

Tanaman Kratom *Mytragina speciosa* untuk Kesejahteraan serta Kesehatan Masyarakat

Ir. Edhi Sandra MSi



Divisi Bioprospeksi Dan Pemanfaatan Lestari Hidupan Liar
Departemen Konservasi Sumberdaya Hutan Dan Ekowisata
Fakultas Kehutanan Dan Lingkungan
IPB University
2023

Judul Artikel : Tanaman Kratom *Myragina spesioca* untuk Kesejahteraan
serta Kesehatan Masyarakat

Penulis : Edhi Sandra

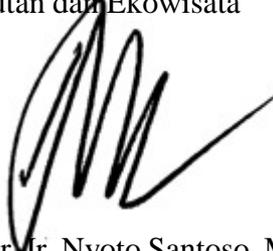
NIP : 196610191993031002

Bogor, 22 Desember 2023

Penulis,

Mengetahui,

Ketua Departemen Konservasi Sumberdaya
Hutan dan Ekowisata



(Dr. Ir. Nyoto Santoso, MS)



(Ir. Edhi Sandra MSi)

DAFTAR ISI

| | |
|-----------------------------|----|
| PENDAHULUAN..... | 4 |
| Kimia | 5 |
| Bentuk Fisik | 6 |
| Farmakologi | 7 |
| | |
| PENGUNAAN DAN MANFAAT..... | 9 |
| Potensi khas | 9 |
| Penggunaan medis | 10 |
| Penyalahgunaan kratom | 13 |
| Penutup | 14 |
| | |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 14 |

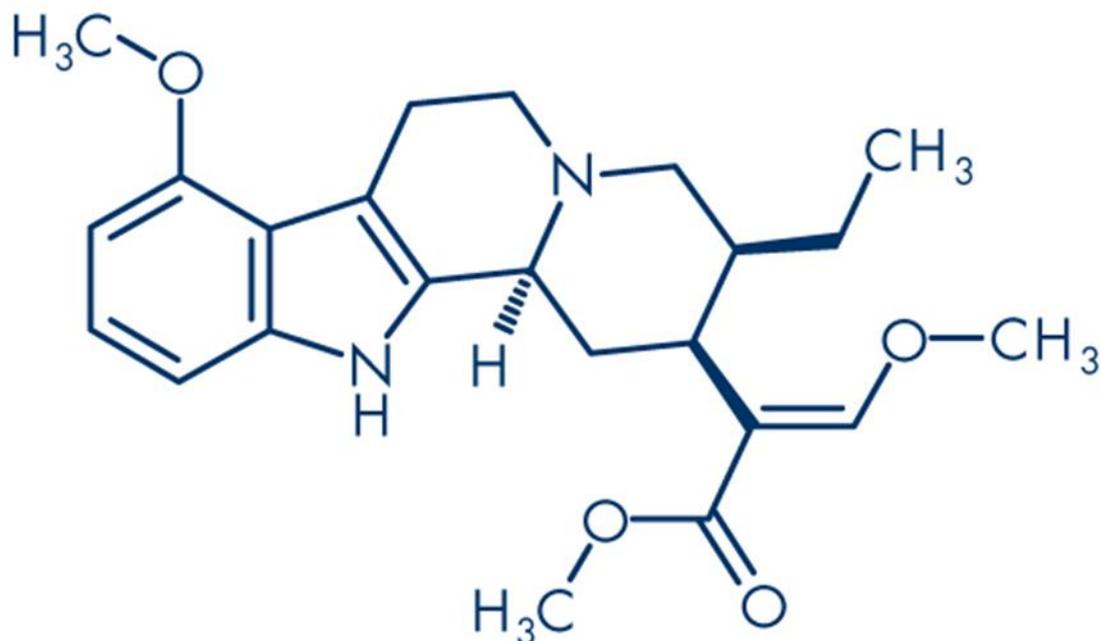
PENDAHULUAN

Mitragyna speciosa dikenal dengan nama kratom dan merupakan tanaman anggota suku Rubiaceae yang banyak terdapat di wilayah hutan Indonesia. Suku Dayak di Pulau Kalimantan memanfaatkan tanaman ini sejak dahulu sampai saat ini sebagai obat herbal alami. Selain itu tanaman ini memiliki nilai ekonomi tinggi sehingga menjadi sumber mata pencaharian masyarakat Kalimantan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji budidaya dan upaya proteksi tanaman kratom untuk meningkatkan nilai kegunaannya. Penelitian dilakukan dengan cara observasi langsung di lapangan dan wawancara dengan masyarakat suku Dayak di Pulau Kalimantan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa budidaya tanaman kratom sudah dilakukan sejak dahulu oleh masyarakat di Kalimantan dengan cara menanam kratom di tepi-tepi sungai dan rawa gambut. Dengan adanya upaya budidaya ini secara tidak langsung masyarakat sudah melindungi tanaman kratom dari kepunahan karena selama ini sebagian besar diambil langsung dari tanaman yang tumbuh secara alami. Pengamatan terhadap keberadaan organisme pengganggu tanaman menunjukkan bahwa terdapat satu jenis hama utama yang ditemukan dalam bentuk larva ulat yang menyerang tanaman kratom. Pengendalian hama tersebut umumnya dilakukan dengan cara mekanis. Kata kunci : Kratom, herbal, Pulau Kalimantan, suku Dayak.

Mitragyna speciosa Korth. (dari keluarga Rubiaceae) adalah pohon tropis setinggi 4 hingga 16 meter yang berasal dari Asia Tenggara, Filipina, dan New Guinea tetapi sekarang dibudidayakan di tempat lain. Di Thailand, olahan pohon dan daun darinya disebut kratom. Secara tradisional, daun kratom segar atau kering dikunyah atau dijadikan teh; mereka jarang merokok. Dalam dosis rendah, kratom memiliki efek stimulan dan digunakan untuk mengatasi kelelahan selama jam kerja yang panjang. Namun, pada dosis tinggi dapat memiliki efek obat penenang. Itu juga digunakan dalam pengobatan tradisional dan sebagai pengganti opium. Fitokimia yang diisolasi dari berbagai bagian pohon mencakup lebih dari 40 alkaloid yang terkait secara struktural serta beberapa flavonoid, saponin terpenoid, polifenol, dan berbagai glikosida. Komponen psikoaktif utama dalam daunnya adalah mitragynine dan 7-hydroxymitragynine, keduanya hanya ditemukan di *Mitragyna speciosa* .

Kimia

Struktur molekul: Mitragynine

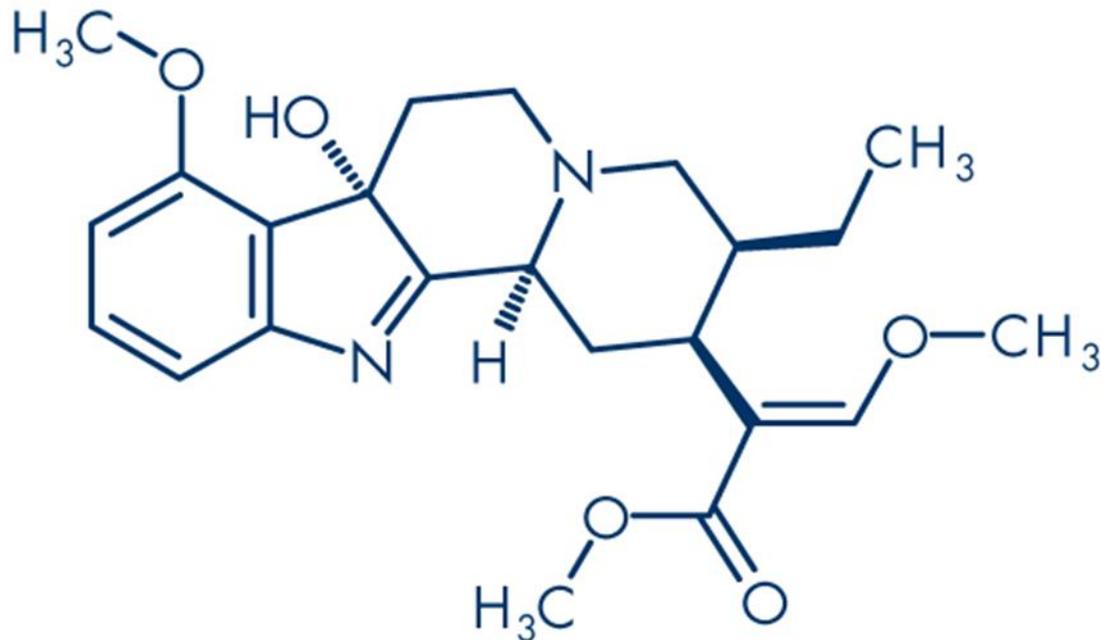


Rumus molekul: C₂₃ H₃₀ N₂ O₄

Berat molekul: 398,50 g/mol

Mitragynine adalah alkaloid paling melimpah di daun. Ini pertama kali diisolasi pada tahun 1921 dan struktur kimianya sepenuhnya dijelaskan pada tahun 1964. Nama sistematis (Abstrak Kimia) adalah (αE,2S,3S,12bS)-3-ethyl-1,2,3,4,6,7, 12,12b-octahydro-8-methoxy-α-(methoxymethylene)-indolo[2,3-a]quinolizidine-2-acetic acid metil ester (Nomor Pendaftaran CAS : 4098-40-2). Nama lain: (E)-16,17-didehydro-9,17-dimethoxy-17,18-seco-20α-yohimban-16-carboxylic acid methyl ester, 9-methoxycorynantheidine, dan SK&F 12711. Mitragynine tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik konvensional, termasuk aseton, asam asetat, alkohol, kloroform dan dietil eter menghasilkan larutan fluoresen. Mitragynine disuling pada suhu 230–240 °C pada 5 mmHg. Ini membentuk kristal amorf putih yang meleleh pada 102–106 °C. Titik leleh garam asam hidroklorat mitragynine adalah 243 °C; pikrat meleleh pada 223–224 °C dan asetat pada 142 °C.

Struktur molekul: 7-hidroksimitraginin



Rumus molekul: C₂₃ H₃₀ N₂ O₅

Berat molekul: 414,50 g/mol

7-Hydroxymitragynine hadir hanya dalam jumlah yang sangat kecil di daun kratom dan diidentifikasi pada tahun 1993. Nama sistematiknya (Abstrak Kimia) adalah (α E,2S,3S,7aS,12bS)-3-ethyl-1,2,3,4,6,7,7a,12b-octahydro-7a-hydroxy-8-methoxy- α -(methoxymethylene)-indolo[2,3-a]quinolizine-2-acetic acid metil ester (Nomor Registrasi CAS : 174418-82- 7).

Sintesis total kimiawi yang dilaporkan untuk beberapa alkaloid kratom terlalu kompleks untuk digunakan untuk produksi ekonomis senyawa ini. Namun, mitragynine dapat berfungsi sebagai prekursor kimia untuk 7-hydroxymitragynine yang lebih kuat.

Bentuk fisik

Daun pohon *Mitragyna speciosa* berbentuk oval atau bulat telur-lanceolate dan berwarna hijau tua serta dapat tumbuh hingga panjang 180 mm dan lebar 100 mm. Vena daun berwarna putih kehijauan atau merah - yang pertama dianggap lebih kuat. Berat rata-rata daun segar dan kering masing-masing sekitar 1,7 dan 0,43 g. Bunga-bunga kuning dan bulat dari pohon menghasilkan hingga 120 kuntum. Buahnya adalah kapsul yang berisi banyak biji pipih kecil.

Produk kratom biasanya dipasok sebagai daun kering yang dihancurkan atau dihaluskan yang berwarna hijau terang hingga gelap. Persiapan kratom bubuk, kehijauan atau krem-coklat yang diperkaya dengan ekstrak dari daun lain juga tersedia. Ekstrak yang stabil, seperti pasta dan resin kratom coklat tua dapat dibuat dengan merebus sebagian atau seluruhnya air dari suspensi daun kratom berair. Tincture dan kapsul, diisi dengan bubuk kratom, juga tersedia.

Farmakologi

Mitragyna speciosa). Daunnya mengandung lebih dari 25 alkaloid, di mana mitragynine dan 7-hydroxymitragynine dianggap paling aktif, dan dikurangi dalam bentuk bubuk atau dikunyah untuk mengurangi kelelahan, khususnya di antara pekerja manual (g) menyebabkan pingsan, berkeringat, pusing, diare, mual, dan disforia. Penggunaan dosis tinggi yang berkepanjangan dikaitkan dengan tremor, anoreksia, penurunan berat badan, kejang, dan gejala psikosis (g) menginduksi efek stimulan, mengurangi kelelahan, kewaspadaan, dan kemampuan bersosialisasi serta meningkatkan hasrat seksual, serta menghasilkan efek samping ringan seperti kecemasan dan agitasi; dosis sedang (5–15 g) menginduksi nyeri dan meredakan putus obat; dosis tinggi (>15 Warner et al., 2016).

Sediaan kratom mengandung beberapa fitokimia dalam berbagai rasio yang membuat evaluasi farmakologis yang tepat menjadi sulit. Studi klinis manusia langka.

Secara umum, efek kratom pada manusia bergantung pada dosis: dosis kecil menghasilkan stimulasi 'seperti kokain' sementara dosis yang lebih besar menyebabkan efek obat penenang 'mirip morfin'.

Setelah meminum beberapa gram daun kering, efek menyegarkan dan euforia akan terasa dalam 10 menit dan berlangsung selama satu hingga satu setengah jam. Pengguna Kratom melaporkan peningkatan kapasitas kerja, kewaspadaan, kemampuan bersosialisasi, dan terkadang hasrat seksual yang meningkat. Pupil biasanya normal atau sedikit mengecil; memerah dapat dicatat. Dalam salah satu dari beberapa percobaan klinis pada manusia, dosis oral mitragynine 50 mg menghasilkan kegembiraan motorik, diikuti oleh pusing, kehilangan koordinasi motorik (tes Romberg positif), dan tremor pada ekstremitas dan wajah. Untuk pengguna kratom biasa, penurunan berat badan, kelelahan, sembelit, dan hiperpigmentasi pada pipi mungkin merupakan efek samping yang nyata. Mekanisme farmakologis yang bertanggung jawab untuk aktivitas stimulan tidak jelas.

Kratom yang diminum dalam dosis besar yang menenangkan sesuai dengan 10–25 g daun kering pada awalnya dapat menyebabkan keringat, pusing, mual, dan disforia, tetapi efek ini segera digantikan dengan ketenangan, euforia, dan keadaan seperti mimpi yang bertahan hingga enam jam. Pupil yang berkonstriksi (miosis) dicatat.

Mitragynine dan 7-hydroxymitragynine, dua alkaloid yang terutama bertanggung jawab atas efek kratom, adalah agonis selektif dan penuh dari reseptor opioid subtipe μ (MOR). Efek agonis reseptor alkaloid kratom diantagonisasi oleh nalokson antagonis reseptor opioid. Selain itu, reseptor 5-HT_{2a} dan postsinaptik α ₂-adrenergik, serta saluran Ca²⁺ neuronal juga terlibat dalam aktivitas farmakologis dan perilaku mitragynine yang unik.

Dalam penelitian pada hewan, efek antinoseptif dan penekan batuk mitragynine sebanding dengan kodein. Pada tikus, 7-hydroxymitragynine adalah analgesik yang beberapa kali lebih kuat daripada morfin bahkan pada pemberian oral.

Kratom sedikit beracun bagi hewan. Tikus yang diobati secara kronis dengan 7-hidroksimitraginin mengembangkan toleransi, toleransi silang terhadap morfin, dan tanda penarikan yang dapat dipicu oleh pemberian nalokson.

Penggunaan kratom secara teratur dapat menghasilkan ketergantungan. Gejala penarikan pada manusia relatif ringan dan biasanya berkurang dalam waktu seminggu. Keinginan,

kelemahan dan kelesuan, kecemasan, kegelisahan, rinore, mialgia, mual, berkeringat, nyeri otot, gerakan tersentak-sentak pada anggota badan, tremor serta gangguan tidur dan halusinasi dapat terjadi. Perawatan, jika diperlukan, mungkin termasuk kombinasi dihydrocodeine-lofexidine, agen antiinflamasi nonsteroid, antidepresan dan / atau ansiolitik.

Metabolisme mitragynine pada manusia terjadi melalui hidrolisis ester rantai samping, O-demetilasi gugus metoksi, transformasi oksidatif dan/atau reduktif, dan pembentukan konjugat glukuronida dan sulfat. Pada pria yang overdosis propylhexedrin dan kratom secara fatal, konsentrasi mitragynine postmortem berkisar antara 0,01 mg/kg hingga 1,20 mg/l.

Konsumsi kratom bersamaan dengan obat lain dapat menimbulkan efek samping yang serius. Faktanya, interaksi obat yang merugikan yang melibatkan teh kratom yang diminum dengan carisoprodol, modafinil, propylhexedrine atau Datura stramonium telah dilaporkan. Kasus fatal di Amerika Serikat melibatkan campuran kratom, fentanyl, diphenhydramine, kafein, dan morfin yang dijual sebagai obat herbal.

Asal

Daun kratom kering yang dijual di 'toko kepala/pintar/herbal' dan melalui Internet diperkirakan berasal dari *Mitragyna speciosa* yang dibudidayakan di Asia Tenggara, kemungkinan besar di Indonesia ('Bali kratom') yang tanamannya tidak dikontrol.

Nama lain

Genus ini diberi nama *Mitragyna* oleh ahli botani Belanda Korthals karena daun dan kepala putik bunganya menyerupai bentuk mitra uskup. Nama lain tumbuhan tersebut adalah krathom, kakuam, ithang atau thom (Thailand), biak-biak atau ketum (Malaysia), dan mambog (Filipina).

Analisis

Komposisi alkaloid sampel botani dan forensik dapat dianalisis dengan metode kromatografi dan spektroskopi biasa. Karakterisasi filogenetik sampel kratom dengan urutan nukleotida DNA spesifik dapat melengkapi analisis fitokimia.

Alkaloid kratom dapat dipisahkan dengan kromatografi lapis tipis pada pelat silika gel dengan deteksi UV (254 nm). Setelah disemprot dengan reagen Ehrlich yang dimodifikasi atau reagen asam klorida-perklorat besi, mitragynine masing-masing memberikan bintik ungu atau abu-abu hingga coklat.

Spektrum UV larutan metanol mitragynine menunjukkan maksimum pada 225 nm dengan bahu pada 247, 285 dan 293 nm. Pita serapan karakteristik dalam spektrum IR mitragynine berada pada 3 365, 1 690 dan 1 640 cm^{-1} . Fragmen signifikan dalam spektrum massa ionisasi tumbukan elektron (m/z): 398(M⁺), 383, 366, 269, 214, 200 dan 186.

Spektrum UV larutan etanol 7-hidroksimitraginin menunjukkan maksimum pada 220 nm dengan bahu pada 245 dan 305 nm. Pita serapan karakteristik pada spektrum IR 7-hidroksimitraginin dalam CHCl₃ berada pada 3 590, 2 850, 2 820, 2 750, 1 700, 1 645, 1 630, 1 600, 1 490, 1 465 dan 1 440 cm^{-1} . Fragmen signifikan dalam spektrum massa ionisasi tumbukan elektron (m/z): 414(M⁺), 397, 383 dan 367.

Alkaloid induk dan metabolitnya dapat diukur dalam urin pada >100 ng/ml dengan GC-MS, >25 ng/ml dengan HPLC-UV, dan >0,02 ng/ml untuk HPLC-MS. Misalnya, konsentrasi mitragynine dalam sampel urin forensik pengguna kratom biasa adalah 167 ng/ml (HPLC-MS).

Dalam kasus keracunan, konsentrasi serum darah mitragynine dua minggu setelah penghentian konsumsi oral reguler dosis besar (14-21 gram setiap hari) daun kratom kering adalah 0,020 ng/ml (HPLC-MS).

Tidak ada tes skrining obat imunologi konvensional yang diketahui dapat mendeteksi alkaloid kratom .

PENGGUNAAN DAN MANFAAT

Potensi khas

Komposisi kimia kratom dalam produk komersial tidak ditentukan dan bergantung pada beberapa faktor, seperti varietas dan umur tanaman tertentu, lingkungan, dan waktu panen. Konsentrasi total alkaloid dalam daun kering berkisar antara 0,5–1,5%. Dalam varietas Thailand, mitragynine adalah komponen yang paling melimpah (hingga 66% dari total alkaloid) sedangkan 7-hidroksimitragynine adalah konstituen minor (hingga 2% dari total kandungan alkaloid). Dalam varietas kratom Malaysia, mitragynine hadir pada konsentrasi yang lebih rendah (12% dari total alkaloid). Konsentrasi khas mitragynine dan 7-hydroxymitragynine pada daun kering atau produk kratom bubuk yang tersedia di Jepang masing-masing adalah 12–21 mg/g dan 0,11–0,39 mg/g; resin kratom mengandung 35,6–62,6 mg/g mitragynine dan 0,12–0,37 mg/g 7-hydroxymitragynine.

Menurut analisis GC-MS terhadap minuman 'ketum' Malaysia yang baru dibuat, disiapkan dengan merebus daun segar dalam air dalam waktu lama, satu gelas 'ketum' 250 ml mengandung 22,5–25 mg mitragynine. Sekitar tiga minuman seperti itu sehari dikatakan cukup untuk mengurangi gejala penarikan opiat.

Pada awal tahun 2000-an, beberapa produk tidak jelas berlabel 'kratom asetat' atau 'mitragynine acetate' sebenarnya tidak mengandung mitragynine. Dalam beberapa tahun terakhir, produk yang dijual di Jerman dan Swedia dengan nama 'Krypton' sebagai olahan kratom yang disempurnakan ternyata mengandung kafein dan sintetis O-desmethyltramadol (ODT) sebagai bahan campuran . ODT adalah metabolit bioaktif dari tramadol analgesik opioid sintetis dan tampaknya ditambahkan ke sediaan herbal untuk meniru efek sedatif-narkotik kratom.

Status kontrol

Baik *Mitragyna speciosa* maupun mitragynine atau alkaloid lain dari tanaman tersebut tidak tercantum dalam Daftar Konvensi Obat-obatan Perserikatan Bangsa-Bangsa. *Mitragyna speciosa* dan/atau mitragynine dan/atau 7-hydroxymitragynine telah dilaporkan dikendalikan di setidaknya 12 negara EMCDDA. Denmark, Estonia, Prancis, Italia, Latvia, Lituania, Polandia, Portugal, Rumania, Finlandia, Swedia, Turki.

Negara lain yang menguasai kratom di bawah undang-undang narkotika mereka adalah Australia, Malaysia, Myanmar, dan Thailand. Selandia Baru mengendalikan *Mitragyna speciosa* dan mitragynine di bawah Peraturan Amandemen Obat-obatannya. Di AS, kratom tidak dikontrol meski dianggap sebagai 'obat yang memprihatinkan'.

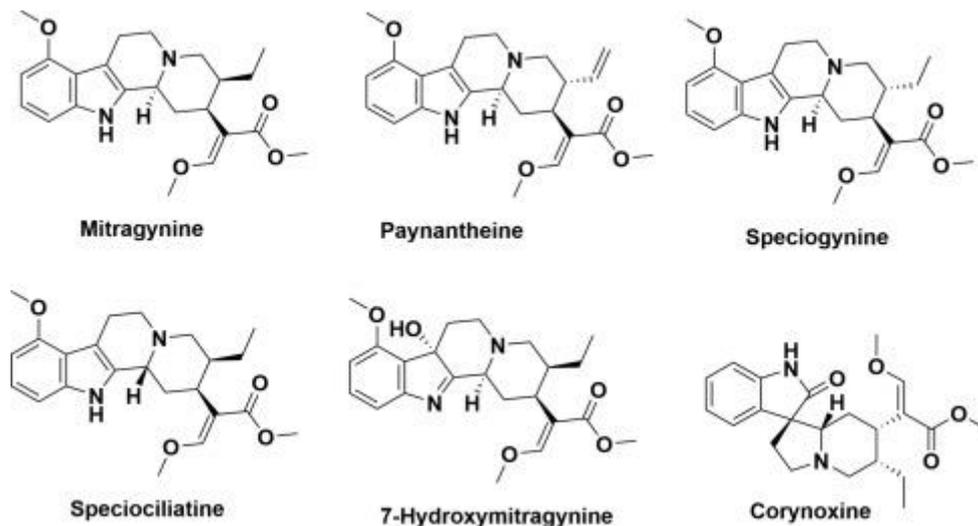
Penggunaan medis

Enam spesies *Mitragyna* Asia dan empat Afrika diketahui digunakan dalam pengobatan tradisional tetapi efek stimulan/sedatif-narkotika/psikoaktif hanya khas untuk *Mitragyna speciosa* . Di Asia Tenggara, kratom digunakan sebagai antidiare, penekan batuk, antidiabetes,

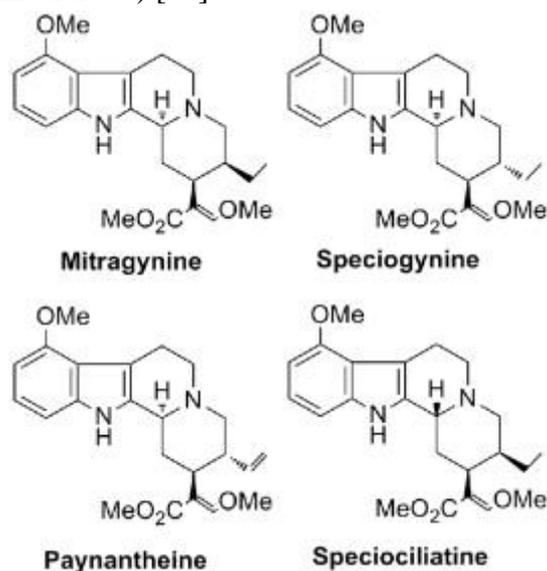
obat cacing usus dan tapal luka serta untuk menyapah pecandu heroin. Di luar Asia, penggunaan anekdot persiapan kratom untuk pengobatan sendiri nyeri kronis dan gejala penarikan opioid dan sebagai pengganti analgesik opioid telah dilaporkan. Namun, tidak ada penggunaan kratom atau alkaloidnya yang disetujui dalam pengobatan modern. Telah disarankan bahwa potensi terapeutik kratom atau ramuannya yang dimurnikan untuk pengobatan nyeri, depresi, dan gejala penarikan obat harus dieksplorasi.

Penggunaan kratom telah meningkat secara substansial di Amerika Serikat (AS) yang tersedia dalam berbagai bentuk termasuk daun kering mentah, kapsul, tablet, minuman berenergi, bubuk, dan ekstrak pekat. Pada tahun 2021, diperkirakan 0,8% (2.031.803) orang dewasa di AS menggunakan kratom dalam setahun terakhir (Schimmel et al., 2021). Pada dosis rendah, kratom menghasilkan efek seperti stimulan sementara pada dosis tinggi menghasilkan efek seperti opioid (Adkins, Boyer, & McCurdy, 2011). Karena efeknya yang mirip opioid, pada tahun 2016 Drug Enforcement Administration (DEA) AS mengusulkan untuk mengklasifikasi ulang kratom sebagai obat Jadwal I, tetapi kemudian membatalkan keputusan mereka karena protes publik. DEA melabelinya sebagai "Obat Kekhawatiran", dan saat ini, kratom legal dan dijual sebagai suplemen makanan; namun, beberapa negara bagian memiliki peraturan atau larangan terhadap kepemilikan dan penggunaan kratom (Eastlack, Cornett, & Kaye, 2020). Kurangnya regulasi terkait konten dalam beberapa produk kratom dapat berkontribusi pada peningkatan bahaya yang dilaporkan dengan penggunaan kratom; antara 2011 dan 2017, ada 11 kematian yang terkait dengan paparan kratom, dengan dua kematian tampaknya hanya terkait dengan penggunaan kratom (Post, Spiller, Chounthirath, & Smith, 2019). Meskipun ini memprihatinkan, dalam jumlah absolut ini tidak sedramatis bila dibandingkan dengan kematian akibat obat yang biasa diresepkan. Penting untuk dicatat bahwa kratom dapat dikaitkan dengan hasil medis yang serius, terutama bila digunakan dalam kombinasi dengan zat psikoaktif lainnya.

Sampai saat ini, lebih dari 45 alkaloid indole dan oxindole telah diisolasi dari kratom. Ini termasuk mitragynine (55% dari total kandungan alkaloid), paynantheine (10%), speciogynine (8%), speciociliatine (5%), 7-hydroxymitragynine (2%), corynoxine (2%), corynantheidine (<), 9-hydroxycorynantheidine (< 1%), isocorynantheidine (< 1%), corynoxine B (< 1%), mitraphylline (< 1%), isospecioline (< 1%), mitragynine oxindole B (< 1%), speciociliatine N(4)-oksida (< 1%), dan ajmalisin (Gbr. 1) (Adkins et al., 2011). Konsentrasi alkaloid individu yang diukur dalam bahan pohon kratom bervariasi berdasarkan wilayah, kemotipe, umur tanaman, jenis tanah, iklim, dan faktor lingkungan lainnya (Chear et al., 2021 ; Kruegel & Grundmann, 2018 ; Sharma et al., 2019) . Misalnya, kratom yang ditanam di AS bagian selatan-tengah memiliki kadar mitrafilin yang lebih tinggi daripada mitragynine (Leon et al., 2009). Dengan demikian, farmakologi kratom yang dikonsumsi di AS dapat bervariasi berdasarkan perbedaan asal bahan tanaman.



Rute pemberian yang umum adalah dengan mengunyah daun segar dengan dosis normal 10 hingga 30 daun per hari. Kratom dapat ditelan sebagai daun kering yang dihaluskan dengan mengambil bubuknya, diminum sebagai teh atau dengan mengasapi daun atau ekstraknya. Mitragynine (. Meskipun mitragynine dapat bekerja pada reseptor mu (μ)- dan kappa (κ)-opioid, secara struktural berbeda dari morfin dan obat penghilang rasa sakit narkotik opioid lainnya. Mitragynine dan analognya dalam kratom adalah alkaloid indol dari tipe - yang memiliki monoterpen _ [71] Gambar 14.8) adalah alkaloid utama (hingga 66% dalam ekstrak) dalam kratom, dan merupakan senyawa utama yang bertanggung jawab untuk aktivitas analgesik karena sifat agonis opioidnya yang poten [70,72] κ *Corynanthe* bagian (iridoid). Konsentrasi mitragynine pada daun kratom dari Malaysia (12%) ditemukan lebih sedikit dibandingkan daun dari Thailand (66%). [70]. Beberapa alkaloid indol monoterpen tipe 9-metoksi- *Corynanthe* juga ada sebagai konstituen dalam daun *M. speciosa* dan ini termasuk speciogynine (7%), paynantheine (9%), speciociliatine (1%) (Gambar 14.9) [70].



Selain aktivitas analgesik, mitragynine juga merupakan komponen kunci untuk sifat anti-inflamasi kratom dengan menekan produksi prostaglandin E2 (PGE-2) di jalur siklooksigenase

2 (COX-2). Sementara kratom terkenal sebagai analgesik yang manjur, kratom juga telah terbukti menunjukkan berbagai efek samping. Efek samping seperti opioid telah diamati dan termasuk sembelit, mulut kering dan kehilangan nafsu makan yang mungkin diakibatkan oleh aksi agonis opioid dari komponen utama dalam kratom. Saat ini, informasi tentang keamanan penggunaan bahan ini masih langka tetapi ada penelitian pada tikus yang menunjukkan kondisi serius setelah pemberian, misalnya tekanan darah tinggi.] [74]. Ada juga laporan pasien yang menderita kolestasis intra-hepatik setelah dua minggu penggunaan kratom [71] dan kejang dan koma [75,76] dan enzim hati setelah dosis tunggal panjang. penggunaan [77] dan efek nefrotoksik akut mematikan hepatotoksik dan ringan setelah pemberian dosis tinggi [74]. Ekstrak kratom dan mitragynine juga telah terbukti memiliki sitotoksitas terhadap beberapa sel kanker manusia yaitu sel SH-SY5Y (sel saraf) [78].

Sementara metabolit kratom memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai agen terapeutik baru, misalnya untuk pengobatan nyeri dan penarikan narkotika, tentu saja ada kemungkinan efek samping yang serius dari bahan ini termasuk potensi kecanduan [79]. Meskipun penggunaan kratom meningkat, laporan toksisitas parah dalam literatur jarang terjadi dan efek sampingnya tidak dipahami dengan baik [71]. Sebuah laporan toksisitas hati [80] dan kombinasi mitragynine dan *O*-desmethyltramadol telah diterbitkan [81] seperti halnya kasus kejang dan koma yang baru-baru ini dilaporkan setelah penggunaan kratom [75].

Sebuah studi yang mengamati 'sindrom ketergantungan kratom' telah menyarankan bahwa karena merupakan agonis reseptor μ -opioid kerja pendek, agen terapeutik seperti dihydrocodeine dan lofexidine efektif dalam membantu detoksifikasi [82]. Studi lebih lanjut tentang toksikologi kratom dan NPS alami lainnya sangat penting untuk memahami bahaya yang terkait dengan bahan ini karena popularitasnya yang semakin meningkat.

Kratom (*Mitragyna speciosa*) mengandung mu opioid agonis parsial kausalitas hepatotoksitas mitragynine menggunakan Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) untuk laporan kasus. Para peneliti mengidentifikasi 59 laporan kasus dan abstrak: 7 kasus dilaporkan dari Drug-Induced Liver Injury Network, 25 dari database FDA, dan 27 dari forum pengguna internet. Periode latensi hingga timbulnya gejala memiliki median 20,6 hari (kisaran 2–49). Tanda dan gejala umum yang muncul adalah ketidaknyamanan perut, ikterus, pruritus, dan urin berwarna gelap. Temuan histologis didominasi kolestatik, meskipun, secara biokimia, kondisinya heterogen atau campuran; rasio R rata-rata adalah 3,4 dan rata-rata adalah 4,6 (kisaran 0,24-10,4). Para peneliti menyimpulkan bahwa kratom kemungkinan menyebabkan cedera hati berdasarkan totalitas bukti manusia berkualitas rendah, dan dalam konteks studi epidemiologi, hewan, dan mekanistik (Schimmel & Dart, 2020) [R].

Kebangkitan penggunaan Kratom (*Mitragyna speciosa* tanaman *M. speciosa* terdaftar di bawah Daftar Konvensi Obat-obatan Perserikatan Bangsa-Bangsa; oleh karena itu, status hukumnya ditetapkan secara independen oleh setiap negara, negara bagian, atau wilayah. Namun, *M. speciosa*, mitragynine, 7-hydroxymitragynine) digunakan di Thailand dan kemunculannya di pasar global. Saat ini baik Kratom, mitragynine, maupun alkaloid lain dari , mitragynine, dan 7-hydroxymitragynine tidak ilegal atau dikendalikan di beberapa negara Eropa, banyak negara Asia Tenggara, dan beberapa bagian Amerika Serikat. Ketersediaan dan

perdagangan Kratom di Eropa, Australia, dan Amerika Serikat muncul pada pergantian abad kedua puluh satu terutama melalui proliferasi informasi di Internet tentang obat ditambah dengan penjualan internet dan pemasaran obat global. Penggunaan Kratom dalam bentuknya yang lebih alami sebagai sediaan tanamandi negara asalnya dikaitkan dengan kecanduan yang lebih rendah dan masalah kesehatan. Namun, ekstraksi alkaloid yang lebih kuat dan murni telah meningkatkan potensi kecanduan dan penyalahgunaannya. Kratom adalah obat unik karena pada dosis rendah menghasilkan efek stimulan ; sedangkan pada dosis yang lebih tinggi memiliki efek seperti opiat.

Penyalahgunaan Kratom

Secara tradisional, daun kratom segar atau kering dikunyah atau diseduh menjadi teh. Saat membuat teh, jus lemon sering ditambahkan untuk memudahkan ekstraksi alkaloid tanaman ; sebelum diminum, gula atau madu dapat ditambahkan untuk menutupi rasa pahit dari minuman tersebut. Daun kering kadang-kadang diasapi.

Untuk merasakan kekuatan dan euforia, 'pemakan kratom' tradisional mengunyah satu hingga tiga daun segar sekaligus. Pembuluh darah biasanya dikeluarkan dari daun sebelum dimakan dan terkadang garam ditambahkan 'untuk mencegah sembelit'. Hanya bahan yang dikunyah yang ditelan. Konsumsi dilanjutkan dengan minum air hangat atau kopi, teh atau sirup gula aren. Pengguna reguler dan kecanduan mengunyah 3 hingga 10 kali sehari. Saat kratom tidak tersedia, daun *Mitragyna javanica* (nama lain *Mitragyna parvifolia*) digunakan sebagai pengganti.

Di Thailand selatan, dalam beberapa tahun terakhir koktail dingin buatan sendiri, yang disebut '4x100', telah menjadi populer karena diduga memiliki efek meniru alkohol di kalangan anak muda Muslim. Koktail dibuat dari daun kratom, minuman ringan yang mengandung kafein, dan sirup obat batuk yang mengandung kodein atau diphenhydramine sebagai tiga bahan dasar yang ditambahkan es batu, ansiolitik, antidepresan, atau obat analgesik.

Kratom (*Mitragina speciosa*) merupakan tanaman herbal asal Indonesia. Daun kratom memiliki banyak manfaat sebagai obat herbal seperti obat demam, diare, dan penghilang nyeri. Efek sedatif dan stimulan pada sistem syaraf pusat merupakan efek samping daun Kratom. Harga yang murah dan kemudahan dalam memperoleh daun Kratom menjadi penyebab utama daun Kratom banyak disalahgunakan sebagai pengganti narkotika terlarang lainnya. Daun kratom masuk kedalam new psychoactive substances (NPS) atau narkotika jenis baru karena memiliki efek ketergantungan dan bertindak seperti opioid lainnya seperti heroin dan ganja. Daun kratom dapat diperoleh dengan mudah dengan pembelian secara online. Umumnya daun Kratom dijual dalam bentuk olahan yang sulit untuk dikenali bentuknya, seperti sampel dalam penelitian ini berupa bubuk dan serbuk daun kratom. Pengujian yang dilakukan untuk identifikasi daun Kratom dapat dilakukan dengan cara botani dan cara kimia. Metode botani dicari karakteristik spesifik daun kratom dengan uji mikroskopik, dan secara kimia yang menjadi salah satu senyawa penciri daun kratom adalah mitragynine. Pengembangan metode identifikasi mitragynine dilakukan dengan metode GC-MS, KLT, dan KLT-densitometri. Pengembangan metode Isolasi mitagynine juga dilakukan karena sulitnya memperoleh standar baku dipasaran. Metode isolasi yang sederhana dan cepat dilakukan dengan metode KLT-Preparatif yang mana hasil isolasinya menunjukkan puncak tunggal pada hasil uji GC-MS.

PENUTUP

Pemanfaatan kratom bagi Masyarakat tradisional merupakan tumbuhan obay yang secara etnobotani sangat bermanfaat dalam mengatasi keluhan sehari-hari seperti nyeri, Lelah dan menambah tenaga dalam bekerja. Hal ini sangat penting dalam mengatasi keluhan ringan sehari-hari yang secara tidak langsung berdampak pada kinerja dan produktivitas kerja harian. Dengan demikian pemanfaatan kratom oleh Masyarakat tradisional perlu dilestarikan dengan menjaga dampak atau penyalahgunaan oleh oknum-oknum yang tidak bertanggungjawab.

DAFTAR PUSTAKA

- Adkins, JE, Boyer, EW, dan McCurdy, CR (2011), 'Mitragnya speciosa , pohon psikoaktif dari Asia Tenggara dengan aktivitas opioid', Topik Saat Ini dalam Kimia Obat , Volume 11, hlm. 1165–1175.
- Alo Dokter. (2022, Juni 6). Kenali Manfaat Daun Kratom Beserta Bahayanya. Retrieved from <https://www.alodokter.com/kenali-manfaat-daun-kratom-beserta-bahayanya/>
- Arndt, T., Claussen, U., Güssregen, B. et al. (2011), 'alkaloid Kratom dan O-desmethyltramadol dalam urin dari konsumen campuran herbal "Krypton", Forensic Science International , Volume 208, hlm. 47–52.
- Assanangkornchai, S., Aramrattana, A., Perngparn, U. et al. (2008), 'Situasi terkini dari masalah terkait zat di Thailand', Journal of the Psychiatric Association of Thailand , Volume 53 (Supplement 1), pp.24S–36S.
- Assanangkornchai, S., Muekthong, A., Sam-angsri, N., dan Pattanasattayawong, U. (2007), 'Penggunaan Mitragnine [sic] speciosa ("Krathom"), tanaman adiktif, di Thailand', Zat Gunakan & Penyalahgunaan , Volume 42, hlm. 2145–2157.
- Assanangkornchai, S., Pattanasattayawong, U., Samangsri, N., dan Mukthong, A. (2007), 'Penggunaan zat di antara siswa sekolah menengah di Thailand selatan: Tren selama 3 tahun (2002–2004)', Narkoba dan Alkohol Ketergantungan , Volume 86, hlm. 167–174.
- Azizi, J., Ismail, S., Mordi, MN dkk. (2010), 'Efek in vitro dan in vivo dari tiga ekstrak daun Mitragnya speciosa Korth yang berbeda pada enzim metabolisme obat Tahap II–Glutathione transferases (GSTs)', Molekul , Volume 15, hlm. 432–441.
- Bäckström, B., Classon, G., Löwenhielm, P., and Thelander, G. (2010), 'Krypton – ny, dödlig Internetdrog. Sedan oktober 2009 har nio unga personer dött i Sverige [Krypton, obat Internet yang mematikan. Sembilan tewas di Swedia]', Läkartidningen , Volume 107, hlm. 3196–3197.
- Barnali Paul , ... Susruta Majumdar. 2023. Kemajuan dalam Biologi Molekuler dan Ilmu Terjemahan.
- Beckett, AH, Dwuma-Badu, D., dan Haddock, RE (1969), 'Beberapa indoles dan oxindoles tipe mitragyna baru; Pengaruh stereokimia pada spektrum massa', Tetrahedron , Volume 25, hlm. 5961–5969.
- Beckett, AH, Shellard, EJ, Phillipson, JD, dan Lee, CM (1966), 'Spesies Mitragnya di Asia. Bagian. VII. Alkaloid indol dari daun Mitragnya speciosa Korth', Planta Medica, Volume 14, hlm. 277–288.
- Berita Satu. (2021, Agustus 07). Mulai 2024, Pemerintah Larang Penggunaan dan Ekspor Kratom. Retrieved from <https://www.beritasatu.com/news/811035/mulai-2024-pemerintah-larang-penggunaan-dan-ekspor-kratom/>

- BNN Gorontalo. (2021, Oktober 13). Kratom dan Permasalahannya. Retrieved from <https://gorontalo.bnn.go.id/kratom-permasalahannya/>
- BNN Sangau. (2021, September 16). Daun Kratom Ternyata Lebih Berbahaya dari Kokain dan Ganja, BNN Usulkan Masuk Daftar Narkotika. Retrieved from <https://sanggaukab.bnn.go.id/daun-kratom-ternyata-lebih-berbahaya-dari-kokain-dan-ganja-bnn-usulkan-masuk-daftar-narkotika/>
- Botpiboon, O., Prutipanlai, S., Janchawee, B., dan Thainchaiwattana, S. (2009), 'Pengaruh kafein dan kodein pada aktivitas antinosiseptif ekstrak alkaloid dari daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.)', Makalah disajikan pada Kongres Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Thailand ke-35, 15-17 Oktober 2009. The Tide Resort (Pantai Bangsaen) Chonburi, Thailand.
- Boyer, EW, Babu, KM, Adkins, JE, McCurdy, CR, dan Halpern, JH (2008), 'Pengobatan sendiri untuk penarikan opioid menggunakan kratom (*Mitragyna speciosa* korth)', *Addiction* , Volume 103 , hlm . 1048–1050 .
- Boyer, EW, McCurdy, CR, dan Adkins, JE (2010), 'Metode untuk mengobati penarikan dari senyawa adiktif', Paten AS No. 2010/0209452 (19 Agustus 2010).
- Chan, KB, Pakiam, C., dan Rahim, RA (2005), 'Penyalahgunaan tanaman psikoaktif: identifikasi mitragynine dalam ketum dan persiapan ketum', *Buletin Narkotika*, Volume 57 (1–2), hlm . 249– 256.
- Chittrakarn, S., Penchumruth, P., dan Krewpradub, N. (2009), 'Analisis zat aktif dalam koktail kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.)'.
- Chittrakarn, S., Sawangjaroen, K., Prasetho, S., Janchawee, B., and Keawpradub, N. (2008), 'Efek penghambatan ekstrak daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) pada saluran cerna tikus', *Journal of Ethnopharmacology* , Volume 116, hlm. 173–178.
- CNN Indonesia. (2021, September 20). BNN: Kratom Masuk Narkotik Golongan I. Retrieved from <https://www.cnnindonesia.com/nasional/20210920200605-12-696998/bnn-kratom-masuk-narkotik-golongan-i/>
- de Moraes, NV, Corrêa Moretti, RA, Furr, EB, III, McCurdy, CR, dan Lanchote, VL (2009), 'Penentuan mitragynine dalam plasma tikus oleh LC-MS/MS: Penerapan farmakokinetik', *Jurnal Kromatografi B* , Volume 877, hlm. 2593–2597.
- DEA (US Drug Enforcement Administration) (2005), 'Pembaruan Obat Herbal: Kratom', *Buletin Mikrogram* , Volume 38(7), hlm. 114–115.
- Dessa Bergen-Cico , Kendra MacClurg . 2016. *Neuropatologi Kecanduan Narkoba dan Penyalahgunaan Zat*.
- Detik News. (2021, Oktober 10). Harta Terlarang Itu Bernama Kratom. Retrieved from <https://news.detik.com/x/detail/intermeso/20211010/Harta-Terlarang-Itu-Bernama-Kratom/>
- Elshinta. (2021, Oktober 23). Mencari jalan tengah untuk kratom. Retrieved from <https://elshinta.com/news/247285/2021/10/03/mencari-jalan-tengah-untuk-kratom/>
- Firmansyah et al. (2021). *Kratom: Kajian Botani, Fitokimia, Farmakologi, Isolasi, dan Analisis*. Yogyakarta: Deepublish.
- Info Sumsel. (2021, Agustus 28). Tanaman Terlarang Akhirnya Dilegalkan di Thailand. Retrieved from <https://www.infosumsel.id/gaya-hidup/pr-3622551174/Tanaman-Terlarang-Akhirnya-Dilegalkan-di-Thailand/>
- Investor. (2021, Juli 30). Memberi Efek Morfin, Kratom Harus Dilarang di Indonesia . Retrieved from <https://investor.id/nasional/257582/memberi-efek-morfin-kratom-harus-dilarang-di-indonesia/>
- Katelynn M. Mayberry Pharm.D , ... Sidhartha D. Ray PhD, FACN. 2021. *Efek Samping Obat Tahunan*.

- Klikdokter. (2021, September 30). Bahaya Konsumsi Daun Kratom Bagi Kesehatan Tubuh. Retrieved from <https://www.klikdokter.com/gaya-hidup/diet-nutrisi/bahaya-konsumsi-daun-kratom-bagi-kesehatan-tubuh/>
- Meireles et al. (2019, Mei 31). *Mitragyna Speciosa: Clinical, Toxicological Aspects and Analysis in Biological and Non-Biological Samples*. Journal National Library of Medicine, Vol. 6 No. 1.
- MT Zanda, L. Fattore, in *Zat Adiktif dan Penyakit Neurologis*, 2017. Herbal/Tanaman Pemerintah Provinsi Kalbar. (2020, Desember 07). Minimal Lima Tahun Teliti Kratom Sebagai Bahan Farmasi. Retrieved from <https://kalbarprov.go.id/berita/minimal-lima-tahun-teliti-kratom-sebagai-bahan-farmasi.html/>
- Simon Gibbons, Warunya Arunotayanun. 2013. *Zat Psikoaktif Baru*.
- Suganda. (2019). *Kajian kratom*. Bandung: Sekolah Farmasi ITB.
- Veltri dan Grundmann. (2019). *Current Perspectives on the Impact of Kratom Use. Substance Abuse and Rehabilitation*, p. 23-31.
- Voi. (2021, Oktober 01). Polemik Daun Kratom yang Masuk Narkotika Golongan I Tapi Boleh Diekspor: Larangan yang Harus Dikaji Ulang. Retrieved from <https://voi.id/bernas/90580/polemik-daun-kratom-yang-masuk-narkotika-golongan-tapi-boleh-diekspor-larangan-yang-harus-dikaji-ulang/>
- Wahyono et al. (2015). *Eksplorasi Pengetahuan Lokal Etnomedisin dan Tumbuhan Obat di Indonesia Berbasis Komunitas*. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
- Wahyono et al. (2019). *Kratom: Prospek Kesehatan dan Sosial Ekonomi*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Dresen, S., Ferreirós, N., Pütz, M., Westphal, F., Zimmermann, R., dan Auwärter, V. (2010), 'Pemantauan campuran herbal yang berpotensi mengandung kanabinoid sintetik sebagai senyawa psikoaktif', *Journal of Spektrometri Massa*, Volume 45, hlm. 1186–1194.
- Farah Idayu, N., Taufik Hidayat, M., Moklas, MAM, Sharida, F., Nurul Raudzah, AR dkk. (2011), 'Efek seperti antidepresan dari mitragynine yang diisolasi dari *Mitragyna speciosa* Korth pada model tikus yang mengalami depresi', *Phytomedicine*, Volume 18, hlm. 402–407.
- Field, E. (1921), 'Mitragynine and mitraversine, dua alkaloid baru dari spesies *Mitragyne*', *Journal of the Chemical Society. Transaksi*, Volume 119, hlm. 887–891.
- Grewal, KS (1932), 'The effect of mitragynine on man', *British Journal of Medical Psychology*, Volume 12, hlm. 41–58.
- Hanapi, NA, Azizi, J., Ismail, S., dan Mansor, SM (2010), 'Evaluasi tanaman obat Malaysia terpilih pada enzim metabolisme obat Fase I, aktivitas CYP2C9, CYP2D6 dan CYP3A4 in vitro', *International Journal of Pharmacology*, Volume 6, hlm. 490–495.
- Hanna, J. (2003), 'Pasar Kratom Palsu terungkap', *Tinjauan Entheogen*, Volume 12(1), hlm. 26–28.
- Harizal, SN, Mansor, SM, Hasnan, J., Tharakan, JKJ, dan Abdullah, J. (2010), 'Studi toksisitas akut dari ekstrak metanol standar *Mitragyna speciosa* Korth pada hewan pengerat', *Jurnal Etnofarmakologi*, Volume 131, hlm. 404–409.
- Havemann-Reinecke, U. (2011), 'Ketergantungan Kratom dan alkohol: Gejala klinis, pengobatan penarikan dan mekanisme farmakologis — Laporan kasus', *Psikiatri Eropa*, Volume 26 (Tambahan 1), hal. 50.
- Hillebrand, J., Olszewski, D., dan Sedefov, R. (2010), 'Hukum tertinggi di Internet', *Penggunaan & Penyalahgunaan Zat*, Volume 45, hlm. 330–340.
- Holler, JM, Vorce, SP, McDonough-Bender, PC dkk. (2011), 'Kematian toksisitas obat yang melibatkan propilheksedrin dan mitraginin', *Jurnal Toksikologi Analitik*, Volume 35, hlm. 54–59.

- Houghton, P. dan Shellard, E. (2006), 'kimia Kratom', Ilmuwan Baru , Volume 192 (4 November 2006), hal. 25.
- Ing, HR, dan Raison, CG (1939), 'Alkaloid dari *Mitragyne speciosa* . Bagian I. Mitragynine', Jurnal Masyarakat Kimia , hlm. 986–990.
- Ingsathit, A., Woratanarat, P., Anukarahanonta, T. et al. (2009), 'Prevalensi penggunaan obat-obatan psikoaktif di kalangan pengemudi di Thailand: Survei pinggir jalan', Analisis dan Pencegahan Kecelakaan , Volume 41, hlm. 474–478.
- Ishikawa, H., Takayama, H., dan Aimi, N. (2002), 'Dimerisasi turunan indol dengan yodium hipervalen(III): entri baru untuk sintesis total ringkas rac- dan meso-chimonantines', Tetrahedron Letters , Volume 43, hlm. 5637–5639.
- Jansen, KLR dan Prast, CJ (1988), 'Etnofarmakologi kratom dan alkaloid *Mitragyna* ', Jurnal Etnofarmakologi , Volume 23, hlm. 115–119.
- Joshi, B., Raymond-Hamet, dan Taylor, WI (1963), 'Struktur mitragynine (9-methoxycorynantheidine)', Kimia dan Industri , (Masalah 14), hal. 573.
- Kaewklum, S., Kaewklum, M., Pootrakronchai, R. et al. (2005), 'Deteksi mitragynine dan metabolitnya dalam urin setelah menelan daun *Mitragyna speciosa* Korth', di Schänzer, W., Geyer, H., Gotzmann, A. dan Mareck, U. (eds.), Kemajuan Terbaru dalam Analisis Doping (13) . Olahraga und Buch Strauß, Köln. hlm. 403–406.
- Kapp, FG, Maurer, HH, Auwärter, V., Winkelman, M., dan Hermanns-Clausen, M. (2011), 'Kolestasis intrahepatik setelah penyalahgunaan bubuk kratom (*Mitragyna speciosa*)', Jurnal Toksikologi Medis , (dalam cetak) doi 10.1007/s13181-011-0155-5.
- Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Maruyama, T. et al. (2009), 'Analisis simultan dari mitragynine, 7-hydroxy-mitragynine, dan alkaloid lain dalam tanaman psikotropika "kratom" (*Mitragyna speciosa*) oleh LC-ESI-MS', Toksikologi Forensik , Volume 27, hlm. 67–74.
- Kronstrand, R., Roman, M., Thelander, G., dan Eriksson, A. (2011), 'Intoksikasi fatal yang tidak disengaja dengan mitragynine dan O-desmethyltramadol dari campuran herbal Krypton', Journal of Analytical Toxicology, Volume 35 , hlm .242–247.
- Kumarnsit, E., Keawpradub, N., dan Nuankaew, W. (2007), 'Pengaruh ekstrak air *Mitragyna speciosa* pada gejala penarikan etanol pada tikus. Fitoterapia , Volume 78, hlm. 182–185.
- Kumarnsit, E., Vongvatcharanon, U., Keawpradub, N. dan Intasaro, P. (2007), 'Imunoreaktivitas mirip-fos dalam inti raphe dorsal tikus yang diinduksi oleh ekstrak alkaloid dari *Mitragyna speciosa* ', Neuroscience Letters, Volume 416, hlm. 128–132.
- León, F., Habib, E., Adkins, JE et al. (2009), 'Karakterisasi fitokimia daun *Mitragyna speciosa* tumbuh di USA', Natural Products Communications , Volume 4, hlm. 907–910.
- Lu, S., Tran, BN, Nelsen, JL, dan Aldous, KM (2009), 'Analisis kuantitatif mitragynine dalam urin manusia dengan kromatografi cair kinerja tinggi-spektrometri massa tandem', Jurnal Kromatografi B, Volume 877, hlm. 2499–2505.
- Ma, J., Yin, W., Zhou, H., Liao, X., dan Cook, JM (2009), 'Pendekatan umum untuk sintesis total alkaloid indole tersubstitusi 9-metoksi: sintesis mitragynine, juga sebagai 9-metoksigessoschizol dan 9-metoksi-Nb-metilgessoschizol', Jurnal Kimia Organik , Volume 74, hlm. 264–273.
- Macko, E., Weisbach, JA, dan Douglas, B. (1972), 'Beberapa pengamatan pada farmakologi mitragynine', Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie , Volume 198, hlm. 145–161.
- Maruyama, T., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R. et al. (2009), 'Asal usul tumbuhan kratom (*Mitragyna speciosa* ; Rubiaceae) tersedia sebagai obat yang disalahgunakan di pasar Jepang', Journal of Natural Medicine , Volume 63, hal. 340–344.

- Matsumoto, K., Mizowaki, M., Suchitra, T. et al. (1996), 'Efek antinoseptif sentral dari mitragynine pada tikus: kontribusi sistem noradrenergik dan serotonergik yang menurun', *European Journal of Pharmacology*, Volume 317, hlm. 75–81.
- Matsumoto, K., Mizowaki, M., Takayama, H. et al. (1997), 'Efek supresif mitragynine pada respons kedutan kepala yang diinduksi 5-metoksi-N,N-dimethyltryptamine pada tikus', *Farmakologi, Biokimia dan Perilaku*, Volume 57, hlm. 319–323.
- Matsumoto, K., Horie, S., Ishikawa, H. et al. (2004), 'Efek antinociceptive dari 7-hydroxymitragynine pada tikus: Penemuan analgesik opioid aktif secara oral dari ramuan obat Thailand *Mitragyna speciosa*', *Life Sciences*, Volume 74, hlm. 2143–2155.