

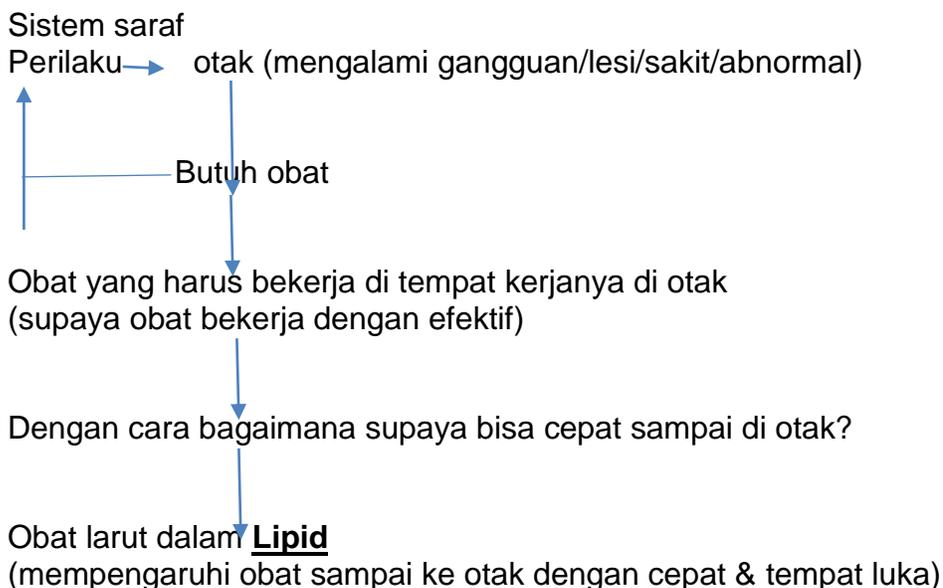
## PSIKOFARMAKOLOGI Pertemuan 4

**Psikofarmakologi**, Ilmu yang mempelajari obat-obatan yang berhubungan dengan gangguan jiwa.

**Satu hal yang dapat menyebabkan/membuat obat itu efektif.**

Obat harus mencapai tempat kerjanya. Sebagai contoh: Dalam kasus perilaku manusia, tempat kerja obat yang paling efektif adalah otak.

### Rute agar obat bisa mencapai tempat kerjanya di otak



Setelah obat melaju sampai ke dalam aliran darah, obat harus larut di dalam Lipid, setelah itu, molekul2 obat yg terlarut dalam Lipid melewati sel2 yang melapisi kapiler2 di sistim saraf pusat dan kemudian molekul2 obat tsb menyebar cepat ke seluruh otak.

Mengukur keefektifan obat, yaitu melalui dengan:

### Kurva Dosis-Respons

Dosis obat yang semakin kuat menyebabkan efek yang semakin hebat sampai efek maksimumnya tercapai. Setelah titik ini, peningkatan dosis tidak lagi menyebabkan peningkatan efek obat. Akan tetapi, resiko efek samping yang buruk justru meningkat.

Prinsip – prinsip Psikofarmakologi

## **FARMAKOKINETIKA**

Proses penyerapan, penyebaran dalam tubuh, metabolisme, dan ekskresi obat – obatan disebut sebagai **farmakokinetika** (pergerakan obat - obatan).

## **RUTE PEMBERIAN OBAT**

Bagi hewan – hewan laboratorium, rute paling umum adalah penyuntikan. Obat dilarutkan dalam cairan (atau, dalam beberapa kasus, disuspensi dalam cairan dalam bentuk partikel halus) dan disuntikan melalui sebuah jarum hipodermik. Rute tercepat adalah **suntikan intravena (IV)** – penyuntikan ke dalam vena. Obat langsung memasuki otak dalam beberapa detik. Kekurangan suntikan IV adalah dibutuhkan kehati – hatian dan keterampilan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kebanyakan bentuk lain suntikan dan fakta bahwa keseluruhan dosis mencapai aliran darah secara sekaligus.

**Suntikan intraperitoneal (IP)** – obat disuntikan melalui dinding perut ke dalam *rongga peritoneal* – rongga yang mengelilingi lambung, usus, hati, dan organ – organ perut lainnya.

**Suntikan intramuskular (IM)**- diberikan langsung ke otot yang besar, misalnya yang ditemukan di lengan atas, paha, atau bokong.

**Suntikan subkutan (SK)** - disuntikan ke rongga di bawah kulit. Suntikan subkutan bermanfaat hanya jika obat yang perlu di berikan berjumlah sedikit, sebab penyuntikan dalam jumlah besar menimbulkan rasa nyeri.

**Pemberian secara oral** adalah bentuk pemberian obat paling umum pada manusia.

Pemberian secara sublingual obat – obatan tertentu dapat dilakukan dengan menempatkan obat dibawah lidah. Obat diserap ke dalam aliran darah oleh kapiler – kapiler yang mengalir membran mukus yang melapisi mulut. Nitrogliserin, obat yang menyebabkan pembuluh darah melebar, diberikan secara sublingual pada orang – orang yang menderita nyeri angina pectoris, yang disebabkan oleh penyumbatan arteri koroner.

Pemberian secara intrarektal – obat diberikan di ujung lain system pencernaan, dalam bentuk suppositoris.

Paru-paru menyediakan rute lain pemberian obat :**inhalasi** (dihirup). Sejumlah obat dapat diserap langsung melalui kulit sehingga dapat diberikan secara **topical**. Obat – obatan yang umum disalahgunakan seperti kokain hidroklorida sering kali diendus sehingga bersentuhan dengan mukosa hidung. Rute ini mengantarkan obat ke otak dengan sangat cepat. (Nama teknis yang jarang digunakan untuk rute ini adalah **insuflasi**. Perhatikan bahwa mengendus tidak sama dengan menghirup; ketika serbuk kokain diendus, obat itu mendarat di membrane mukosa saluran hidung, bukan di paru – paru).

Sejumlah obat tidak dapat menyeberangi perintang darah otak. Bila kita ingin obat – obatan ini mencapai otak, mereka harus diberikan secara langsung ke dalam otak atau ke dalam cairan serebrospinal dalam sistem **ventricular otak**. Guna mempelajari efek suatu obat di wilayah spesifik otak (misalnya, di nucleus tertentu di hipotalamus), peneliti akan menyuntikkan obat itu dalam jumlah sangat sedikit secara langsung ke dalam otak. Prosedur ini, dikenal sebagai **pemberian obat secara intraserebral**. Agar obat menyebar luas di otak, peneliti akan melewati perintang darah-otak dengan cara menyuntikkan obat itu ke dalam ventrikel serebrum.

**Pemberian secara intraserebroventrikular (ISV)**, pemberian zat langsung ke dalam salah satu ventrikel otak.

## **MASUKNYA OBAT KE DALAM OTAK**

Faktor terpenting yang menentukan laju obat dalam aliran darah mencapai tempat kerja di dalam otak adalah kelarutannya dalam lipid. Perintang darah-otak adalah perintang hanya bagi molekul – molekul terlarut-air.

## **INAKTIVASI DAN EKSKRESI**

Obat – obatan tidak selamanya berada di dalam tubuh. Banyak yang dideaktivasi oleh enzim dan semua pada akhirnya diekskresikan, terutama oleh ginjal. Hati memainkan peran yang sangat aktif dalam deaktivasi enzimatik obat-obatan, tetapi, sebagian enzim pendeaktivasi juga ditemukan dalam darah. Otak juga mengandung enzim – enzim yang menghancurkan sebagian obat.

## **KEEFEKTIFAN OBAT**

Cara terbaik mengukur keefektifan suatu obat adalah memplot **kurva dosis respons**. Untuk melakukan ini, subjek diberi suatu obat dengan berbagai dosis, biasanya didefinisikan sebagai milligram obat per kilogram bobot tubuh subjek, dan efek obat pun diplotkan.

Salah satu pengukur margin keselamatan obat adalah **indeks terapeutik**-nya. Pengukuran ini diperoleh dengan memberikan berbagai dosis suatu obat kepada sekelompok hewan laboratorium, misalnya mencit. Semakin rendah indeks terapeutik, harus semakin berhati-hati dalam meresepkan obat tersebut.

Ada dua alasan keefektifan obat berbeda – beda. Pertama, obat yang berbeda – beda bahkan yang memiliki efek – efek perilaku yang sama – mungkin bekerja di tempat yang berbeda. Misalnya, morfin dan aspirin sama – sama memiliki efek analgesic, tetapi morfin menekan aktivitas neuron – neuron di urat saraf tulang belakang dan otak yang terlibat dalam persepsi nyeri, sementara aspirin mengurangi produksi zat kimia yang terlibat dalam penyampaian informasi dari jaringan rusak ke neuron – neuron yang peka-nyeri. Alasan kedua keefektifan obat berbeda – beda ada kaitannya dengan afinitas obat terhadap tempat kerjanya. Kebanyakan obat yang menjadi perhatian psikofarmakolog memberikan efek dengan cara berikatan dengan molekul – molekul lain yang terletak di sistem saraf pusat – dengan reseptor – reseptor

prasinapsis atau pascasinapsis, dengan molekul – molekul transporter, atau dengan enzim – enzim yang terlibat dalam produksi atau deaktivasi neurotransmitter.

## **EFEK PEMBERIAN OBAT SECARA BERULANG-ULANG**

Sewaktu obat diberikan berulang – ulang, efeknya tidak akan terus – menerus sama. Pada kebanyakan kasus, efeknya akan berkurang fenomena yang dikenal sebagai **toleransi**. Pada kasus – kasus lain obat justru menjadi semakin efektif fenomena yang dikenal sebagai **sensitisasi**.

Misalnya, pengguna heroin secara teratur harus menggunakan obat itu dalam jumlah yang semakin besar agar tetap efektif. Begitu orang itu telah menggunakan heroin secara cukup teratur sehingga terbentuk toleransi, orang itu akan menderita gejala – gejala putus obat (**withdrawal**, atau **ketagihan**) bila ia mendadak berhenti menggunakan obat itu. Gejala – gejala putus obat utamanya adalah lawan dari efek – efek obat itu sendiri. Misalnya, heroin menyebabkan euphoria; putus dari heroin menyebabkan disforia – perasaan gundah dan cemas.

Gejala putus obat disebabkan oleh mekanisme yang sama dengan yang menyebabkan toleransi. Toleransi adalah akibat usaha tubuh mengompensasi efek – efek obat.

## **EFEK PLASEBO**

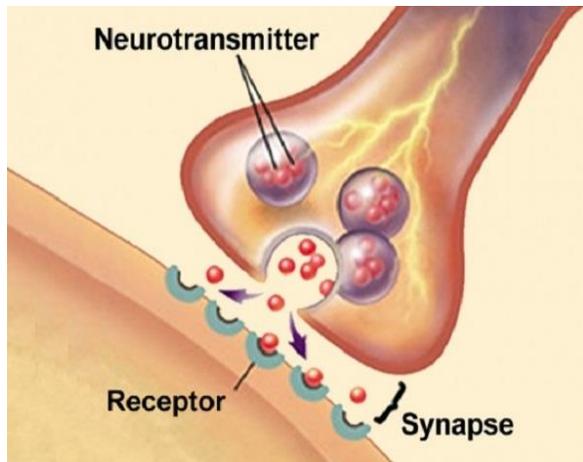
**Plasebo** adalah zat tidak berbahaya yang tidak memiliki efek fisiologis. Kata itu berasal dari kata latin *placere* ‘membuat senang’. (To *placate*, menenangkan, juga berasal dari akar kata yang sama). Namun walaupun placebo tidak memiliki efek fisiologis *spesifik*, bukan berarti plasebo *tidak punya* efek. Bila seseorang berpikir placebo itu memiliki efek fisiologis, maka pemberian placebo dapat betul – betul menghasilkan efek tersebut.

## **TEMPAT KERJA OTAK**

Penjabaran aktivitas sinapsis, neurotransmitter disintesis disimpan dalam vesikel-vesikel sinapsis, lalu berpindah ke membran prasinapsis. Sewaktu sebuah akson menembak saluran kalsium bergantung voltase di membran prasinapsis membuka, memungkinkan masuknya ion-ion kalsium, dan berinteraksi dengan protein penggalang juga menginisiasi pelepasan neurotransmitter ke dalam celah sinapsis yang berikatan dengan reseptor pascasinapsis, menyebabkan saluran ion menghambat. Efek neurotransmitter ini dijaga agar tetap singkat melalui pengbilan kembali molekul transporter di membrane sinapsis atau penghancuran melalui enzim.

## **EFEK TERHADAP PRODUKSI NEUROTRANSMITER**

Langkah dalam sintesis neurotransmitter dikendalikan oleh enzim, jadi bila salah satu obat menginaktivasi salah satu enzim, maka produksi neurotransmitter akan terhambat. Obat seperti itu berperan sebagai antagonis.



## **EFEK PENYIMPANAN DAN PELEPASAN NEUROTRANSMITTER**

Neurotransmitter disimpan dalam vesikel sinapsis, ditransport pada membran prasinapsis, dimana zat kimia dilepaskan. Penyimpanan dilakukan oleh molekul transporter yang bertanggung jawab pengambilan ulang neurotransmitter kedalam kenop ujung. Sejumlah obat bekerja sebagai antagonis dengan cara mencegah pelepasan neurotransmitter dari kenop ujung. Caranya dengan mendeaktifkan protein yang menyebabkan vesikel sinapsis yang menyatu dengan membran prasinapsis, mengeluarkan isinya celah sinapsis.

## **EFEK PADA RESEPTOR**

Reseptor adalah tempat kerja otak yang paling penting dan kompleks dalam sistem saraf, baik prasinapsis ataupun pascasinapsis. Obat yang berkaitan dengan reseptor pascasinapsis juga berperan sebagai antagonis, molekul obatnya berperan dengan reseptor, tetapi tidak membuka saluran ion. Karena mengisi situs pengikatan reseptor, jadi obat tersebut mencegah neurotransmitter membuka saluran ion, yang disebut pemblokiran reseptor atau disebut juga antagonis langsung.

Sejumlah reseptor memiliki pengikat jamak, dimana ligan yang berbeda dapat melekat. Molekul yang berikatan dengan satu situs, sementara zat lainnya berikatan dengan situs lain. Pengikatan tersebut disebut dengan pengikatan nonkompetatif, karena molekul zat lain tidak berkopetisi dengan molekul neurotransmitter yang memperebutkan molekul yang sama.

Fasilitas prasinapsis atau penghambatan atau obat yang dapat pemblokiran, bergantung pada apakah obat tersebut memblokir atau mengaktivasi heteroreseptor prasinapsis.

## **Efek Terhadap Pengambilan Kembali atau Penghancuran Neurotransmitter**

Setelah stimulasi reseptor pascasinapsis. Molekul neurotransmitter kembali pada kenop ujung melalui pengambilan kembali atau dihancurkan oleh suatu enzim. Obat-obatan

juga dapat mengganggu kedua proses ini. Oleh karena kedua jenis obat memperlama keberadaan molekul neurotransmiler dalam celah sinapsis.

### Jenis – jenis Neurotransmitter dan Fungsinya.

Setiap rangsangan dari luar tubuh seperti sentuhan, suara dan yang di terima alat indra manusia akan di teruskan menuju ke otak untuk segera di proses. Dalam proses tersebut setiap sel syaraf akan saling terhubung dan memberikan informasi hingga sampai pada otak manusia. dimana hubungan tersebut kita sebut dengan sinapsis. Neurotransmitter terletak pada di dalam gelembung sinapsis ujung akson.

Tabel 1 Nama dan Lokasi *Neurotransmitter* (Morgan et. al., 1986)

Nama	Lokasi
Acetylcholine (ACh)	Sistem saraf dan banyak <i>neuromuscular junctions</i> .
Dopamine (DA)	Sistem saraf
Ephinephrine (E) (Adrenalin)	Terutama pada beberapaneuromuscular junctions, di beberapa sistem kelenjar adrenal
Norephinephrine (NE) (Noradrenalin)	Terutama pada beberapa neuromuscular junctions, di beberapa sistem kelenjar adrenal
Serotonin or 5-hydroxytryptamine (5-HT)	Sistem saraf
Gamma-aminobutyric acid (GABA)	Sistem saraf
Glycine (Gly)	Sistem saraf
Glutamic acid	Sistem saraf
Neuropeptides (tidak semua) Enkephalin Endorphin Vasopression Oxytocin	Sistem saraf Sistem saraf Sistem saraf dan kelenjar ludah Sistem saraf dan kelenjar ludah

### Asetikolin

Asetikolin adalah neurotransmitter utama yang disekresikan oleh aksin-akson eferen sistem saraf tepi. ACh juga ditemukan dalam ganggia sistem saraf otonom dan pada organ-organ target dari cabang parasimpatik sistem saraf otonom. Sejumlah peristilahan: sinapsis-sinapsis ini disebut asetikolinergik. Ergon adalah kata Yunani yang berarti "kerja". Dengan demikian, sinapsis dopaminegrik melepaskan dopamin, sinapsis serotonergik melepaskan serotonin, dan seterusnya. Ada tiga sistem yang sejauh ini paling banyak diperhatikan neurosainstis: yang bermula di pons dorsolateral, otak depan basal, dan septum medial. Neuron yang terletak dalam septum medial mengendalikan irama elektris hipokampus dan memodulasi fungsi-fungsinya yang mencakup pembentukan ingatan jenis-jenis tertentu. Asetikolin terdiri dari dua komponen: kolin zat yang berasal dari penguraian lipid, dan asetat anion yang ditemukan dalam cuka, disebut juga asam asetat. Asetat tidak dapat melekat langsung ke kolin, alih-alih asetat ditransfer dari sebuah molekul asetil-KoA. KoA (koenzim A) adalah sebuah molekul kompleks, terdiri sebagian atas vitamin asam pantotenat (salah

satu vitamin B). KoA dihasilkan oleh mitokondria, dan berperan dalam banyak reaksi di tubuh. Asetil-KoA adalah KoA yang dilekati ion di tubuh. Asetil-KoA Kofaktor yang menyediakan asetat untuk sintesis asetikolin. Terdapat dua jenis reseptor Ach: salah satunya ionotropik dan metabotropik. Ionotropik distimulasi oleh nikotin, obat yang ditemukan di daun tembakau (*nikotiana tabacum*), dan metabotropik distimulasikan oleh muskarin, obat yang ditemukan dalam cendawan racun *Amanita muscaria*. Reseptor ionotropik itu disebut sebagai reseptor nikotinic dan metabotropik disebut reseptor muskarinik. Muskarinik mengendalikan saluran-saluran ion melalui produksi, kerja mereka lebih lambat atau lama daripada nikotinic.

## **Monoamin**

Monoamin mempunyai lima zat kimia yang merupakan anggota famili bersenyawa yaitu dopamin, norepinefrin, epinefrin, serotonin dan histamin. Obat ini mempengaruhi aktivitas kesemuanya sampai tingkatan tertentu. Monoamin dihasilkan oleh beberapa sistem neuron di otak, neuron-neuron monoaminergik berperan memodulasi fungsi wilayah-wilayah otak yang tersebar luas, meningkatkan atau menurunkan aktivitas fungsi-fungsi otak tertentu.

## **Dopamin**

Dopamin adalah salah satu neurotransmitter paling menarik karena dikaitkan dengan beberapa fungsi penting, antara lain gerakan, perhatian, pembelajaran, dan memperkuat efek obat-obatan cenderung disalahgunakan. Badan sel neuron-neuron pada sistem nigrostriatal terletak dalam substantia nigra dan menjulurkan akson-akson mereka ke neostriatum: nukleus kaudata dan putamen. Neostriatum adalah bagian penting ganglia basal, yang terlibat dalam kontrol gerakan. Rusaknya neuron-neuron dopaminergik yang menghubungkan substantia nigra dengan nukleus kaudata menyebabkan penyakit Parkinson, gangguan gerak yang dicirikan oleh tremor, kekakuan tungkai, keseimbangan yang buruk, dan sulitnya memulai gerak. Badan sel neuron-neuron ini terletak di bagian otak (substantia nigra/zat hitam). Obat reserpin mencegah penyimpanan monoamin dalam vesikel sinapsis dengan cara memblokir transporter pada membran vesikel neuron monoaminergik. Otorreseptor ditemukan pada dendrit, soma & kenop ujung neuron-neuron dopaminergik. Aktivasi otorreseptor pada membran dendrit dan soma menurunkan penembakan neuron dengan cara menghasilkan hiperpolarisasi.

## **Norepinefrin**

Norepinefrin adalah neuron-neuron pada sistem saraf otonom. Dan Epinefrin adalah hormon yang dihasilkan oleh medula adrenal, inti pusat kelenjar adrenal, yang terletak tepat diatas ginjal. Epinefrin berperan sebagai neurotransmitter di otak.

## **Serotonin**

Serotonin memainkan peran dalam regulasi suasana hati ialah dalam mengontrol tindakan makan, tidur, dan terjaga serta kontrol tindakan nyeri. Neuron-neuron serotonergik terlibat dalam kontrol mimpi. Prekursor bagi serotonin adalah asam

amino triptofan. Obat yang banyak dikenal fluoksetik (prozak) digunakan untuk mengatasi depresi, kecemasan, dan gangguan obsesif-kompulsif.

### **Histamin**

Neuron-neuron histaminergik menjulurkan akson-aksonnya ke berbagai wilayah yang tersebar luas di korteks serebrum dan batang otak, histamin memainkan peran penting dalam keterjagaan dan obat-obatan yang memblokir reseptor histamin menyebabkan rasa ngantuk.

### **Asam Amino**

Asam amino digunakan untuk pembuatan protein oleh semua sel di otak, sulit membuktikan kalau suatu asam amino tertentu merupakan neurotransmitter.

### **Glutamat**

Glutamat dan GABA ditemukan di organisme yang sangat sederhana, banyak peneliti percaya bahwa kedua neurotransmitter ini adalah yang pertama dievolusikan. Asam glutamat memiliki efek merangsang langsung dan GABA memiliki efek menghambat langsung terhadap akson. Glutamat adalah neurotransmitter perangsang utama di otak dan di urat saraf tulang belakang. Glutamat perangsang penting di dalam otak. GABA (gamma-aminobutyric acid) dihasilkan dari asam glutamat oleh kerja suatu enzim yang menyingkirkan satu gugus karboksil. Pengaruh menghambat diberikan oleh neuron-neuron pensекреksi GABA yang ada dalam jumlah besar di otak, peneliti percaya bahwa penyebab epilepsi ialah ketidaknormalan biokimia neuron-neuron pensекреksi GABA. Benzodiazepin adalah obat penenang yang mencakup diazepam (Valium) dan klordiazepoksida (Librium) yang digunakan untuk mengurangi kecemasan, mendorong tidur, mengurangi kejang-kejang, dan menimbulkan relaksasi otot.

### **Glisin**

Tampak merupakan neurotransmitter penghambat di urat saraf tulang belakang dan bagian-bagian otak yang lebih rendah. Bakteri penyebab tetanus melepaskan sejenis zat kimia yang mencegah pelepasan glisin. Reseptor glisin bersifat ionotropik dan mengontrol saluran klorida. Para peneliti menemukan bahwa sejumlah kenop ujung di otak melepaskan glisin sekaligus GABA (Jonas, Bischofberger, dan Sandkuhler, 1998: Nicoll dan Malenka, 1998)

### **Peptida**

Terdiri atas dua atau lebih asam amino yang ditautkan oleh ikatan peptida, dan dihasilkan dari molekul-molekul prekursor. Prekursor-prekursor ini adalah polipeptida besar yang dipecah oleh enzim-enzim khusus. Peptida yang dikenal baik ialah opioid endogenous.

### **LIPID**

Berbagai zat yang berasal dari lipid dapat bertindak sebagai pengantar pesan di dalam atau diantara sel-sel. Zat yang dikenal paling baik, dan paling penting adalah

endokannabinoid (zat-zat endogenous serupa kanabis) –ligan-ligan alami bagi reseptor-reseptor yang menyebabkan efek-efek fisiologis dari bahan aktif dalam mariyuana. Matsuda et al (1990) menemukan bahwa THC (tetrahidokarbinol bahan aktif mariyuana) menstimulasi reseptor-reseptor kanabinoid yang terletak di wilayah-wilayah spesifik di otak. Telah ditemukan dua tipe reseptor kanabinoid CB<sub>1</sub> dan CB<sub>2</sub>. Keduanya metabotropik. Reseptor CB<sub>1</sub> ditemukan di otak terutama di korteks frontal, korteks singulata anterior, ganglia basal, serebelum, hipotalamus, dan hipokampus. Reseptor CB<sub>1</sub> dalam kadar sangat rendah ditemukan di batang otak, alasan mengapa toksisitas THC rendah. Reseptor CB<sub>2</sub> ditemukan di luar otak, terutama di sel-sel system kekebalan.

THC menimbulkan analgesia dan sedasi, merangsang nafsu makan, mengurangi mual-mual hebat yang disebabkan oleh obat-obatan yang digunakan untuk menangani kanker, melegakan serangan asma, mengurangi tekanan mata di dalam pasien pengidap glaukoma dan mengurangi gejala-gejala gangguan motorik tertentu. Di sisi lain, THC mengganggu konsentrasi dan ingatan mengubah persepsi penglihatan dan pendengaran serta mengacaukan persepsi akan berlalunya waktu. Devane et al. (1992) menemukan ligan alami pertama bagi reseptor THC: suatu zat serupa lipid yang mereka namai Anandamida dari kata Sanskerta, *ananda*, atau 'kebahagiaan'. Beberapa tahun setelah ditemukannya anandamida. Mechoulam et al., (1995) menemukan sejenis endokannabinoid lain, 2-arakidonil gliserol (2-AG).

Anandamida tampaknya disintesis sesuai kebutuhan; dengan kata lain, dibutuhkan dan dilepaskan sewaktu dibutuhkan dan tidak disimpan vesikel sinapsis. Zat tersebut dideaktivasi oleh sejenis enzim, FAAH (fatty acid amide hydrolase, hydrolase amida asam lemak), yang terdapat dalam neuron-neuron pensекреksi anandamida. Karena enzim ditemukan disana, molekul-molekul anandamida pasti ditranspor kembali ke dalam neuron-neuron ini, yang dilakukan oleh transporter anandamida. Selain THC, telah ditemukan sejumlah obat yang mempengaruhi kerja endokannabinoid. Reseptor CB<sub>1</sub> diblokir oleh obat rimonabant, enzim FAAH dihambat oleh MAFP, sementara pengambilan kembali dihambat AM1172.

Reseptor-reseptor CB<sub>1</sub> ditemukan pada kenop-kenop ujung neuron glutamatergik, GABAergik, asetilkolinergik, dimana reseptor tersebut berperan sebagai heteroreseptor prasinapsis yang mengatur pelepasan neurotransmitter (Iversen. 2003). Sewaktu diaktivasi, reseptor-reseptor tersebut membuka saluran-saluran kalium pada kenop-kenop ujung. Memperpendek durasi potensial aksi dan mengurangi jumlah neurotransmitter yang dilepaskan. Sewaktu neuron melepaskan kanabinoid. Zat kimia itu berdifusi menempuh jarak kira-kira 20µm ke semua arah dan efek-efeknya bertahan selama beberapa puluh detik. Gangguan ingatan jangka pendek yang menyertai penggunaan mariyuana tampaknya disebabkan oleh kerja THC pada reseptor CB<sub>1</sub> di hipokampus. Endokannabinoid juga tampaknya memainkan peran penting dalam memperkuat efek-efek opiat. Mutasi sasaran yang mencegah produksi reseptor CB<sub>1</sub> melenyapkan efek memperkuat morfin, tetapi tidak memengaruhi kokain, amfetamin atau nikotin. (Cossu et al, 2001).

Agarwal et al (2007) menemukan bahwa THC memberikan efek analgesik dengan cara menstimulasi reseptor CB<sub>1</sub> dalam system saraf tepi. Sebagai tambahan, sejenis

analgesic yang biasa dijual bebas seperti asetaminofen (dikenal dengan parasetamol) juga bekerja pada reseptor-reseptor ini. Begitu memasuki darah, asetaminofen diubah menjadi senyawa lain yang kemudian bergabung dengan asam arakidonat, precursor anandamida. Senyawa ini berikatan dengan reseptor CB<sub>1</sub> di siste saraf tepi dan mengaktifkannya sehingga mengurangi sensasi nyeri. Karena tidak melintasi perintang darah-otak, asetaminofen tidak menimbulkan efek-efek seperti THC. Pemberian antagonis CB<sub>1</sub> sepenuhnya memblokir efek analgesic asetaminofen (Bertolini et al., 2006)

**Endokannabinoid** : Sejenis lipid, ligan endogenus bagi reseptor kanabinoid, yang juga berkaitan dengan THC, bahan aktif mariyuana.

**THC** : Bahan aktif mariyuana I, mengaktifasi reseptor CB di otak.

**Anandamida** : kanabinoid pertama yang ditemukan dan mungkin yang paling penting.

**FAAH** : Hidrolasi amida asam lemak, enzim yang menghancurkan anandamida setelah zat dibawa kembali ke dalam sel oleh transporter anandamida.

**Rimonabant** : Sejenis obat yang memblokir reseptor- reseptor CB.

**MAFP** : Sejenis obat yang menghambat FAAH, mencegah pemecahan anandamida.

**AM1172** :Sejenis obat yang menghambat pengambilan kembali anandamida.

**Adenosin** : Salah satu nukleosida, kombinasi ribosa dan adenin, bertindak sebagai neuromodulator di otak.

## **NUKLEOSIDA**

Nukleosida adalah senyawa yang terdiri atas sebuah molekul gula yang berikatan dengan sebuah basis purin atau pirimidin. Salah satu senyawa ini, Adenosin (gabungan ribosa dan adenin) berperan sebagai neuromodular di otak.

Adenosin diketahui dilepaskan oleh astosit ketika neuron di otak kekurangan bahan bakar atau oksigen. Pelepasan adenosin mengaktifasi reseptor-reseptor pada pembuluh darah di sekitarnya dan menyebabkannya melebar sehingga meningkatkan aliran darah dan membantu membawa lebih banyak zat yang dibutuhkan ke wilayah itu. Adenosin juga bertindak sebagai neuromodular, melalui kerjanya pada setidaknya tiga jenis reseptor adenosin berbeda. Reseptor adenosin berpasangan dengan protein G dan efek mereka adalah membuka saluran kalium sehingga menghasilkan potensial pascasinapsis penghambat.

Oleh karena reseptor adenosin menekan aktivitas syaraf, adenosin dan agonis-agonis reseptor adenosin lain pada umumnya memiliki efek menghambat pada perilaku. Bahkan, ada bukti kuat bahwa reseptor adenosin memainkan peran penting dalam kendali tidur. Bahkan, penumpukan adenosin setelah terjaga terlalu lama, mungkin merupakan penyebab penting rasa mengantuk yang menyusul. Sejenis obat **Kafein memblokir reseptor adenosin** dan karenanya menghasilkan efek-efek perangsang.

Kafein adalah alkaloid berasa pahit yang ditemukan dalam kopi, teh, biji kakao dan tumbuhan – tumbuhan lain.

## **GAS-GAS TERLARUT**

Belum lama ini peneliti menemukan bahwa neuron-neuron menggunakan setidaknya dua gas terlarut sederhana –oksida nitrat dan karbonmonoksida- untuk berkomunikasi satu sama lain. Salah satunya **oksida nitrat (NO)** paling banyak menerima perhatian. Oksida nitrat adalah zat terlarut yang dihasilkan oleh aktivitas enzim yang ditemukan dalam neuron-neuron tertentu. Para peneliti menemukan bahwa NO digunakan sebagai duta di banyak bagian tubuh, misalnya NO terlibat kontrol otot-otot di dindingusus, melebarkan pembuluh darah di daerah otak yang metabolisme nya aktif dan merangsang perubahan pembuluh darah yang menyebabkan ereksi penis (Cullota dan Koshland, 1992). NO mungkin juga memainkan peran dalam memantapkan perubahan – perubahan saraf yang disebabkan oleh pembelajaran.

Semua neurotransmitter dan neuromodulator yang dibahas sejauh ini (kecuali anandamida dan adenosin) disimpan dalam vesikel sinapsis dan dilepaskan oleh kenop ujung. Oksida nitrat dihasilkan di beberapa wilayah sel saraf–termasuk dendrit—dan dilepaskan segera setelah dihasilkan. Lebih akurat nya gas tersebut berdifusi keluar dari sel segera setelah dihasilkan. Oksida nitrat tidak mengaktivasi reseptor di membran melainkan memasuki sel-sel tetangga dimana zat tersebut mengaktivasi sejenis enzim yang bertanggung jawab atas produksi sejenis duta kedua, GMP siklik. Dalam beberapa detik setelah dihasilkan oksida nitrat diubah menjadi senyawa yang tidak aktif secara biologis

Oksida nitrat dihasilkan oleh arginin, sejenis asam amino oleh aktivasi enzim yang dikenal sebagai sintase oksida nitrat. Enzim ini dapat diinaktivasi oleh obat yang bernama L-NAME (Nitro L Arginin Metil Ester).

Anda tentu pernah dengar obat bernama *sildenafil* (lebih umum dikenal sebagai Viagra), yang digunakan dalam terapi untuk laki-laki yang mengalami gangguan ereksi –sulit mempertahankan ereksi penis. Seperti yang kita lihat, oksidasi nitrat menimbulkan efek-efek fisiologisnya dengan cara merangsang produksi GMP siklik. Walaupun oksida nitrat hanya bertahan beberapa detik, GMP siklik bertahan agak lebih lama, tetapi pada akhirnya dihancurkan oleh suatu enzim. Molekul sildenafil berikatan dengan enzim ini dan karenanya menyebabkan GMP siklik dihancurkan dengan laju jauh lebih lambat. Sebagai akibatnya, ereksi pun bertahan lebih lama. (Sildenafil memiliki efek pada bagian-bagian tubuh yang lain dan digunakan untuk mengobati mabuk ketinggian dan gangguan-gangguan pembuluh darah lainnya)

**Oksida nitrat (NO)** : Gas yang dihasilkan oleh sel-sel dalam sistem saraf, digunakan sebagai cara berkomunikasi antar sel

**Sintase Oksida Nitrat** : Enzim yang bertanggung jawab atas produksi oksida nitrat.

## PSIKOFARMAKOLOGI GANGGUAN JIWA

Seorang neurolog-psikiater yang sangat percaya pada orientasi biologis akan mengatakan: pendekatan medis tidak mengenal gangguan atau penyakit jiwa, yang ada ialah “penyakit otak”.

*Psikofarmakologi* mempelajari efek obat pada perilaku manusia dan bagaimana efek ini terjadi melalui perubahan aktivitas neural (Saraf). Psikofarmakologi yang mempelajari obat-obat khusus psikotropik, yaitu obat yang efeknya pada otak, yang memiliki dampak terapeutik langsung pada proses mental (Maramis, 1994)

Menurut Olson (1993) penyakit atau gangguan jiwa adalah penyakit neurotransmisi atau penyaluran listrik kimiawi listrik antarneuron. Ia membedakannya ke dalam dua kelompok berdasarkan peristiwa yang menyebabkannya. *Pertama*, karena terlalu banyak neurotransmisi. *kedua*, terlalu sedikit neurotransmisi karena terlalu sedikitnya NT yang diikat oleh reseptor pascasinaps (*postsynaptic receptor*). Penyakit atau gangguan jiwa karena terlalu banyaknya neurotransmisi dapat disebabkan oleh dua hal. *Pertama*, neuron terlalu mudah terangsang (*hyperexcitable*). *Kedua*, terlalu banyaknya molekul neurotransmitter pada reseptor pascasinaps (*postsynaptic receptor*).

Obat psikotropika adalah obat yang bekerja secara selektif pada susunan saraf pusat dan mempunyai efek utama terhadap aktivitas mental dan perilaku. Obat psikotropika biasanya digunakan untuk terapi gangguan psikiatrik. Obat narkotika adalah obat yang bekerja secara selektif pada susunan saraf pusat dan mempunyai efek utama terhadap penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri. Obat narkotika biasanya digunakan untuk analgesik (anti rasa sakit), antitusif (mengurangi batuk), antipasmodik (mengurangi rasa mulas atau mual) dan pramedikasi anestesi dalam praktik kedokteran (Maslim R, 1999).

### Neurotransmitter dan obat-obat psikotropika

Beberapa neurotransmitter menurut Morgan (1986) adalah : acetylcholine, dopamine, norepinephrine, serotonin (5-hydroxytryptamine), GABA (gamma-amino butyric acid), glycine, glutamic acid, dan neuropeptida (a.l.endorphin), EAA (excitatory amino acids) dan opioids (Olson, 1993). Jenis neurotransmitter yang diproduksi dan jenis reseptor menentukan reaksi pada *neuron* penerima eksitasi (perangsangan), aktivasi (pengaktifan), inhibisi (penekanan), atau deaktivasi (penghentian aktivitas) (Morgan 1986). Obat-obat psikotropika atau zat psikoaktif adalah obat-obat yang mempengaruhi kerja neurotransmitter mempengaruhi kerja susunan saraf dengan mempengaruhi alur informasi melalui *synaps*, mempengaruhi pada tahapan lain selain *synaps*, atau mempengaruhi fungsi yang ada (Olson, 1993).

Psikofarmaka adalah obat-obatan yang digunakan untuk klien dengan gangguan mental dan kejiwaan. Psikofarmaka termasuk obat-obatan psikotropik yang bersifat neuroleptika (bekerja pada sistem saraf).

Menurut **Rusdi Maslim** yang termasuk obat- obat psikofarmaka adalah golongan:

1. Anti psikotik, pemberiannya sering disertai pemberian anti parkinson
2. Anti depresi
3. Anti maniak
4. Anti cemas (anti ansietas)
5. Anti insomnia
6. Anti obsesif-kompulsif
7. Anti panik

Obat yang sering digunakan adalah sebagai berikut:

1. Anti Psikotik (Chlorpromazine, Haloperidol)
2. Anti Parkinson ( Levodopa, Tryhexifenidil)
3. Anti Depresan (Trisiklik, Amitriptyline)
4. Anti Cemas (Diazepam)
5. Anti Insomnia (Phenobarbital)
6. Anti Obsesif-kompulsif (Clomipramine)
7. Anti Panik (Imipramine)

Ada beberapa hal yang mungkin terjadi yang berkaitan dengan penggunaan obat psikotropika yang diberikan oleh dokter:

- Ada kalanya pasien mengurangi dosis yang dianjurkan dengan alasan terganggu oleh rasa kantuk yang disebabkan otak.
- Pemberian obat psikotropika haruslah sesuai dengan dosis tertentu dan memperhatikan efek samping yang mungkin terjadi.
- Beberapa pasien atau keluarga pasien sangat percaya pada obat sehingga melalaikan psikoterapi.
- Beberapa psien lain tidak mengkonsumsi obat psikotropika karena takut akan mengalami ketergantungan.

### Efek Samping Obat Psikotropika

Efek samping obat psikotropika bermacam-macam, antara lain terjadinya hipotensi ortostatik yakni tekanan darah turun ketika seorang dalam potensi berdiri. Ada juga efek samping berupa gejala neurologik, seperti tremor (gemetar), parkinsonisme (gejala penyakit parkinson, yakni langkah kecil-kecil, posisi badan kaku). Dyskinensia (gangguan pengendalian gerakan) antara lain pada gerakan mata, lidah (sering keluar tidak terkendali), sukar menelan.

Efek samping lain adalah gangguan autonomik vegetatif atau hormonal, seperti mengantuk, lelah, mulut kering *tachycardia* (detak jantung menjadi cepat) sukar kencing, konstipasi (sukar buang air besar), gangguan menstruasi, perasaan mabuk, penurunan potensi seks. Ada juga efek samping berupa gejala psikiatrik, misalnya menjadi hipomanik (gembira berlebihan), atau terjadinya sindroma otak organik akut. Efek samping lainnya ialah: alergi, berat badan naik, dan ikterus (badan menjadi kuning) (Maramis, 1994)

Tabel 2 Daftar dan Dosis Obat Antidepresi

<i>Antidepresi</i>	<i>Dosis yang biasa diberikan (mg/d)</i>
<i>Heterocyclics</i>	
Imipramine	150-300
Doxepin	150-300
Nortriptyline	150-300
Amitriptyline	50-150
Desipramine	150-300
Trimipramine	15-60
Propramipramine	150-300
Clomipramine	75-400
Maprotiline	150-200
<i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i>	
Phenelzine	45-90
Isocarboxizid	30-60
Tranylcypromine	30-50
<i>Miscellaneous</i>	
Amoxipiline	150-450
Trazodone	150-300
Bupropion	200-450
Fluoxetine	10-40
<i>Mood Stabilizers</i>	
Carbamazepine	600-1200
Lithium carbonate	600-2400
Valproic acid	750-300

Tabel 3 Efek Samping Obat Antidepresi

<i>Nama Efek</i>	<i>Efek yang terjadi</i>
Efek Anticholinergic	Mulut kering, penglihatan buram, sukar buang air besar ( <i>constipation</i> ), keraguan buang air kecil ( <i>urinary hesitancy</i> ), keadaan bingung karena keracunan ( <i>toxic confusional state</i> )
Efek Antihistamin	Ngantuk ( <i>sedation</i> )
Aktivasi Serotonergic	Ngantuk ( <i>sedation</i> )
Aktivasi Adrenergic	Tremor, keterangsangan ( <i>excitement</i> ), gemetar ( <i>palpitation</i> ), bila tegak tekanan darah rendah ( <i>orthostatic hypotension</i> ), berat tubuh naik

Tabel 4 Daftar dan Dosis Obat Antipsikotik/Neuroleptik

<i>Nama Obat</i>	<i>Ekuivalen Chlorpromazine</i>	<i>Penggunaan (mg)</i>
<i>Phenothiazines</i>		
Chlorpromazine	1	100-1000
Thioridazine	1	100-800
Mesoridazine	2	50-400
Trifluoperazine	36	5-60
Perphenazine	11	8-64

Fluphenazine	85	2-60
<i>Thioxanthenes</i>		
Thiotixene	19	2-120
Chroprorhixene	2	100-600
<i>Butyrophenones</i>		
Haloperidol	62	2-100
<i>Olbenzoxazepines</i>		
Loxapine	7	20-160
Clozapine	1-2	50-900
<i>Dihydroindolone</i>		
Molindone	10	20-200
<i>Depot</i>		
Fluphenazine decanoate/month		12.5-25
Haloperidol decanoate/month		50-200

Tabel 5 Efek Samping Obat Antipsikotik/Neuroleptik

<i>Nama Efek</i>	<i>Efek yang Terjadi</i>
Anticholinergic effects	Mulut kering, sulit buang air kecil dan besar, penglihatan buram, keadaan bingung karena keracunan ( <i>toxic confusional state</i> )
Alpha-adrenergic blockade	<i>Orthostatic hypotension</i> , impotensi, gagal ejakulasi
Dopaminergic blockade	Sindrom <i>extrapyramidal</i> , <i>galactorrhea amenorrhoea</i> , imptinsi, <i>tardive dyskinesia</i> , berat tubuh naik.
Antihistamine effects	Ngantuk ( <i>sedation</i> )

Tabel 5.6. Daftar Obat Anticemas dan Dosisnya

<i>Antidepressant</i>	<i>Dosis yang diberikan (mg/d)</i>
<i>Benzodiazepines</i>	
Chlordiazepoxide	15-200
Diazepam	6-40
Chlorzepam	15-60
Halazepam	60-160
Prazepam	20-60
Lorazepam	1-6
Oxazepam	45-120
Alprazolam	1-6
<i>Barbiturates</i>	
Amobarbital	60-150
Pentobarbital	90-120
Phenobarbital	30-120
<i>Beta-blockers</i>	
Propanolol	60-240
Atenoid	50-100
<i>Antihistamines</i>	
Hydroxyzines	75-400
Diphenhydramine	50-300