

TINJAUAN PUSTAKA

Terapi Opioid pada Kasus COVID-19

Akhmad Yun Jufan¹, Juni Kurniawaty¹, Baiq Dessy Resmana Dewi¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Akhmad Yun Jufan, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
(dokterjufan@yahoo.com)

Article Citation : Akhmad Yun Jufan, Juni Kurniawaty, Baiq Dessy Resmana Dewi. Terapi Opioid pada Kasus COVID-19. Jurnal Komplikasi Anestesi 9(1)-2021.

ABSTRAK

Sebanyak sepertiga pasien COVID-19 mengalami beragam gejala neurologis yang melibatkan sistem saraf pusat dan perifer. Gejala-gejala tersebut termasuk nyeri kepala, pusing, penurunan kesadaran, gangguan penciuman, neuralgia, dan kerusakan muskulus skeletal. Mialgia merupakan gejala yang paling sering terjadi pada kasus COVID-19. Oleh karena itu dibutuhkan manajemen nyeri yang baik salah satunya dapat menggunakan opioid. Agonis reseptor opioid adalah sekelompok obat yang menstimulasi reseptor opioid dengan meniru peptida opioid endogen yang dikenal sebagai endorfin.

Kata kunci: COVID-19; mialgia; nyeri; opioid

ABSTRACT

One-third of COVID-19 patients experience a variety of neurological symptoms involving the central and peripheral nervous systems. These symptoms include headache, dizziness, loss of consciousness, impaired smell, neuralgia, and skeletal muscle damage. Myalgia is the most common symptom in cases of COVID-19. Therefore, adequate pain management is needed, one of the choices is using opioids. Opioid receptor agonists are a group of drugs that stimulate opioid receptors and produce their effects by mimicking endogenous opioid peptides known as endorphins.

Keywords : COVID-19; myalgia; opioid; pain

PENDAHULUAN

Banyak bukti menunjukkan bahwa infeksi COVID-19 berkaitan dengan mialgia dan hiperalgesia yang luas. Keadaan patologis ini tidak dapat diremehkan karena perjalanan pandemi akan memengaruhi setiap aspek kehidupan. Untuk itulah, strategi pengobatan untuk nyeri sangat penting.¹

Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan nyeri akut yang jika tidak tertangani dengan baik akan menyebabkan nyeri kronis. Gejala sistem saraf pusat dikaitkan dengan mekanisme inflamasi dan gejala sistem saraf perifer dikarenakan proses immune mediated. Nyeri otot merupakan gejala tersering yang muncul pada kasus COVID-19.²

Agonis reseptor opioid adalah sekelompok obat yang menstimulasi reseptor opioid dan menimbulkan efeknya dengan meniru peptida opioid endogen yang dikenal sebagai endorfin. Opioid paling sering digunakan untuk pengobatan nyeri akut termasuk sedasi praoperasi, trauma, prosedur diagnostik dan bedah, persalinan, dan masalah medis akut seperti kolik ginjal atau bilier. Agen ini juga biasa digunakan untuk pengobatan kanker kronis sedang dan berat dan nyeri non-kanker yang tidak responsif atau kurang berespon dengan modalitas nonopioid.³

Tulisan ini bertujuan untuk membahas terapi potensial dengan opioid pada pasien COVID-19.

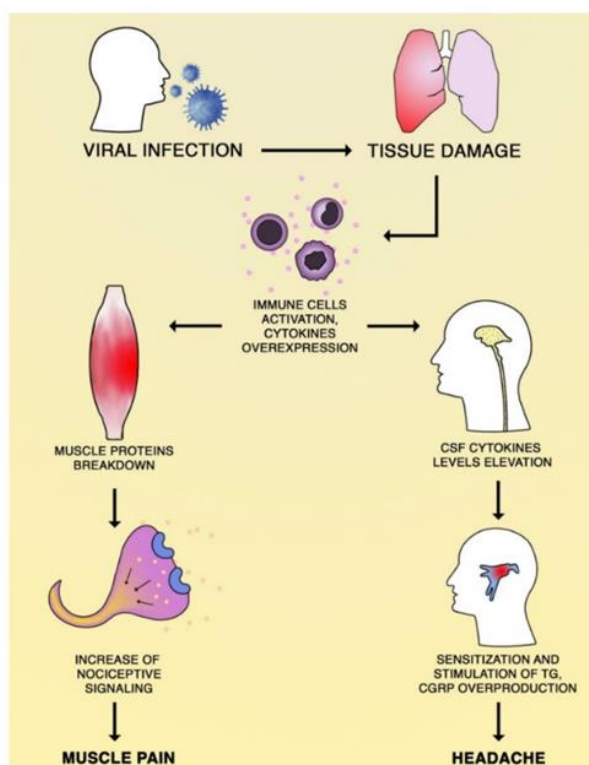
TINJAUAN PUSTAKA

Nyeri pada COVID-19

Salah satu penyebab nyeri paling umum pada infeksi COVID-19 adalah mialgia. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa mialgia adalah salah satu gejala yang paling umum dan terlihat pada hampir 36% pasien. Mialgia selama infeksi virus paling sering dimediasi oleh Interleukin-6 (IL-6) yang peningkatannya menyebabkan nyeri otot dan sendi. Diketahui bahwa mialgia pada pasien COVID-19 mungkin mengindikasikan adanya inflamasi umum dan respons sitokin. Karena SARS-CoV-2 menginduksi respons inflamasi yang kuat, peningkatan kadar sitokin (IL-6, IL-10, dan TNF) akan terjadi terutama pada pasien dengan perjalanan penyakit sedang atau berat.²

Pasien dengan COVID-19 biasanya mengeluh demam, sakit kepala, dan nyeri tubuh ringan hingga

sedang yang menunjukkan mialgia yang disebabkan oleh virus. Rasa sakit yang telah ada sebelum COVID-19 dan mungkin dapat diperberat oleh infeksi virus yang tumpang tindih. Gejala nyeri ringan yang terkait dengan COVID-19 dapat dikurangi dengan analgesik sederhana seperti asetaminofen dan NSAID. Acetaminophen adalah alternatif untuk NSAID di mana penggunaannya untuk pasien COVID-19 telah dikaitkan dengan memburuknya gejala. Namun, untuk nyeri kronis sedang hingga berat, opioid dengan efek minimal pada immunosupresi (seperti buprenorfin) direkomendasikan dibandingkan dengan yang lain.¹



Gambar 1. Mekanisme myalgia dan nyeri kepala pada infeksi virus.²

Pada pasien yang sakit kritis termasuk pasien COVID-19, akan mengalami rasa sakit dan stres akibat penyakit pernapasan dan prosedur invasif, terutama ventilasi mekanis. Opioid adalah manajemen nyeri utama pada pasien sakit kritis. Analgesik intravena yang umum digunakan pada pasien dengan ventilasi mekanik meliputi fentanil, morfin, dan hidromorfon. (Tabel 1.)⁴

Pedoman peresepan opioid sudah ada untuk membantu meminimalkan bahaya dari penerapannya dalam manajemen nyeri kronis. Secara umum,

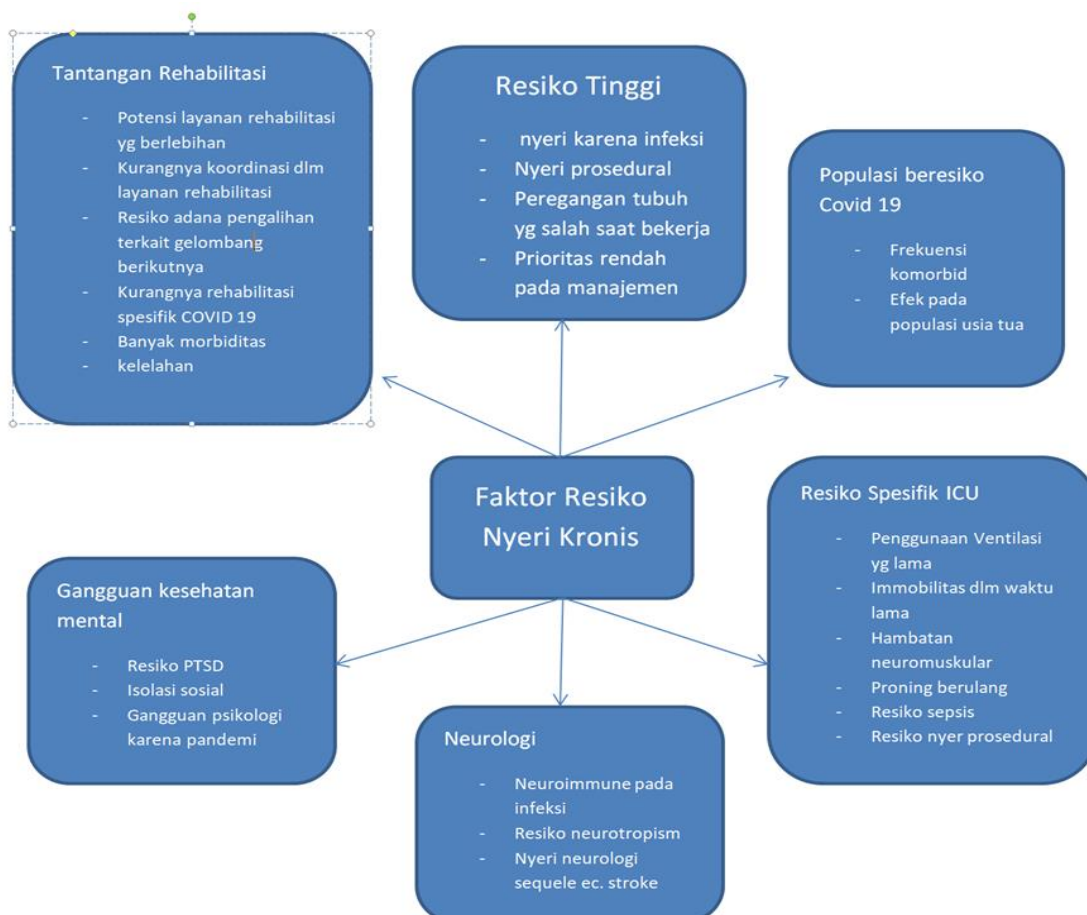
pertimbangan ini meliputi: penentuan kapan memulai atau melanjutkan opioid untuk nyeri kronis; pemilihan opioid yang tepat, dosis, durasi, follow-up dan penghentian; dan penilaian risiko dan bahaya penggunaan opioid.⁴

Demam dan peningkatan suhu yang terkait dengan gejala COVID-19 dapat meningkatkan penyerapan dari patch opioid transdermal (misalnya, fentanil dan buprenorfin) dan dapat meningkatkan efek samping opioid. Pasien yang diberi resep opioid transdermal yang mengalami peningkatan efek samping, seperti semakin kelelahan atau mengantuk mungkin memerlukan dosis patch yang lebih ringan, atau dapat diganti dengan formulasi opioid kerja pendek. Hal ini harus dilanjutkan sampai gejala infeksi teratasi dan demam diturunkan.¹

Morbiditas dan luaran yang buruk dari COVID-19 lebih sering terjadi pada pasien dengan gangguan imunitas. Efek opioid pada sistem imun sangat kompleks dan bergantung pada jenis opioid, dosis, sifat imunitas, dan situasi pasien. Namun, rasa sakit itu sendiri mungkin memiliki efek immunosupresif. Dengan mempertimbangkan hal tersebut, ada

kemungkinan bahwa penggunaan opioid untuk meredakan nyeri akut dan kronis sebenarnya dapat meningkatkan respons imun. Pemberian analgesia yang sesuai harus dicapai tanpa efek samping yang signifikan. Opioid dengan karakteristik immunosupresif minimal mungkin merupakan pilihan yang baik dalam situasi di mana penggunaan opioid diindikasikan. Buprenorfin sangat dianjurkan, tramadol dan oksikodon dapat digunakan sebagai pilihan kedua, sementara morfin dan fentanil tidak dianjurkan karena efek samping dan potensi kecanduan.¹

Para penyintas COVID-19 kemungkinan besar telah melewati periode imobilisasi, sedasi, dan ventilasi yang berkepanjangan, sehingga menyebabkan mereka mengalami risiko tinggi terhadap ICU-Acquired Weakness (ICUAW). Umumnya, keadaan ini bermanifestasi sebagai kombinasi dari miopati penyakit kritis (CIM), polineuropati penyakit kritis (CIN), dan atrofi otot. Faktor risiko untuk keadaan ini diantaranya penggunaan blok neuromuskular dan kortikosteroid, adanya sepsis dan disfungsi multi-organ, dan ventilasi mekanis yang berkepanjangan.⁵



Gambar 2. Faktor risiko potensial untuk perkembangan nyeri kronik setelah COVID-19.5

Penilaian Nyeri pada COVID-19

Banyak pasien COVID-19 menderita nyeri berat dan membutuhkan penilaian nyeri yang baik, sehingga pasien mendapatkan analgesia yang adekuat termasuk dengan opioid, NSAID, atau sedasi analgesi. Baku emas dalam penilaian nyeri adalah VAS atau NRS jika pasien kooperatif dan sadar penuh. Untuk pasien kritis yang dirawat di ICU dan dalam keadaan terintubasi atau menggunakan ventilasi mekanik, dapat digunakan CPOT (Critical Care Pain Observation Tool) dan BPS (Behavioral Pain Scale). CPOT menilai 4 aspek yaitu ekspresi wajah, pergerakan tubuh, tonus otot, dan kerentanan terhadap ventilator. Nilai skor 3-4 nyeri sedang, skor 5-6 nyeri berat dan skor 7-8 nyeri sangat berat. BPS menilai 3 aspek yaitu ekspresi wajah, pergerakan ekstremitas atas, dan kompatibilitas ventilasi.²

Pilihan Analgesi untuk Manajemen Nyeri pada COVID-19

1. NSAID

Pasien dengan keluhan nyeri ringan hingga sedang dapat diberikan NSAID. Diutamakan menggunakan NSAID selective COX-2 untuk mengurangi efek samping pada renal dan gastrointestinal jika menggunakan obat-obatan penghambat COX-1. Adanya laporan kasus di Prancis tentang 4 pasien mengalami gejala memburuk setelah pemberian ibuprofen membuat penggunaan ibuprofen harus hati-hati dan parasetamol lebih dipilih dibandingkan ibuprofen. Namun pada beberapa kasus, parasetamol tidak menguntungkan karena parasetamol dimetabolisme oleh enzim sitokrom p450 yang pada keadaan badai sitokin terjadi gangguan fungsi metabolik enzim tersebut. Tidak disarankan menggunakan aspirin sebagai analgesi pada pasien dengan komorbid gagal jantung karena dapat meningkatkan kejadian kardiovaskular dan cerebrovascular.²

2. Opioid

Penggunaan opioid pada nyeri sedang hingga berat mungkin tidak dapat dihindari. Opioid telah terbukti dapat menurunkan dispnea pada pasien dengan penyakit paru seperti COPD dan kanker paru

karena efeknya dapat mendepresi sistem pernafasan. Selain itu opioid juga dapat menginduksi imunosupresi terutama pada IL-1 dan IL-6. Namun penggunaan opioid harus hati-hati karena dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas dan juga rentan terhadap kejadian overdosis.²

Penggunaan Opioid pada COVID-19

Opioid adalah pengobatan untuk nyeri sedang hingga berat pada nyeri kanker dan non-kanker. Meskipun ada konsensus tentang efektivitasnya dalam pengobatan nyeri kanker kronis, penggunaan opioid jangka panjang untuk nyeri kronis non-malignan masih kontroversial. Opioid juga telah digunakan untuk berbagai kondisi nyeri termasuk nyeri nosiseptif dan neuropatik. Yang tidak kalah penting dalam praktik nyeri saat ini, opioid umumnya digunakan hanya sebagai bagian dari rencana perawatan yang mencakup terapi fisik, psikologi nyeri, prosedur intervensi, dan terapi tambahan lainnya.¹

Opioid menghasilkan analgesia dengan bekerja pada reseptor yang terletak di membran sel saraf. Tiga jenis utama reseptor opioid adalah mu, delta dan kappa. Reseptor opioid terdapat di banyak area sistem saraf yang terlibat dalam transmisi dan kontrol nyeri, termasuk neuron aferen primer, sumsum tulang belakang, otak tengah, dan talamus. Morfin memiliki afinitas yang jauh lebih tinggi untuk reseptor tersebut daripada reseptor opioid lainnya.⁶

Opioid menghasilkan efeknya dengan bertindak sebagai agonis pada berbagai reseptor opioid yang ditemukan di otak, sumsum tulang belakang, dan tempat lainnya di luar sistem saraf pusat. Opioid tersedia dalam berbagai bentuk dan dapat digunakan dengan rute pemberian yang berbeda, misalnya oral, sublingual, intravena, intramuskular, subkutan), transdermal, dan neuraksial. Sebagian besar opioid memiliki spektrum efek samping yang serupa, misalnya depresi pernapasan, sedasi, mual/muntah, konstipasi, ketergantungan fisik, dan gangguan penggunaan opioid. Ada juga bukti yang menunjukkan bahwa penggunaan opioid kronis dapat menghasilkan keadaan nyeri kronis.¹

Hubungan antara nyeri kronis dan sistem

kekebalan, dan kemampuan nyeri untuk menginduksi immunosupresi telah lama diketahui. Opioid diketahui menyebabkan efek samping yang serius pada beberapa pasien, termasuk modifikasi sistem endokrin dan immunosupresi. Faktanya, opioid dapat mengganggu respon imun bawaan dan didapat dengan bekerja pada axis hipotalamus-hipofisis-adrenal dan sistem saraf otonom; oleh karena itu terapi yang berkepanjangan dan dosis yang lebih tinggi dapat memperparah gangguan endokrinologis.⁷

Namun, penting untuk dicatat bahwa berbagai opioid berbeda efeknya pada sistem kekebalan, dengan morfin dan fentanil memiliki aksi immunosupresif terbesar dan buprenorfin paling lemah. Penelitian menunjukkan bahwa terdapat potensi peningkatan insiden dan keparahan infeksi paru-paru pada pasien yang menggunakan opioid jangka panjang dan dosis tinggi kronis, meskipun penelitian ini tidak berfokus pada infeksi virus. Bahkan jika SARS-CoV-2 memiliki dampak besar pada sistem kekebalan, tidak ada data klinis atau eksperimental mengenai peningkatan tingkat keparahan penyakit yang terkait dengan penggunaan opioid secara bersamaan. Oleh karena itu, dokter harus mempertimbangkan untuk membuat perubahan pada rejimen terapi opioid hanya jika telah melakukan evaluasi langsung dari pengobatan yang ada saat ini. Hal ini harus mencakup pencatatan riwayat pasien secara menyeluruh dan pemeriksaan fisik. Namun, karena kedaruratan kesehatan pada COVID-19 dan melakukan jaga jarak, dokter mungkin tidak dapat mengikuti beberapa praktik yang direkomendasikan.⁸

Fentanil adalah opioid sintetik yang paling umum digunakan untuk analgesia pada perawatan konvensional karena farmakokinetiknya yang khas. Namun, infus fentanil yang terus menerus dapat menyebabkan klirens berkepanjangan dan tak terduga meskipun infus fentanil sudah dihentikan. Meskipun jarang terjadi, dokter harus berhati-hati dengan penggunaan fentanil bolus cepat pada pasien COVID-19 karena infus fentanil cepat telah dikaitkan dengan rigiditas dinding dada yang dapat menurunkan kompliance dinding dada dan menyebabkan ventilasi spontan yang tidak adekuat.

Hal ini dapat menyebabkan masalah dalam penggunaan bantuan ventilasi.⁹

Morfin dan hidromorfon adalah opioid lain yang umum digunakan untuk analgesia di ICU untuk perawatan konvensional. Pada kondisi kekurangan obat, hidromorfon dapat menjadi alternatif yang tepat untuk fentanil dan morfin. Namun, harus tetap hati-hati ketika menggunakan hidromorfon sebagai agen analgesik alternatif karena telah dikaitkan dengan kesalahan medikasi karena potensinya. Analisis retrospektif dari database kesalahan medikasi nasional yang anonim melaporkan bahwa hidromorfon memiliki kesalahan terkait dosis secara signifikan lebih tinggi dan kesalahan ini secara signifikan lebih mungkin menimbulkan overdosis.⁹

Pemeriksaan histologis menunjukkan peningkatan yang nyata dalam akumulasi infiltrat yang terdiri dari leukosit polimorfonuklear dan sel mononuklear di paru-paru disertai dengan destruksi alveoli.⁶

Kadar TNF- α , INF- γ , MCP-1, dan IL-12 dalam plasma pada kelompok yang diberi morfin setelah uji lipopolisakarida (LPS) lebih tinggi daripada mereka yang diobati dengan morfin sebelum uji LPS. Pemberian morfin sebelum syok meningkatkan tingkat kelangsungan hidup tikus dengan syok endotoksik memamatkan yang dimediasi LPS, dan pengobatan morfin setelah syok menurunkan tingkat kelangsungan hidup.⁶

Remifentanil adalah agonis reseptor mu-opioid selektif dengan sifat farmakodinamik yang mirip dengan fentanil dan harus dipertimbangkan dalam perawatan darurat. Tidak seperti fentanil, remifentanil dengan cepat dimetabolisme oleh darah dan jaringan esterase. Oleh karena itu, remifentanil memiliki durasi kerja yang sangat singkat terlepas dari durasi infus. Remifentanil dapat menjadi alternatif untuk fentanil untuk analgesia, namun penggunaan remifentanil telah dikaitkan dengan insiden hipotensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan fentanil. Sebuah uji multicenter, double blind, acak, kontrol pada pasien ICU dengan ventilasi mekanik membandingkan efikasi dan keamanan remifentanil dan fentanil untuk sedasi dan analgesia. Penelitian ini melaporkan tidak ada perbedaan waktu untuk tingkat sedasi yang optimal yakni 88,3% pada remifentanil versus 89,3% pada fentanil. Selain itu,

pasien yang menerima remifentanil menunjukkan perbedaan signifikan antara variabilitas pasien dalam sedasi optimal dibandingkan dengan fentanil ($p=0,009$). Namun, pasien remifentanil mengalami nyeri yang lebih lama secara signifikan selama ekstubasi, pascaekstubasi, dan pascaperawatan ($p<0,05$ untuk semua perbandingan) karena offset analgesia yang cepat dengan remifentanil. Tidak ada perbedaan dalam instabilitas hemodinamik atau efek samping. Karena waktu paruh remifentanil yang pendek, penting untuk memastikan manajemen nyeri yang memadai sebelum penghentian untuk mencegah gejala withdrawa.⁹

Opioid dengan waktu kerja sangat singkat seperti sufentanil dan alfentanil tidak umum digunakan di ICU tetapi dapat menjadi pilihan dalam keadaan kekurangan obat dan perawatan krisis. Sufentanil dan alfentanil lebih kuat 5 sampai 10 kali dari fentanil. Dengan demikian, pada pasien yang menerima dosis tinggi fentanil, sufentanil dan alfentanil dapat menghemat volume infus fentanil dan kebutuhan dosis. Sufentanil juga tersedia sebagai tablet sublingual dengan bioavailabilitas 53% yang memudahkan kadar sufentanil serum yang tinggi yang terlihat dengan rute intravena dan mengurangi risiko efek samping dengan penggunaan sufentanil intravena dosis tinggi yang tidak tepat.⁹

Metadon enteral memiliki waktu paruh yang panjang dan dapat digunakan untuk menggantikan kebutuhan opioid intravena pasien dalam perawatan darurat. Sebuah uji coba kontrol acak multisenter, double-blind mengevaluasi penggunaan metadon enteral pada pasien sakit kritis yang terpasang ventilasi mekanis yang menerima infus kontinu fentanil selama minimal 5 hari. Dalam penelitian ini, setelah pasien memulai metadon enteral 10 mg setiap 6 jam, tingkat infus fentanil berkurang 20% setiap 24 jam. Dosis metadon ditingkatkan sebesar 50%, jika pasien menunjukkan intoleransi withdrawal opioid. Metadon memiliki waktu paruh yang panjang, tetapi waktu paruh ini tidak sesuai dengan durasi analgesia (6-12 jam) yang dapat menyebabkan akumulasi obat dengan titrasi yang cepat. Dengan demikian, protokol yang baik untuk konversi ke metadon enteral harus digunakan. Penting untuk dicatat bahwa metadon memiliki

risiko untuk memperpanjang interval QTc. Oleh karena itu, perlu dilakukan pemantauan ketat interval QTc setelah metadon diberikan.⁹

Patch fentanil transdermal tidak direkomendasikan untuk manajemen nyeri akut karena dibutuhkan 12-16 jam setelah aplikasi patch untuk mencapai konsentrasi darah terapeutik. Selain itu, farmakokinetik penyerapan tidak dapat diprediksi karena dipengaruhi oleh tempat aplikasi patch dan suhu tubuh. Namun, dalam kondisi kekurangan obat opioid, patch transdermal fentanil dapat menjadi pilihan untuk pasien yang belum pernah mendapat terapi opioid yang menerima infus kontinu opioid selama beberapa hari dalam perawatan darurat.⁹

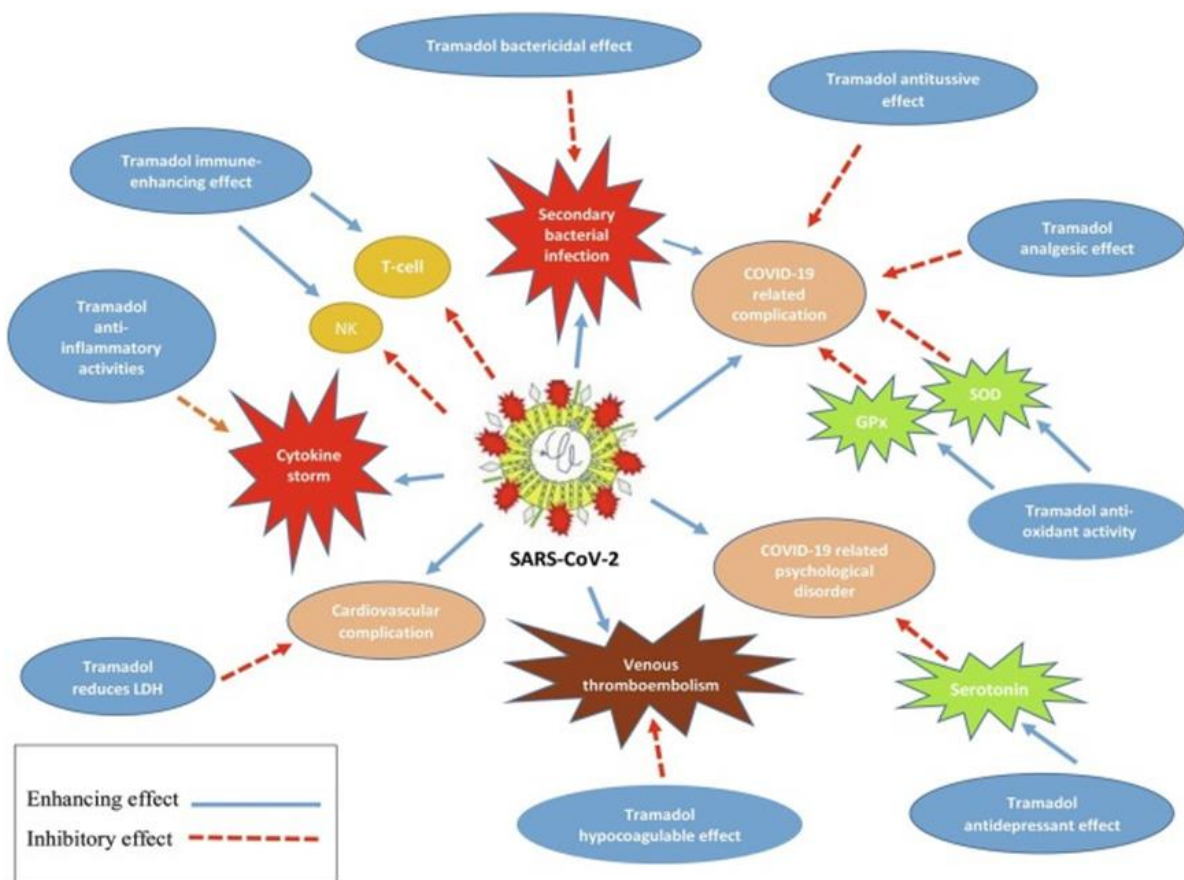
Tramadol adalah obat analgesik yang biasa diresepkan untuk pengobatan nyeri sedang hingga berat dengan potensi ketergantungan dan depresi pernapasan yang lebih kecil. Berbagai bukti mendukung bahwa tramadol adalah obat yang menjanjikan untuk pengobatan pasien COVID-19. Efek anti-inflamasi tramadol dapat membantu menekan badai sitokin terkait COVID-19 melalui penurunan interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan protein C-reaktif (CRP). Selain itu, tramadol mengaktifkan natural killer (NK) dan sel-T dan meningkatkan sekresi IL-2, yang menghasilkan efek peningkatan kekebalan terhadap SARS-CoV-2. Studi terbaru mengkonfirmasi bahwa pasien COVID-19 dengan gagal pernapasan akut menunjukkan peningkatan pembentukan fibrin dan polimerisasi yang dapat menyebabkan trombosis. Tramadol, dengan efek hipokoagulasinya dapat melindungi terhadap tromboemboli vena pada pasien ini.¹⁰

Tramadol dapat memberikan efek kardioprotektif melalui penurunan tingkat laktat dehidrogenase (LDH) yang meningkat pada sebagian besar pasien dengan COVID-19. Lebih lanjut, tingkat keparahan dan kematian COVID-19 telah berkorelasi dengan pasien usia lanjut, yang mungkin disebabkan oleh kurangnya mekanisme antioksidan dan peningkatan kerusakan oksidatif. Tramadol dapat melindungi pasien COVID-19 dari komplikasi penyakit dengan meningkatkan enzim antioksidan superoksida dismutase dan glutathione peroksidase sambil mengurangi malondialdehid. Lebih menarik lagi, tramadol sebagai analgesik dan antitusif yang efektif dapat memiliki efek menguntungkan pada

pasien COVID-19 yang menderita batuk, sakit kepala, dan nyeri. Efek anti-psikotik tramadol juga dapat melindungi terhadap gangguan kejiwaan yang terkait dengan infeksi SARS-CoV-2. Terlebih lagi, tramadol memiliki aktivitas bakterisida terhadap berbagai patogen termasuk *Pseudomonas aeruginosa* yang umum terjadi pada pasien COVID-19 parah yang mengarah ke pneumonia dengan hasil klinis yang lebih buruk.¹⁰

Liu dkk. melaporkan bahwa tramadol menekan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dengan cara dependen terhadap dosis tetapi tidak memengaruhi tingkat IL-2, menunjukkan bahwa

tramadol dapat menekan peradangan dan memiliki peran yang menguntungkan dalam modulasi IL-2 yang terkait dengan imunitas yang diperantarai sel. Studi lain menunjukkan bahwa menambahkan tramadol ke blok bupivacaine caudal dapat melemahkan respon pro-inflamasi sitokin (secara signifikan menurunkan IL-6), kortisol, dan CRP (penanda fase akut dan respon mediator inflamasi) pada anak-anak yang menjalani operasi. Selain itu, kadar plasma TNF- α dilaporkan menurun setelah pengobatan dengan tramadol (100 mg setiap 12 jam selama 10 hari).^{10,11}



Gambar 3. Mekanisme kerja tramadol pada COVID-19.¹⁰

Interaksi antara opioid dan obat antivirus harus dipertimbangkan pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2. Meskipun ada data yang bertentangan, Lopinavir/Ritonavir dan Remdesivir telah digunakan sebagai aspek standar pengobatan infeksi untuk pasien yang dirawat dengan penyakit COVID-19. Obat-obat ini memiliki dampak besar pada metabolisme opioid. Ritonavir menghambat CYP3A4 yang merupakan aspek kunci dari sebagian besar jalur metabolisme opioid. Selanjutnya, tingkat

plasma oksikodon sangat meningkat dengan penggunaan lopinavir secara bersamaan sehingga meningkatkan risiko depresi pernapasan dan overdosis. Di sisi lain, tingkat plasma metadon telah diketahui menurun secara dramatis dengan penggunaan Lopinavir/Ritonavir secara bersamaan (mungkin karena induksi klirens metabolik metadon, yang melibatkan CP450 3A dan CYP450 2D6). Induksi enzim lain seperti glikoprotein P-450 usus juga dapat berkontribusi pada penurunan kadar obat, sehingga

meningkatkan kemungkinan withdrawal syndrome. Remdesivir tampaknya memiliki interaksi yang kurang jelas dengan obat lain, menjadikannya pilihan yang lebih aman pada pasien yang memakai banyak obat. Morfin, buprenorfin, atau tapentadol (obat yang metabolismenya tidak bergantung pada aktivitas enzim CYP450 berpotensi lebih aman pada pasien yang menjalani terapi antivirus. Pada pasien yang tidak memungkinkan rotasi opioid, penyesuaian dosis yang hati-hati sangat dianjurkan.⁸

Penggunaan opioid melalui telemedicine harus digunakan dengan hemat dan hanya jika benar-benar diindikasikan. Rekomendasi saat ini untuk nyeri akut non-keganasan merekomendasikan maksimal 7 hari. Untuk pasien dengan nyeri akut atau mereka dengan nyeri kronis eksaserbasi berat dan membutuhkan opioid jangka pendek, resep elektronik singkat setelah evaluasi melalui telemedicine atau E-health dapat diberikan. Sebelum peresepan, tanda bahaya yang terkait dengan COVID-19 termasuk letargi, mual, dan gejala gastrointestinal harus diesklusi. Jika pasien membutuhkan opioid untuk jangka waktu yang lebih lama atau untuk dilanjutkan, kunjungan rawat inap dianjurkan untuk mengidentifikasi pasien yang mungkin menjadi kandidat untuk resep opioid atau intervensi lain untuk manajemen nyeri.¹

Kiat praktis untuk opioid pada pandemi COVID-19.¹

- Pada semua pasien yang menerima opioid secara kronis, direkomendasikan bahwa kunjungan rawat inap dilakukan dalam waktu 2-3 bulan untuk evaluasi pasien setelah resep diberikan.
- Sebelum meningkatkan dosis opioid kronis, penting untuk membedakan antara perkembangan penyakit dengan kelemahan opioid lainnya, misalnya toleransi dan hiperalgesia.
- Opioid harus digunakan hanya untuk menghilangkan rasa sakit, sedangkan penggunaan opioid untuk meringankan kondisi non-nyeri, misalnya tidur, kecemasan, atau depresi harus dipantau dan tidak dianjurkan.
- Opioid juga merupakan penekan batuk dan ini dapat menutupi atau menunda gejala awal infeksi COVID-19. Pemantauan gejala pernapasan yang

mengarah pada COVID-19 saat menjalani terapi opioid harus lebih diperhatikan.

- Gejala lesu, mual, dan gastrointestinal yang terkait dengan infeksi COVID-19 dapat diperburuk oleh opioid yang diresepkan serta obat lain untuk nyeri neuropatik seperti gabapentin atau pregabalin.
- Rekomendasi terapi opioid yang memiliki efek immunosupresif paling lemah adalah buprenorfin dosis 0.3mg intravena namun lini pertama terapi opioid secara konvensional pada pasien COVID-19 adalah fentanil dan morfin yang dapat diberikan secara intravena untuk nyeri akut. Dosis fentanil intermiten 0.35-0.5mcg/kg setiap 05-1 jam dan infus 0.7-10mcg/kg/jam. Efek samping fentanil adalah overdosis, disfungsi hepar, dan depresi respirasi. Dosis morfin intermiten 2-4mg intravena tiap 1-2jam. Efek samping morfin adalah disfungsi ginjal dan neurotoksik.^{1,9}
- Nyeri sedang berat dan kronis jika pasien berada di rumah disarankan menggunakan sediaan patch fentanil atau buprenorfin transdermal. Tramadol dapat menjadi pilihan untuk nyeri akut. Sedangkan untuk pasien yang dirawat inap dapat menggunakan sediaan intravena dengan dosis sesuai tabel 1.¹

Tabel 1. Pilihan Analgesik untuk Pasien COVID-19.⁹

Nama obat	Mekanisme aksi	Dosis	Farmakokinetik	Efek samping yang umum	Tempat dalam terapi	Pertimbangan perawatan pasien
Fentanil	Agonis reseptor mu-opioid	Dosis intermiten: 0,35–0,5 mcg/kg IV setiap 0,5–1 jam Infus: 0,7–10 mcg/kg/jam IV	Onset: segera Durasi: 30-60 menit Vd besar: 4 hingga 6 L/kg Peka konteks t > 100 mnt Eliminasi t 1/2 dari 2-4 h Model distribusi tiga kompartemen	Rigiditas dinding dada dengan infus cepat	Terapi lini pertama Perawatan konvensional	Klirens yang berkepanjangan dan tidak dapat diprediksi dapat melampaui penghentian infus Risiko hipotensi lebih rendah dari morfin Akumulasi pada disfungsi hati Patch fentanil adalah alternatif tetapi pertimbangkan masalah penyerapan (onset tertunda dan offset) dan efikasi
Morfin	Agonis reseptor mu-opioid	Dosis intermiten: 2–4 mg IV setiap 1-2 Jam Infus: 2–30 mg/jam IV	Onset: 5-10 menit Durasi: 3-5 jam Eliminasi t 3-4 jam Dimetabolisme menjadi morfin-6-glukuronida (aktif), morfin-3-glukuronida (tidak aktif)	Hipotensi Bradikardia	Terapi lini pertama Perawatan konvensional	Metabolit dapat terakumulasi pada disfungsi ginjal Akumulasi morfin-6-glukuronida dapat menyebabkan sedasi dan morfin-3-glukuronida dapat menyebabkan neurotoksisitas. Morfin enteral adalah alternatif tetapi IV: Konversi PO perlu dipertimbangkan untuk dosis ekuipotensial
Hidromorfon	Agonis reseptor mu-opioid	Dosis intermiten: 0,2-0,6 mg IV setiap 1-2 jam Infus: 0,5–3 mg/jam IV	Onset: 15-30 menit Durasi: 3-4 jam Eliminasi t 1/2 2-3 jam Dimetabolisme menjadi hydromorphone-3-glucuronide (tidak aktif)	Hipotensi	Terapi lini pertama Perawatan konvensional	5-7 kali lebih kuat dari morfin Akumulasi hydromorphone – 3-glucuronide pada disfungsi ginjal dapat menyebabkan neurotoksisitas
Remifentani	Agonis reseptor mu-opioid	Dosis pemuatan: 1,5 mcg/kg IV Infus: 0,5–15 mcg/kg/jam IV	Onset: 1-3 menit Offset: 5-10 menit Durasi: 3-10 menit Terminal t 1/2: 10-20 menit Dimetabolisme oleh darah dan jaringan esterase	Hipotensi Rigiditas dinding dada	Terapi alternatif Perawatan darurat	Pantau gejala putus opiat selama 24 jam setelah penghentian remifentani Gunakan berat badan yang sebenarnya. Gunakan IBW jika berat aktual pasien adalah 130% > IBW

Sufentanil	Agonis reseptor mu-opioid	<ul style="list-style-type: none"> Infus: 0,3 hingga 1,5 mcg/kg/jam 	<ul style="list-style-type: none"> Onset: IV, 1-3 menit dan sublingual, 30 menit Durasi: IV, 2 jam dan sublingual, 3 jam t_{1/2} : IV, peka konteks >100 menit dan sublingual, 3 jam 	<ul style="list-style-type: none"> bradiaritmia Hipotensi 	<ul style="list-style-type: none"> Terapi alternatif Perawatan krisis 	<ul style="list-style-type: none"> Tidak ada akumulasi pada gagal hati/ginjal Dapat menyebabkan sindrom serotonin dengan penggunaan bersamaan dengan agen serotonergik Dapat menyebabkan sindrom serotonin dengan penggunaan bersamaan dengan agen serotonergik 5-10 kali lebih kuat dari fentanil Enteral tersedia sebagai alternatif (perhatikan konversi untuk dosis ekuipotensial)
Alfentanil	Agonis reseptor mu-opioid	<ul style="list-style-type: none"> Dosis pemuatan: 50 mcg/kg IV Infus: 0,5 -1,5 mcg/kg/menit 	<ul style="list-style-type: none"> Onset: 5 menit Durasi: 30-60 menit t_{1/2} : 1,5 – 2 jam Vd: 0,4- 1 L/kg 	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensi 	<ul style="list-style-type: none"> Terapi alternatif Perawatan krisis 	<ul style="list-style-type: none"> Gunakan berat badan yang sebenarnya. Gunakan IBW jika berat aktual pasien adalah 120% > IBW 5 kali lebih kuat dari fentanil Dapat menyebabkan sindrom serotonin dengan penggunaan bersamaan dengan agen serotonergik
Oksikodon	Agonis reseptor mu-opioid	<ul style="list-style-type: none"> Dosis oral: 5 -20 mg setiap 4 hingga 6 jam 	<ul style="list-style-type: none"> Onset 10-15 menit Durasi: 3-6 jam t : 4 jam 	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensi 	<ul style="list-style-type: none"> Konservasi opioid dan terapi tambahan Perawatan konvensional 	<ul style="list-style-type: none"> Konsentrasi serum meningkat 50% pada pasien dengan CrCl 60 mL/menit Interaksi obat dengan inhibitor CYP3A4 Hati-hati dengan konversi ke dosis ekuipotensial
Metadon	Agonis reseptor mu-opioid, antagonis reseptor NMDA	<ul style="list-style-type: none"> Dosis oral: 10– 40 mg setiap 6– 12 jam Dosis intermiten: 2,5– 10 mg IV setiap 8–12 jam 	<ul style="list-style-type: none"> Onset: PO: 0,5 -1 jam/ IV: 10-20 menit Durasi: 12-48 jam t_{1/2} : 8-59 jam Mencapai kondisi stabil dalam 3-5 hari 	<ul style="list-style-type: none"> perpanjangan QTc 	<ul style="list-style-type: none"> Konservasi opioid dan terapi tambahan Perawatan darurat 	<ul style="list-style-type: none"> Waktu paruh panjang Memperpanjang efek dengan disfungsi hati dan ginjal Dapat menyebabkan sindrom serotonin dengan penggunaan bersamaan dengan agen serotonergik Waktu paruh eliminasi tidak sesuai dengan durasi singkat efek analgesik Hati-hati dengan pemberian bersama dengan obat perpanjangan QTc lainnya

KESIMPULAN

Opioid telah dianggap sebagai terapi potensial untuk COVID-19. Mengingat efek sampingnya, resep opioid harus dibuat hanya setelah dilakukan evaluasi yang cermat terhadap pengobatan yang sedang berlangsung yang mencakup riwayat dan pemeriksaan fisik, termasuk pada pasien dengan COVID-19. Pasien harus terus diberikan edukasi tentang risiko dan manfaat opioid.

DAFTAR PUSTAKA

1. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Pergolizzi J V., Gharibo C. Pain Management During the COVID-19 Pandemic. *Pain Ther* [Internet]. 2020;9(2):453–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00190-4>
2. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Majewski P, et al. COVID-19: Pain management in patients with SARS-CoV-2 infection—molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci*. 2020;10(7):1–10.
3. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(9):1111–22.
4. Shanthanna H, Strand NH, Provenzano DA, Lobo CA, Eldabe S, Bhatia A, et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*. 2020;75(7):935–44.
5. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):436–40.
6. HUDZIK B, NOWAK J, ZUBELEWICZ-SZKODZINSKA B. Consideration of immunomodulatory actions of morphine in COVID-19 - Short report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(24):13062–4.
7. Coluzzi F, Marinangeli F, Pergolizzi J. Managing chronic pain patients at the time of covid-19 pandemic. *Minerva Anesthesiol*. 2020;86(8):797–9.
8. Bianco G Lo, Papa A, Schatman ME, Tinnirello A, Terranova G, Leoni MLG, et al. Practical advices for treating chronic pain in the time of COVID-19: A narrative review focusing on interventional techniques. *J Clin Med*. 2021;10(11):1–14.
9. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):157–74.
10. El-ashmawy NE, Lashin AA, Okasha KM, Abo AM. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).