

## Gangguan Fungsi Kognitif Akibat Penyalahgunaan Amfetamin

Regina Triswara<sup>1</sup>, Novita Carolia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Indonesia merupakan salah satu negara dengan penyalahgunaan narkoba di dunia. Berdasarkan data dari Badan Narkotika Nasional (BNN), prevalensi penyalahgunaan narkoba di Indonesia pada tahun 2015 mencapai 2,2%. Amfetamin merupakan salah satu jenis narkoba yang banyak beredar di masyarakat dan banyak dikenal dengan istilah sabu-sabu. Penyalahgunaan amfetamin disebabkan karena efek menyenangkan yang dapat dihasilkannya seperti euforia, meningkatnya energi dan kewaspadaan, meningkatnya libido dan kepercayaan diri, perasaan meningkatnya kapasitas fisik dan mental, serta peningkatan produktivitas. Efek yang ditimbulkan dari penggunaan amfetamin diperantarai oleh ikatan amfetamin dengan dopamin transporter, norepinefrin transporter, dan serotonin transporter. Namun bahaya yang diakibatkan oleh penggunaan amfetamin lebih besar dibandingkan dengan manfaatnya. Dampak negatif tersebut salah satunya adalah gangguan fungsi kognitif. Artikel ini merupakan suatu studi literatur bertujuan untuk mengetahui farmakologi kerja dari amfetamin, patofisiologi gangguan kognitif yang ditimbulkannya, dan tatalaksana secara umum bagi pasien intoksikasi amfetamin.

**Kata kunci:** amfetamin, dopamin, gangguan fungsi kognitif

## Amphetamine Abuse Causes Cognitive Dysfunction

### Abstract

Indonesia is one of countries with narcotics abuse in the world. Based on Badan Narkotika Nasional (BNN), the prevalence of narcotics abuse in Indonesia in 2015 was 2,2%. Amphetamine is one of famous narcotics in Indonesia and well known as *sabu-sabu*. Amphetamine abuse is caused by its recreational effects such as euforia, increase energy and alertness, increase libido and self esteem, the feeling of increase in physical and mental capacity, and also productivity. The effects that come from amphetamine mediated by the bonding between amphetamine and dopamine transporter, norepinephrine transporter, and serotonin transporter. But the negative effects are much more than its benefit. One of the negative effects is cognitive dysfunction. This article is a literature study aims to know the pharmacology of amphetamine, patophysiology of cognitive dysfunction due to amphetamine abuse, and treatment for people with amphetamine intoxication.

**Keywords:** amphetamine, cognitive dysfunction, dopamine.

**Korespondensi:** Nama : Regina triswara, email: Triswararegina@gmail.com No. HP :081271990374, alamat : Pondok kost arbenta, jalan soemantribojronegoro rajabasa bandarlampung

### Pendahuluan

Indonesia merupakan salah satu negara dengan penyalahgunaan narkoba di dunia. Data dari Badan Narkotika Nasional (BNN), prevalensi penyalahgunaan narkoba di Indonesia pada tahun 2015 mencapai 2,2%. Amfetamin merupakan salah satu narkoba yang banyak beredar di masyarakat dan banyak dikenal dengan istilah sabu-sabu. Penyalahgunaan amfetamin dilakukan untuk mendapatkan efek menyenangkan yang diperantarai oleh pelepasan dopamin, namun efek ini hanya bertahan sesaat. Pengguna amfetamin berisiko tinggi mengalami efek negatif pada penggunaan baik jangka pendek maupun jangka panjang. Artikel ini bertujuan untuk mengetahui farmakologi kerja dari amfetamin, patofisiologi gangguan kognitif yang ditimbulkannya dan tatalaksana secara umum bagi pasien intoksikasi

amfetamin. Artikel ini diharapkan dapat menjadi penyegar informasi bagi siapapun agar dapat menghindarkan diri dari penyalahgunaan narkoba, khususnya amfetamin.

### Isi

Amfetamin merupakan salah satu zat kimia berbahaya yang dapat menyebabkan kecanduan. Meskipun demikian amfetamin juga digunakan untuk pengobatan. Amfetamin yang digunakan untuk pengobatan adalah kelas d-amfetamin dan metamfetamin, digunakan di beberapa negara untuk mengobati berbagai penyakit seperti *attention-deficit hyperactive disorder* (ADHD), narkolepsi, dan obesitas.<sup>1</sup> Penggunaan amfetamin sebagai pengobatan sering digunakan pada orang-orang yang memiliki gangguan mental komorbid dengan

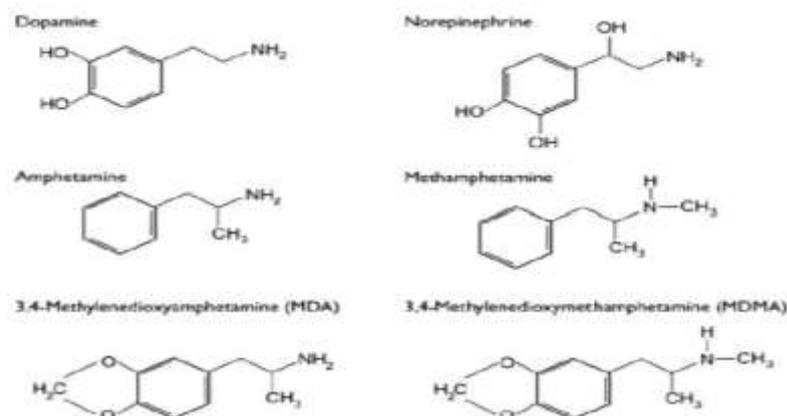
asosiasi kompleks dan dua arah.<sup>2</sup> Namun karena terjadi penyalahgunaan, amfetamin mulai dilarang penggunaannya baik untuk pengobatan atau lainnya. Amfetamin yang sering disalahgunakan adalah jenis *d*-amfetamin; methamfetamin; 3-4, metilenedioksiamfetamin; dan 3,4-metilenedioksimetamfetamin. Diantara jenis-jenis amfetamin yang paling sering disalahgunakan, metamfetamin memiliki potensi yang lebih besar untuk menimbulkan kecanduan.<sup>1</sup>

*Amfetamin* memiliki banyak nama yaitu *speed* yang merupakan sediaan amfetamin berbentuk serbuk dengan kejernihan yang rendah dan dijual dalam satuan gram atau ons. Cara pakainya adalah dengan cara dihisap atau disuntikkan. Amfetamin bentuk lain berupa pil. Pada umumnya pil ini mengandung obat stimulan rendah seperti dexamphetamin atau dapat juga berupa amfetamin serbuk yang dikemas menjadi bentuk tablet dan biasanya dijual sebagai amfetamin atau ekstasi. Pil dapat diminum langsung, digerus untuk dihirup, dan dilarutkan di dalam air untuk injeksi. Metamfetamin yang sudah dijernihkan contohnya adalah *ice* yang dikonsumsi dengan cara diasapkan pada pipa gelas kemudian ditampung dengan kertas aluminium, dicampur dengan mariyuana dan selanjutnya dihisapi seperti rokok atau disuntikkan ke dalam tubuh.<sup>3</sup>

#### Cara kerja amfetamin

Amfetamin memiliki struktur yang sangat mirip dengan neurotransmitter katekolamin

yaitu dopamin dan norepinefrin. Kesamaan struktur ini merupakan dasar cara kerja amfetamin. Amfetamin menyebabkan pelepasan monoamin melalui sitosol neuronal melalui dopamin transporter, norepinefrin transporter, dan serotonin transporter. Salah satu mekanisme kerja yang diteliti dari amfetamin adalah dengan mengganggu aktivitas *vesicular monoamine transporter-2* (VMAT-2). Amfetamin yang diberikan dalam dosis tinggi akan masuk ke dalam sel saraf melalui dopamin transporter dan berdifusi. Ketika masuk ke dalam sel, amfetamin akan berdifusi melalui membran vesikel dan terakumulasi di dalam vesikel. Akumulasi amfetamin di dalam vesikel akan menyebabkan terjadinya gangguan gradient pH yang diperlukan untuk sekuestrasi dopamin sehingga terjadilah akumulasi dopamin di dalam sitoplasma. Akumulasi dopamin di dalam sitoplasma akan mengganggu gradien konsentrasi dopamin sehingga terjadinya transport balik dopamin melalui dopamin transporter. Setelah dopamin dilepaskan, neurotransmitter tersebut akan diinaktivasi oleh monoamin oksidase. Amphetamin memiliki struktur satu cincin benzena dengan 9 atom C, 13 atom H dan 1 atom N dengan cabang pada gugus pertama sehingga Amphetamin disebut juga Alfa-metil-fenetilami, seperti terlihat pada gambar 1 merupakan gambar struktur amfetamin.<sup>4,5</sup>



Gambar 1. Struktur molekul amfetamin<sup>3</sup>

#### Pengaruh amfetamin terhadap tubuh

Berbagai bukti menunjukkan bahwa ketika dikonsumsi dalam dosis yang besar,

amfetamin akan meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif. Inaktivasi neurotransmitter juga akan menyebabkan

pelapasan spesies oksigen reaktif. Sehingga peningkatan aktivitas dopamin menyebabkan terjadinya stress oksidatif sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel. Efek ini tampak jelas terutama di dalam sitosol. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya defisit persisten dari fungsi neuron dopaminergik. Terganggunya fungsi neuron dopaminergik akan menyebabkan kerusakan otak jangka panjang karena terdapat banyak sekali daerah kaya dopamin di bagian-bagian penting otak terutama area yang mengatur gerakan, belajar, dan memori.<sup>4</sup>

Berbagai studi menunjukkan bahwa terjadi penurunan jumlah dopamin transporter di dalam striata pengguna amfetamin. Pada tubuh pengguna amfetamin ditemukan penurunan densitas dopamin transporter pada daerah striata pengguna amfetamin berdasarkan pemeriksaan dengan *positron emission tomography* (PET). Penurunan jumlah transporter dopamin ini menunjukkan adanya penurunan jumlah dopamin di dalam akson dan akson terminal. Hal ini diperkuat dengan terjadinya penurunan penanda terminal dopaminergik pada pengguna amfetamin jangka panjang.<sup>6</sup>

Selain kerusakan pada transporter dopamin, penggunaan amfetamin juga menyebabkan kerusakan pada transporter serotonin. Ditunjukkan dengan terjadinya penurunan densitas transporter serotonin pada area talamus, nukleus kaudatus, putamen, otak tengah, serebellum, dan korteks serebral pada pengguna amfetamin. Semakin lama seseorang menggunakan amfetamin maka akan semakin rendah juga densitas serotonin transporter di dalam otaknya. Akibat yang ditimbulkan dari degradasi transporter serotonin adalah meningkatnya level agresivitas pengguna.<sup>6</sup>

#### **Efek penggunaan akut amfetamin**

Efek yang dapat muncul setelah penggunaan amfetamin tergantung dari jumlah amfetamin yang dikonsumsi dan cara pemberiannya. Pada umumnya, penggunaan amfetamin menimbulkan efek akut berupa gangguan sistem simpatetik saraf otonom seperti hipertensi, takikardia, hipertermia, takipnea, dan vasokonstriksi. Selain itu penggunaan akut amfetamin dapat menyebabkan euforia, meningkatnya energi dan kewaspadaan, meningkatnya libido dan kepercayaan diri, perasaan meningkatnya

kapasitas fisik dan mental, serta peningkatan produktivitas. Efek penggunaan amfetamin dengan rokok atau injeksi akan lebih cepat dibandingkan dengan secara oral atau hirup. Pemberian secara oral atau hirup menimbulkan efek yang lebih lambat dan diserap di dalam tubuh lebih lambat. Waktu paruh amfetamin mencapai 8-13 jam.<sup>5</sup>

Penggunaan dosis yang lebih tinggi secara terus-menerus akan menyebabkan efek menyenangkan dari amfetamin menjadi semakin berkurang dan akan meningkatkan efek toksiknya. Pengguna amfetamin akan mengalami kecemasan, mudah marah, insomnia, dan kebingungan. Gejala putus obat akan terjadi pada penghentian amfetamin. Gejala yang muncul antara lain disforia, depresi, mudah marah, cemas, sulit konsentrasi, hipersomnia, kelelahan, paranoia, akatisia, dan keinginan yang kuat untuk kembali mengonsumsi amfetamin.<sup>5</sup>

#### **Efek amfetamin terhadap fungsi kognitif**

Pengaruh amfetamin terhadap fungsi otak berhubungan dengan pelepasan dopamin, norepinefrin, dan serotonin. Ketiga neurotransmitter tersebut dihasilkan di dalam sel-sel neuron yang terletak di otak tengah dan batang otak serta terproyeksi pada hampir seluruh bagian otak. Para pengguna amfetamin Berbagai studi menunjukkan adanya peningkatan performa kognitif, khususnya kecepatan memproses informasi, fungsi psikomotor dan atensi, dengan pemberian akut amfetamin dalam dosis terapeutik, namun tetap berisiko tinggi untuk mengalami ketergantungan. Pengguna amfetamin yang mengalami gangguan tidur akan menunjukkan adanya perbaikan performa setelah menggunakan amfetamin.<sup>5</sup> Dopamin dihasilkan di substansia nigra dan area ventral tegmental yang merupakan jalur Mesokortikolimbik-dopaminergik.<sup>7</sup> Substansia nigra terproyeksi ke dorsal striata sehingga kerusakan pada daerah ini akan menyebabkan terjadinya penyakit Parkinson. Area ventral tegmental akan terproyeksi ke korteks prefrontal melalui septum lateral sehingga menyebabkan terjadinya gangguan atensi, inhibisi, dan memori.<sup>4,5,7</sup> Septum lateral yang dilewati dari hasil proyeksi neuron GABA dianggap sebagai zona kesenangan ataupun ketakutan pada manusia.<sup>7</sup>

Salah satu fungsi kognitif yang terganggu pada penggunaan amfetamin adalah pembuatan keputusan. Sirkuit kognitif terlibat di korteks prefrontal dorsolateral, korteks singuli anterior dorsal, korteks posterior parietal, dan girus supratemporal. Sirkuit afektif terdiri dari amigdala, ventral striata, korteks ventrolateral prefrontal, korteks singuli anterior ventral, dan insula anterior. Aktivasi struktur kortikal yang terlibat dalam proses kognitif dan afektif secara berlebihan ketika diberikan tugas yang mudah pada pengguna amfetamin dibandingkan orang sehat. Penurunan aktivasi pada korteks prefrontal kanan dan juga penurunan waktu reaksi ketika mengerjakan *Winconsin card sorting test* (tes untuk mengukur fungsi eksekutif) lebih banyak terjadi pada pengguna amfetamin dibandingkan orang sehat.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan karena amfetamin dapat mengurangi plastisitas dari struktur motor korteks penggunaannya.<sup>8</sup>

Pengguna amfetamin jangka panjang akan mengalami gangguan atensi. Suatu penelitian menunjukkan bahwa atensi berhubungan dengan kadar N-asetil aspartat yang merupakan penanda integritas selular yang ditemukan di dendrit dan akson pada korteks singuli anterior. Fungsi memori juga terganggu pada pengguna amfetamin jangka panjang. Pengguna amfetamin memiliki waktu respon yang lebih lambat untuk mengingat dibandingkan orang sehat.<sup>6</sup>

#### Tatalaksana bagi pengguna amfetamin

Dalam menghadapi pasien yang menggunakan amfetamin, maka harus dicari adanya tanda-tanda intoksikasi seperti dibawah ini:<sup>6</sup>

1. Gaya bicara yang cepat, keras, dan tidak dapat diinterupsi, serta adanya *flight of ideas*
2. Gelisah, agitasi
3. Gerakan berulang-ulang
4. Impulsif
5. Gigi bergemeretak (*bruxism*)
6. Berkeringat
7. Paranoia
8. Pupil midriasis
9. Mudah tersinggung

Hal yang harus dilakukan ketika mendapatkan pasien dengan intoksikasi amfetamin antara lain ialah menjaga agar pasien tetap tenang, membawa pasien ke tempat yang lebih tenang,

dan mendengarkan apa yang dikatakan oleh pasien. Hal yang tidak boleh dilakukan antara lain ialah berdebat dengan pasien, menanyakan banyak sekali pertanyaan kepada pasien, dan melakukan anamnesis yang panjang terhadap pasien.<sup>9</sup>

Pengguna amfetamin juga dapat mengalami overdosis. Overdosis merupakan suatu keadaan emergensi yang jika tidak ditangani dengan tepat dapat menyebabkan serangan jantung, stroke, rabdomiolisis, gagal ginjal, hingga kematian. Gejala yang muncul pada kondisi hiperdosis amfetamin antara lain ialah:<sup>9</sup>

1. Demam tinggi dan kemerahan pada wajah
2. Nyeri kepala
3. Nyeri dada
4. Gangguan berjalan
5. Kekakuan otot, tremor, spasme, kejang
6. Panik, gelisah
7. Sulit bernapas
8. Gangguan status mental

Pertolongan pertama yang harus dilakukan bagi pasien tersebut adalah pindahkan pasien pada tempat yang tenang tanpa cahaya berlebih dengan suhu ruangan yang baik, ganti pakaian pasien yang tebal dan kompres dengan es jika pasien demam tinggi, jika pasien kejang miringkan ke kiri dan longgarkan bagian leher pasien untuk mencegah aspirasi dan tercekik. Dilarang meninggalkan pasien sendirian karena perburukan kondisi pasien dapat terjadi sewaktu-waktu.

Tatalaksana khusus yang harus dilakukan sesuai dengan gejala overdosis yang muncul. Jika pasien mengalami sindrom koroner akut maka harus diberikan nitrat, aspirin, opioat, dan oksigen. Jika pasien mengalami agitasi maka harus diberikan benzodiazepin. Jika kejang dan hipertensi maka diberikan benzodiazepin. Jika mengalami aritmia maka harus diberikan natrium bikarbonat dan amiodaron. Pasien intoksikasi amfetamin jika mengalami hipertensi tidak boleh diberikan obat penyekat beta, obat pilihan untuk hipertensi berat pada pasien dengan intoksikasi amfetamin adalah penyekat alfa.<sup>3,9,10</sup>

#### Ringkasan

Amfetamin merupakan salah satu narkotika yang banyak beredar di masyarakat

dan banyak dikenal dengan istilah sabu-sabu. Neurotransmitter utama yang dipengaruhi oleh amfetamin adalah dopamin sehingga menimbulkan efek menyenangkan bagi penggunaannya. Stimulasi neuron dopaminergik oleh amfetamin dapat menyebabkan terjadinya difungsi persisten neuron dopaminergik. Terganggunya fungsi neuron dopaminergik akan menyebabkan kerusakan otak jangka panjang karena terdapat banyak sekali daerah kaya dopamin di bagian-bagian penting otak

terutama area yang mengatur gerakan, belajar, dan memori.

### Simpulan

Penggunaan amfetamin memiliki bahaya yang lebih besar dibandingkan manfaatnya. Efek samping tersering yang muncul akibat penggunaan jangka pendek maupun jangka panjang adalah gangguan kognitif yang terjadi akibat stimulasi berlebih neuron dopaminergik di otak dan berkurangnya plastisitas motor korteks penggunaannya.

### Daftar Pustaka

1. Hart CL, Marvin CB, Silver R, Smith EE. Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? A critical review. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):586-608.
2. Mayfrank EG, Roland HP, Willem H, Ursula HR, Stephan M, Norbert W, Dkk. Methamphetamine-Related Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(26): 455–61
3. Maxwell JC. Emerging research on methamphetamine. *Curr Opin Psychiatry*. 2005;18(1):235-42.
4. Thanos PK, Kim R, Delis F, Ananth M, Chachati G, Rocco MJ, Dkk. Chronic methamphetamine effects on brain structure and function in rats. *PLoS ONE*. 2016;11(6):1-18.
5. Scott JC, Woods SP, Matt GE, Meyer RA, Heaton RK. Neurocognitive effects of methamphetamine: A critical review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. 2007;17:275-97.
6. Clavenstam. The effect of methamphetamine abuse on brain structure and function [skripsi]. Sweden: University of Skovde;2009.
7. Liu PK, Christina HL. Epigenetics of amphetamine-induced sensitization: HDAC5 expression and microRNA in neural remodeling. *Journal of Biomedical Science* .2016;23(1):90-1
8. X Huang, Y Y Chen, Y Shen, X Cao, A Li, Q Liu, Dkk. Methamphetamine abuse impairs motor cortical plasticity and function. *Molecular Psychiatry*. 2017;22(1):1274–81.
9. Jenner L, Lee N. Treatment approaches for users of methamphetamine: A practical guide for frontline workers. Canberra : Australian Government Departement of Health and Ageing; 2008.
10. Li W, Gunja N. Illicit drug overdose: Prevalence and acute management. *Australian Family Physician*. 2013;42(6):481-5.