : 2 SKP


dr. Agung Frijanto, SpKJ

Direktur Eksekutif IMAN


dr. Arifah Nur Istiqomah, SpKJ (K)

Kepala Dept. Psikiatri FK UNPAD


dr. Lucky Saputra, SpKJ (K), M. Kes.

Ketua Panitia