

KORELASI DOSIS DAN LAMANYA PENGGUNAAN METADON DENGAN SKOR MEMORI VERBAL PADA PASIEN KETERGANTUNGAN OPIAT YANG MENDAPAT TERAPI RUMATAN METADON

*CORRELATION BETWEEN DOSE AND DURATION OF METHADONE USED WITH
VERBAL MEMORY SCORE IN OPIAT-DEPENDENCE PATIENTS WHO RECEIVED
METHADONE MAINTENANCE THERAPY*

*Bambang Pitoyo Nugroho, * Mohammad Saiful Islam, ** Soetjipto***

ABSTRACT

Introduction: Methadone maintenance therapy is an effective therapy in opiate dependence patients to reducing drug associated harm. However, the use of methadone also associated with impairment in cognitive function, including memory.

Aim: To investigate the correlation between dose and duration of methadone used with verbal memory score in opiate-dependence patients who received methadone maintenance therapy.

Methods: This descriptive analytic study took a cross sectional design. Subjects recruited from Methadone Maintenance Clinic in Dr. Soetomo Surabaya General Hospital. Baseline data obtained through medical record, interviews, and an assessment of verbal memory score by using memory subtests word list memory task (WLMTask), word list memory recall (WLMRecall), and word list memory recognition (WLMRecog).

Results: All of the thirty subjects are male. No significant correlation were found between the dose of methadone with verbal memory score on all subtests of memory WLMTask, WLMRecall, and WLMRecog respectively $r = -0.254$ $p = 0.175$; $r = -0.142$ $p = 0.453$ and $r = -0.081$ $p = 0.671$. Meanwhile, we found significant correlation between the duration of use of methadone with verbal memory score on all subtests of memory WLMTask, WLMRecall, and WLMRecog, respectively $r = -0.515$ $p = 0.004$; $r = -0.766$ $p = 0.000$ and $r = -0.699$ $p = 0.000$.

Conclusion: In patients who received methadone maintenance therapy, the duration of use of methadone and not the dose of methadone was significantly correlated with verbal memory score.

Keywords: methadone, verbal memory score

ABSTRAK

Pendahuluan: Terapi rumatan metadon merupakan terapi yang efektif pada pasien ketergantungan opiat dalam mengurangi bahaya yang berkaitan dengan penyalahgunaan opiat. Namun, metadon juga mempunyai efek samping diantaranya gangguan fungsi kognisi termasuk fungsi memori.

Tujuan: untuk membuktikan bahwa terdapat korelasi antara dosis dan lamanya penggunaan metadon dengan skor memori verbal pada pasien ketergantungan opiat yang mendapat terapi rumatan metadon.

Metode: Penelitian bersifat deskriptif analitik dengan rancangan potong lintang. Subjek penelitian diambil dari Poliklinik Rumatan Metadon RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Data dasar diambil melalui catatan rekam medik, wawancara langsung, serta dilakukan penilaian skor memori verbal dengan menggunakan subtes memori *word list memory task (WLMTask)*, *word list memory recall (WLMRecall)*, dan *word list memory recognition (WLMRecog)*.

Hasil: Subjek yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 30 orang dan kesemuanya berjenis kelamin pria. Tidak ditemukan korelasi bermakna antara dosis metadon dengan skor memori verbal pada subtes memori *WLMTask*, *WLMRecall*, dan *WLMRecog* yang diperoleh secara berturut-turut $r = -0,254$ $p = 0,175$, $r = -0,142$ $p = 0,453$, dan $r = -0,081$ $p = 0,671$. Ditemukan korelasi signifikan antara lamanya penggunaan metadon dengan skor memori verbal pada subtes memori *WLMTask*, *WLMRecall*, dan *WLMRecog* dengan nilai $r = -0,515$ $p = 0,004$, $r = -0,766$ $p = 0,000$ dan $r = -0,699$ $p = 0,000$.

Diskusi: Pada pasien terapi rumatan metadon, lama penggunaan dan bukan dosis metadon yang berkorelasi dengan skor memori verbal.

Kata Kunci: metadon, skor memori verbal

* Peserta Program Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Airlangga, ** Staf Pengajar Departemen/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Airlangga /RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Korespondensi: bambangpn_dr@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyalahgunaan opiat merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di seluruh dunia. Sejumlah penelitian memperlihatkan bahwa ketergantungan heroin termasuk kondisi yang dapat diterapi dan metadon merupakan modalitas terapi yang efektif bagi ketergantungan opiat,^{1,2} penelitian yang berkaitan dengan fungsi kognisi pada pasien rumatan metadon masih sangat terbatas. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, didapatkan gangguan pada kecepatan psikomotor, *working memory*, *decision making*, dan metamemori pada pasien rumatan metadon.

Memori merupakan salah satu komponen kognisi yang paling utama karena gangguan memori berkaitan dengan kualitas hidup seseorang. Oleh karena itu, penting sekali untuk mengupayakan agar fungsi memori seseorang terlindungi dari berbagai faktor yang dapat mempengaruhinya, termasuk akibat penggunaan zat, seperti metadon. Metadon merupakan zat yang dipakai oleh kebanyakan klinik rumatan di Indonesia dan sampai saat ini belum ada penelitian terkait korelasi penggunaan metadon dengan fungsi memori.

Penelitian ini bertujuan untuk meneliti korelasi dosis dan lamanya penggunaan metadon dengan skor memori verbal pada pasien ketergantungan opiat yang mendapat terapi rumatan metadon.

METODE

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan potong lintang. Sampel penelitian adalah pasien Poliklinik Rumatan Metadon RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode Januari sampai dengan April 2012 berjumlah 30 subjek. Sampel diambil secara konsekutif.

Kriteria inklusi meliputi pasien ketergantungan opiat, usia 18-45 tahun, dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan kelainan psikiatri (psikosis) dan pasien dengan riwayat gangguan mental organik (akibat stroke, tumor otak, dan cedera otak sedang sampai berat). Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis metadon dan lamanya penggunaan metadon. Variabel tergantung adalah skor memori verbal sedangkan variabel perancu antara lain perokok, pengkonsumsi alkohol, psikotropika, serta ARV.

Data dasar diambil dengan melihat rekam medik subjek dan penilaian memori verbal menggunakan instrumen *word list memory task/WLMTask*, *word list memory recall/WLMRecall*, dan *word list memory recognition/WLMRecognition*. Data dianalisis dengan uji statistik SPSS 16. Korelasi dosis dan lamanya penggunaan metadon dengan skor memori verbal dianalisis dengan uji statistik Pearson. Penelitian ini telah melalui komisi etik penelitian.

HASIL

Seluruh subjek penelitian (30 orang) adalah pria yang sebagian besar (73,3%) berusia 30-39 tahun. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Data Dasar Subjek Penelitian (n=30)

Variabel	Jumlah	%
Jenis kelamin		
- Wanita	0	0%
- Pria	30	100%
Umur (tahun)		
- 20-29	7	23,3%
- 30-39	22	73,3%
- 40-49	1	3,3%
Tingkat pendidikan		
- SD	1	3,3%
- SMP	7	23,3%
- SMA		

Artikel Penelitian

- Sarjana	18	60,0%
	4	13,3%
Perokok		
- Ringan	22	73,3%
- Berat	8	26,7%
Alkohol		
- Tidak	28	93,3%
- Ya	2	6,7%
ARV		
- Tidak	24	80%
- Ya	6	20%
Psikotropika		
- Tidak	11	36,7%
- Ya	19	63,3%

Sebelum mengikuti rumatan metadon, didapatkan riwayat pengguna opiat 30 subjek (100%), perokok 29 subjek (96,7%), pengonsumsi alkohol 26 subjek (86,7%), pengguna amfetamin 9 subjek (30%), psikotropika 8 subjek (26,7%), dan ganja 7 subjek (23,3%). Didapatkan 15 subjek (50%) belum pernah mengikuti rumatan dan 15 subjek (50%) mempunyai riwayat rumatan sebelumnya.

Dilakukan uji normalitas terhadap data dasar dengan menggunakan *one-sample Kolmogorov-Smirnov test*. Didapatkan hasil bahwa data terdistribusi normal dan selanjutnya dilakukan uji korelasi Pearson dengan tingkat kemaknaan 0,05.

Dari analisis statistik korelasi antara rerata dosis metadon dengan skor memori verbal pada pemeriksaan *WLMTask*, *WLMRecall*, dan *WLMRecognition* diperoleh berturut-turut nilai $r=-0,254$; $p=0,175$, $r=-0,142$; $p=0,453$ dan $r=-0,081$; $p=0,671$ (Tabel 2).

Tabel 2. Korelasi antara Rerata Dosis Metadon dengan Skor Memori Verbal

Variabel	Koefisien korelasi	Nilai p
Rerata dosis vs <i>WLMTask</i>	-0,254	0,175
Rerata dosis vs <i>WLMRecall</i>	-0,142	0,453
Rerata dosis vs <i>WLMRecognition</i>	-0,081	0,671

Analisis statistik pada korelasi antara lamanya penggunaan metadon dengan skor memori verbal pada pemeriksaan *WLMTask*, *WLMRecall*, dan *WLMRecognition*, diperoleh berturut-turut nilai $r= -0,515$; $p=0,004$, $r= -0,766$; $p=0,000$, dan $r= -0,699$; $p=0,000$ (Tabel 3).

Tabel 3. Korelasi antara Lamanya Penggunaan Metadon dengan Skor Memori Verbal

Variabel	Koefisien korelasi (r)	p
Lamanya vs <i>WLMTask</i>	-0,515	0,004
Lamanya vs <i>WLMRecall</i>	-0,766	0,000
Lamanya vs <i>WLMRecognition</i>	-0,699	0,000

PEMBAHASAN

Semua subjek pada penelitian ini adalah pria berjumlah 30 subjek. Peningkatan pasien wanita 4 kali sedangkan pria 6 kali pada sebagian besar klinik rumatan metadon.³ Prevalensi ketergantungan opiat antara pria dan wanita adalah 4 dibanding 1.⁴ Badan Narkotika Nasional melaporkan data penyalahgunaan narkoba 3 sampai 6 kali lipat lebih tinggi pada pria dibanding wanita.^{5,6}

Subjek pada penelitian ini kesemuanya memiliki riwayat penggunaan *multiple substancies* sebelum mengikuti terapi rumatan metadon. Literatur menyebutkan penggunaan *multiple substancies* didapatkan pada hampir seluruh penyalahguna opiat.⁷

Penelitian ini mencari korelasi dosis dan lamanya penggunaan metadon dengan skor memori verbal dengan menggunakan subtes memori *WLMTask*, *WLMRecall*, serta *WLMRecognition*. Berdasarkan analisis statistik, tidak didapatkan adanya korelasi antara dosis metadon dan skor memori verbal pada pemeriksaan dengan ketiga instrumen tersebut. Idealnya, untuk mengetahui korelasi dosis dengan skor memori verbal adalah dengan menentukan dosis stabil. Pada penelitian ini sulit untuk menentukan dosis stabil karena semua pasien metadon, baik telah maupun sedang, dalam peningkatan dan penurunan dosis metadon sehingga akhirnya diambil dosis rerata per hari. Disamping itu, terdapat variasi antar individu berkaitan dengan kadar metadon di dalam darah untuk dosis tertentu, yang berkontribusi dalam respons terhadap pengobatan oleh adanya *polymorphisme* genetik.⁸

Berdasarkan analisis statistik, didapatkan korelasi kuat antara lamanya penggunaan metadon dengan skor memori verbal di mana semakin lama metadon digunakan, maka skor memori verbal semakin rendah yang menunjukkan adanya gangguan memori verbal. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya⁹ yang melaporkan adanya gangguan memori verbal pada pasien rumatan metadon dibandingkan kelompok kontrol pada evaluasi serial pada bulan kedua, kesembilan, dan ketujuhbelas selama masa rumatan dengan menggunakan tes *logical memory* dari *Wechsler memory scale*.

Metadon merupakan golongan opiat yang bekerja sebagai agonis kuat reseptor μ (μ) yang terdapat di kortek serebri, striatum, hipokampus, talamus bagian medial, dan *locus coeruleus*.¹⁰ Penggunaan obat golongan opiat jangka lama dapat menyebabkan gangguan fungsi memori.^{11,12} Gangguan fungsi memori dapat disebabkan oleh hambatan pelepasan neurotransmitter, proses apoptosis, maupun hambatan¹³ sehingga efek dari ikatan antara metadon dan reseptornya dapat menyebabkan gangguan fungsi memori kemungkinan melalui ketiga mekanisme tersebut.

Penelitian ini memiliki keterbatasan di mana sulit mendapatkan pasien dengan dosis metadon yang stabil serta adanya beberapa variabel perancu yang tidak dapat dianalisis oleh karena jumlah sampel pada masing-masing kelompok tidak seimbang (pengaruh rokok, alkohol, psikotropika, dan ARV)).

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini didapatkan, lamanya penggunaan metadon dan bukan dosis metadon yang berkorelasi dengan skor memori verbal.

Terkait penelitian ini, kami mengajukan beberapa saran antara lain perlunya penelitian tentang korelasi kadar serum metadon dengan skor memori verbal, perlunya jumlah sampel yang besar agar dapat menganalisis pengaruh faktor perancu, serta perlunya penyuluhan terkait manfaat maupun efek samping metadon kepada pasien terapi rumatan metadon sehingga memotivasi mereka untuk menuntaskan program rumatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kreek MJ, Borg L, Ducat E, Ray B. Pharmacotherapy in the treatment of addiction: methadone. *J Addict Dis.* 2010;29:200–16.
2. Krambeer LL, von McKnelly W Jr, Gabrielli WF Jr, Penick EC. Methadone therapy for opioid dependence. *Am Fam Physician.* 2001;63:2404-10.
3. Badan Narkotika Nasional. Kumpulan hasil-hasil penelitian penyalahgunaan dan peredaran gelap narkoba di Indonesia tahun 2003-2006. 2007. Diakses dari <http://www.bnn.go.id>.
4. Badan Narkotika Nasional. Data kasus narkoba di Indonesia tahun 1997-2008. 2008. Diakses dari <http://www.bnn.go.id>.
5. Cox G, Comiskey C. Characteristics of opiate users presenting for a new treatment episode: Baseline data from the national drug treatment outcome study in Ireland (ROSIE). *Drugs: education, prevention and policy.* 2007;14(3):217-230.
6. Li Y, Kantelip JP, Gerritsen-van Schieveen P, Davani S. Interindividual variability of methadone Response. *Mol Diag Ther.* 2008;12:109-24.
7. Rapeli P, Fabritius C, Alho H, Salaspuro M, Wahlbeck K, Kalska H. Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opiat substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7: 5.

8. Eap CB, Deglon JJ, Baumann P. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Metadon: Clinical Relevance. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 1999;1:19-34.
9. Mitrović SM, Dickov A, Vučković N, Mitrović D, Budiša D. The Effect Of Heroin On Verbal Memory. *Psychiatr Danub.* 2011;23(1):53-9.
10. Ornstein TJ, Iddon JL, Baldacchino AM, Sahakian BJ, London M, Everitt BJ, *dkk*. Profiles of Cognitive Dysfunction in Chronic Amphetamine and Heroin Abusers. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 23: 113-26.
11. Tramullas M, Martínez-Cué C, Hurlé MA. Chronic metadon treatment and repeated withdrawal impair cognition and increase the expression of apoptosis related proteins in mouse brain. *Psychopharmacology.* 2007;193:107–120.