



**MODUL BIOPSIKOLOGI (PSIKOLOGI FAAL)
(PSI115)**



Universitas
Esa Unggul

UNIVERSITAS ESA UNGGUL
2020

SUBTOPIK 1 TOPIK SESI INI

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :
Memahami, menjelaskan, dan menganalisis pengaruh sistem saraf terhadap perilaku penyalahgunaan obat dengan benar.

B. Uraian dan Contoh

PENYALAHGUNAAN OBAT

GARIS BESAR DALAM BAB INI

- **Ciri – Ciri Umum Kecanduan**
Sedikit Latar Belakang
Penguatan Positif
Penguatan Negatif
Keinginan dan Kekambuhan
- **Obat – Obatan yang Sering Disalahgunakan**
Opiat
Obat – obatan Stimulan : Kokain dan Amfetamin
Nikotin
Alkohol
Kanabis
- **Pewarisan Sifat dan Penyalahgunaan Obat**
- **Terapi terhadap Penyalahgunaan Obat**

Kecanduan obat menghadirkan masalah serius bagi spesies kita. Coba pikirkan efek-efek merusak yang disebabkan oleh penyalahgunaan salah satu obat tertua, yaitu alkohol: kecelakaan kendaraan, sindroma alkohol janin, kerosi hati, sindroma korsakoff, peningkatan penyakit jantung, dan peningkatan pendarahan intraserebrum. Merokok (nikotin) sangat meningkatkan kemungkinan meninggal akibat kanker paru-paru, serangan jantung, dan stroke; wanita yang merokok melahirkan bayi yang lebih kecil serta tidak begitu sehat. Kecanduan kokain bisa menyebabkan perilaku psikotik, kerusakan otak, dan kematian akibat over dosis. Selanjutnya, penggunaan “obat racikan” mendatangkan bahaya-bahaya yang belum diketahui dari produk-produk yang belum diuji dan kerap kali terkontaminasi kepada para penggunanya, misalnya sejumlah orang yang mendapati diri mereka terserang penyakit Parkinson setelah menggunakan opiat sintetik yang tercemar sejenis neurotoksin.

Ciri-Ciri Umum Kecanduan

Istilah **kecanduan** atau **adiksi** berasal dari kata bahasa latin *addicere* yang artinya “menghukum”. Orang yang kecanduan obat bisa dikatakan menjalani hukuman diperbudak, terpaksa memenuhi desakan ketergantungan obatnya.

Latar Belakang

Zaman dahulu, orang-orang menemukan bahwa banyak zat yang ditemukan di alam, terutama dedaunan, biji-bijian, akar tumbuhan, dan juga sejumlah produk hewan yang kesemuanya memiliki sifat-sifat obat. Mereka menemukan beraneka ragam tanaman yang membantu mencegah infeksi, mendorong kesembuhan, meredakan perut yang sakit, mengurangi nyeri, atau membantu tidur lelap di malam hari. Mereka juga menemukan “obat-obatan rekreasional” yaitu obat-obatan yang menimbulkan efek-efek menyenangkan sewaktu dimakan, diminum, atau dihirup. Obat rekreasional paling universal, dan barangkali yang paling pertama ditemukan nenek moyang kita, adalah etil alkohol. Spora dari sejenis ragi ada dimana-mana, dan mikroorganisme ini dapat melahap larutan gula, dan menghasilkan alkohol sebagai produk sampingannya.

Selanjutnya, nenek moyang kita juga menemukan obat-obatan rekreasional lain. Sebagian diantaranya dikonsumsi secara lokal; yang lain menjadi sedemikian populer sehingga budidayanya sebagai tanaman komersial menyebar ke seluruh dunia. Misalnya, orang-orang Asia menemukan efek dari getah poppy opium dan minuman yang dibuat dari dedaunan tumbuhan teh, orang India menemukan efek dari merokok kanabis, orang Amerika Selatan menemukan efek mengunyah dedaunan koka dan membuat minuman dari biji kopi, sementara orang Amerika Utara menemukan efek dari merokok tembakau.

Tabel 1. Obat-obatan Adiktif

Obat	Tempat Kerja
Etil Alkohol	Reseptor NMDA (antagonis tidak langsung), reseptor GABA _A (agonis tidak langsung).
Berbiturat	reseptor GABA _A (agonis tidak langsung)
Benzodiazepin (obat penenang)	reseptor GABA _A (agonis tidak langsung)
Kanabis (mariyuana)	Reseptor kanabinoid CB1 (agonis)
Nikotin	Reseptor Ach nikotinic (agonis)
Opiat (Heroin, Morfin, dll)	Reseptor opiat μ dan δ (agonis)
Fensiklidin (PCP) dan ketamin	Reseptor NMDA (antagonis tidak langsung)
Kokain	Memblokir pengambilan ulang dopamine (dan serotonin dan norepinefrin)

Amfetamin
metamfetamin

dan Menyebabkan pelepasan dopamine (dengan
membalikkan kerja transporter dopamine)

Penguatan Positif

Obat-obatan yang menyebabkan ketergantungan pertama-tama harus menguatkan perilaku manusia. Penguatan positif mengacu kepada efek yang dimiliki oleh stimulus-stimulus tertentu terhadap perilaku yang mendahuluinya. Bila, dalam situasi tertentu, suatu perilaku secara teratur diikuti oleh stimulus appetitif (yang cenderung didekati organisme), maka perilaku itu menjadi lebih sering dalam situasi tersebut. Misalnya, bila seekor tikus lapar secara tidak sengaja menabrak sebuah tuas dan menerima makanan, tikus itu pada akhirnya akan belajar untuk menekan tuas tersebut. Sebenarnya apa yang nampaknya terjadi adalah kejadian suatu stimulus appetitif mengaktifasi mekanisme penguat di otak yang meningkatkan kemungkinan respon paling baru (menekan tuas) dalam presentasi saat ini (ruang di mana terdapat tuas itu). Obat-obat adiktif memiliki efek penguat. Dengan kata lain, efek-efek obat itu mencakup aktivasi mekanisme penguatnya. Aktivasi ini memperkuat respons yang baru saja dilakukan. Bila obat tersebut diterima melalui rute yang bekerja cepat, misalnya disuntikkan atau dihirup, respons terakhir adalah tindakan menggunakan obat tersebut, sehingga respons itulah yang akan diperkuat. Bentuk penguatan ini amat berdaya, bekerja langsung, dan berlaku pada banyak ragam spesies.

Peran Dalam Penyalahgunaan Obat

Sewaktu stimulus appetitif terjadi, biasanya hal tersebut karena kita baru saja melakukan sesuatu yang menyebabkan terjadi dan bukan karena peneliti mengontrol situasi. Keefektifan stimulus penguat paling besar apabila terjadi segera setelah adanya suatu respon. Apabila tertunda, stimulus penguat menjadi jauh kurang efektif. Alasan bagi fakta ini ditemukan oleh pengkajian terhadap fungsi pengkondisian instrumental. Normalnya, penyebab dan efek berkaitan erat dalam waktu. Kita melakukan sesuatu, dan sesuatu pun terjadi, baik ataupun buruk. Akibat dari tindakan mengajari kita apakah harus mengulangi tindakan tersebut atau tidak, dan peristiwa yang mengikuti suatu respons lebih dari beberapa detik setelahnya barangkali bukan disebabkan oleh respons tersebut.

Pada kasus pengguna obat, mereka lebih menyukai heroin daripada morfin, bukan karena heroin memiliki efek berbeda, namun karena memiliki efek yang lebih cepat. Bahkan, heroin diubah menjadi morfin begitu mencapai otak. Namun karena heroin lebih terlarut dalam lemak, obat tersebut melewati perintang darah-otak dengan lebih cepat, dan efeknya di otak terasa lebih cepat daripada efek morfin. Penguatan paling kuat terjadi ketika obat menimbulkan perubahan mendadak dalam aktivitas mekanisme penguatan; perubahan lambat hanya memberikan penguatan yang jauh lebih lemah.

Selanjutnya, ada pertanyaan yang sering muncul "mengapa orang bersedia memaparkan diri sendiri kepada resiko yang berasosiasi dengan obat-obatan adiktif berbahaya?" Siapa yang secara rasional bersedia kecanduan obat yang menimbulkan efek-efek menenangkan dalam jangka pendek, namun menimbulkan efek-efek yang lebih hebat dalam jangka panjang: hilangnya pekerjaan dan status sosial, masalah hukum, dan barangkali dijebloskan ke penjara, rusaknya kesehatan, dan bahkan kematian?. Jawabannya adalah mekanisme penguatan kita berevolusi dalam menghadapi efek langsung perilaku kita. Efek-efek penguat langsung dari obat-obatan adiktif bagi beberapa individu mengalahkan kesadaran akan efek-efek

yang merugikan jangka panjang. Untungnya sebagian besar orang mampu menolak efek-efek jangka pendek ini; hanya sebagian kecil orang yang mencoba obat-obatan adiktif akhirnya menjadi bergantung kepada obat tersebut. Walaupun kokain adalah salah satu obat paling adiktif saat ini, hanya sekitar 15% orang yang menggunakannya menjadi kecanduan (Weigner & Anthony, 2002).

Bila suatu obat adiktif digunakan melalui rute yang bekerja lebih lambat, penguatan bisa terjadi, namun prosesnya agak lebih rumit. Bila seseorang meminum pil dan beberapa menit mengalami perasaan euforia, ia tentunya akan mengingat pil tersebut. Kenangan akan perilaku ini akan mengaktifkan sejumlah sirkuit neuron yang sama dengan yang terlibat dalam menelan pil tersebut, dan mekanisme penguatan yang kini aktif karena efek obat-obatan tersebut, akan memperkuat perilaku tersebut. Dengan kata lain, kemampuan orang mengingat telah melakukan suatu perilaku yang memungkinkan penguatan perilaku tersebut secara tidak langsung. Kesegaraan itu adalah antara tindakan yang dibayangkan dan stimulus penguat yaitu euforia yang ditimbulkan oleh obat. Proses-proses kognitif lain bersumbangsih terhadap penguatan juga, sebagai contoh harapan bahwa efek-efek euforia akan timbul.

Mekanisme Neuron

Semua penguat alamiah yang telah dipelajari sejauh ini (misalnya makanan bagi hewan lapar, air untuk hewan haus atau kontak seksual) memiliki satu kesamaan efek fisiologis: Menyebabkan pelepasan dopamine di nukleus akumbens (White, 1996). Efek ini bukan satu-satunya efek stimulus penguat, dan bahkan stimulus aversif dapat memicu pelepasan dopamine (Salamone, 1992).

Obat-obatan adiktif termasuk amfetamin, kokain, opiate, nikotin, alkohol, PCP, dan kanabis dapat memicu pelepasan dopamine di nukleus akumbens (NAC), seperti yang terukur oleh mikrodialisis (DiChiara, 1995). Obat-obatan yang berbeda menstimulasi pelepasan dopamin secara berbeda. Fakta bahwa sifat-sifat penguat obat-obatan adiktif melibatkan mekanisme-mekanisme otak yang sama dengan penguat alamiah mengindikasikan bahwa obat-obatan ini mengindikasikan bahwa obat-obatan ini “membajak” mekanisme-mekanisme otak yang normalnya membantu kita beradaptasi dengan lingkungan. Tampaknya proses kecanduan dimulai di sistem dopaminergik mesolimbik dan kemudian menimbulkan perubahan-perubahan jangka panjang di wilayah-wilayah lain yang menerima masukan dari neuron-neuron ini (Kauer dan Malenka, 2007). Perubahan-perubahan pertama tampaknya berlangsung di area tegmental ventral (VTA). Saal, dkk (2003) menemukan bahwa pemberian tunggal beraneka ragam obat adiktif (termasuk kokain, amfetamin, morfin, alkohol, dan nikotin) meningkatkan kekuatan sinapsis perangsang pada neuron-neuron dopaminergik di VTA mencit. Perubahan ini tampaknya merupakan akibat dari penyisipan reseptor-reseptor AMPA tambahan ke dalam membrane pascasinapsis neuron-neuron DA (Mameli, dkk., 2009). Selanjutnya, suntikan tunggal obat adiktif menyebabkan pengokohan sinapsis di VTA yang berlangsung selama lima hari.

Sebagai akibat dari perubahan-perubahan di VTA, peningkatan aktivasi terlihat pada berbagai wilayah yang menerima masukan dopaminergik dari VTA, antara lain striatum ventral, yang mencakup NAC, dan striatum dorsal yang mencakup nukleus kaudata dan putamen. Perubahan-perubahan sinapsis yang bertanggung jawab atas perilaku kompulsif yang mencirikan kecanduan baru terjadi setelah penggunaan obat adiktif secara terus-menerus. Perubahan yang terpenting tampaknya terjadi di striatum dorsal.

Pada awalnya, calon pecandu mengalami efek-efek menyenangkan obat, yang memperkuat perilaku yang menyebabkan obat itu diantarkan ke otak (membeli obat itu, melakukan langkah-langkah yang dibutuhkan untuk menyiapkannya, kemudian menelan, menghisap, mengendus atau menyuntikkannya). Pada akhirnya, perilaku-perilaku ini menjadi kebiasaan, dan dorongan untuk melakukannya lagi menjadi sulit ditolak. Efek-efek penguat awal yang berlangsung di striatum ventral (yaitu di NAC) mendorong perilaku menggunakan obat, namun perubahan-perubahan yang menjadikan perilaku tersebut kebiasaan melibatkan striatum dorsal.

Selanjutnya, sebuah percobaan yang dilakukan oleh Belin & Everitt (2008) menunjukkan bahwa tampaknya perubahan-perubahan neuron yang bertanggung jawab atas kecanduan mengikuti seperangkat sambungan timbal balik yang mengalir turun secara dorsal antara striatum dan area tegmental ventral. Penelitian anatomi menunjukkan bahwa neuron-neuron di NAC ventral menjulur ke VTA, yang menjulurkan akson-akson dopaminergik kembali ke wilayah yang lebih dorsal di NAC, dan seterusnya. Komunikasi bolak-balik ini berlanjut, menyambungkan wilayah-wilayah yang semakin dorsal di striatum terus sampai ke nukleus kaudata dan putamen, Belin & Everitt menemukan bahwa bilateral antagonis dopamine ke dalam striatum dorsal tikus menekan respon terhadap sinar yang telah diasosiasikan dengan infuse kokain, namun infus unilateral tidak berefek. Mereka juga menemukan bahwa lesi unilateral NAC tidak berefek terhadap respon. Akan tetapi mereka menemukan bahwa lesi NAC di satu sisi otak, dikombinasikan dengan infus antagonis dopamine ke dalam striatum dorsal di sisi lain otak menekan respons terhadap sinar. Hasil-hasil tersebut menunjukkan bahwa tampaknya kontrol perilaku kecanduan kompulsif dimantapkan oleh interaksi antara striatum ventral dan dorsal yang diperantarai oleh sambungan-sambungan dopaminergik antara wilayah-wilayah tersebut dan VTA.

Perubahan yang terjadi di NAC dan nantinya di striatum dorsal mencakup perubahan-perubahan reseptor dopamine di neuron-neuron berduri medium yang merupakan sumber akson-akson yang menjulur dari kedua wilayah tersebut ke bagian-bagian lain otak. Peningkatan terlihat pada reseptor-reseptor dopamine D1 yang menyebabkan eksitasi dan memfasilitasi perilaku, sementara penurunan terlihat pada reseptor-reseptor dopamine D2, yang menyebabkan penghambatan dan menekan perilaku. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Witten, dkk (2010) menemukan bahwa salah satu perubahan neuron di NAC yang disebabkan oleh penggunaan kokain melibatkan interneuron asetilkolinergik. Neuron-neuron ACh menyusun kurang dari satu persen neuron di NAC, namun neuron-neuron ini memiliki efek kuat terhadap aktivitas di neuron-neuron berduri medium yang terletak di sana.

Sejumlah penelitian pencitraan fungsional oleh Volkow, dkk (2011) memberikan bukti bahwa kecanduan melibatkan striatum dorsal pada manusia, juga pada hewan-hewan lain. Para peneliti menemukan bahwa ketika pecandu kokain diberikan suntikan metilfenidat (sejenis obat yang efeknya mirip kokain atau amfetamin), mereka menunjukkan lebih sedikit pelepasan dopamine di NAC atau striatum dorsal dibandingkan orang-orang bukan pecandu. Akan tetapi, ketika orang-orang yang kecanduan (ditunjukkan video oaring yang mengisap kokain) menunjukkan peningkatan pelepasan dopamine pada striatum dorsal. Dengan demikian, respon terhadap obat itu sendiri menurun pada pecandu, namun respons terhadap petunjuk-petunjuk yang berkaitan dengan obat itu sendiri meningkat.

Selanjutnya, pelepasan dopamine di NAC menyebabkan terjadinya kecanduan obat, namun perubahan-perubahan di striatum dorsal bertanggung jawab atas pemantapan kebiasaan menggunakan obat. Sebagai tambahan, pada individu-

individu yang kecanduan, dopamin dilepaskan di striatum dorsal bukan oleh obat itu sendiri, melainkan oleh stimulus yang berkaitan dengan membeli dan menggunakan obat tersebut, termasuk tempat-tempat di mana obat itu digunakan dan orang-orang yang ada saat obat itu digunakan. Jadi ketika orang pertama-tama menggunakan obat adiktif, mereka mengalami efek-efek yang menyenangkan. Bila mereka terus menggunakan obat tersebut dan menjadi kecanduan, dorongan mereka untuk meminum obat itu dimotivasi bukan oleh efek-efek yang menyenangkan, namun petunjuk-petunjuk terkait obat yang memunculkan desakan untuk melakukan perilaku-perilaku mencari obat. Seperti yang dinyatakan Volkow dan koleganya, pecandu obat merasa bersemangat dan termotivasi sewaktu mereka mencari-cari obat itu, namun lemas dan tidak bersemangat ketika mereka berada dalam lingkungan bebas obat, terlibat dalam aktivitas-aktivitas yang tidak ada hubungannya dengan menggunakan obat.

Kebanyakan orang yang terpapar obat-obatan adiktif tidak menjadi pecandu (Volkow & Li, 2005). Kemungkinan seseorang kecanduan adalah fungsi dari pewarisan sifat, usia (remaja adalah yang paling rentan), dan lingkungan (misalnya akses ke obat-obatan dan peristiwa-peristiwa hidup yang membuat stres). Peran korteks prefrontal dalam penilaian, pengambilan resiko, dan kontrol atas perilaku yang tidak pantas mungkin menjelaskan mengapa remaja jauh lebih rentan terhadap kecanduan obat daripada orang dewasa. Masa remaja adalah masa perubahan pematangan yang paling cepat dan menonjol di otak, terutama di korteks prefrontal. Sebelum sirkuit-sirkuit ini mencapai bentuk dewasa, remaja berkemungkinan lebih besar menunjukkan kadar perilaku impulsif, beresiko yang didorong keinginan mencari yang baru, termasuk coba-coba dengan alkohol, nikotin, dan obat-obatan terlarang. Kecanduan pada orang dewasa paling sering dimulai saat remaja atau dewasa muda. Kira-kira 50% kasus kecanduan dimulai di antara usia 15-18 tahun. Sebagai tambahan, penyalahgunaan obat yang semakin awal berasosiasi dengan kecanduan yang lebih parah dan kemungkinan yang lebih besar dalam penyalahgunaan zat majemuk (Chambers, Taylor, & Potenza, 2003), bahkan Tarter, dkk (2003) menemukan bahwa anak laki-laki berusia 10-12 tahun yang paling rendah skornya dalam penghambatan perilaku memiliki peningkatan resiko terserang gangguan penyalahgunaan obat pada usia 19 tahun. Sejumlah wilayah di korteks prefrontal memiliki sambungan-sambungan menghambat dengan striatum, dan peningkatan aktivitas wilayah-wilayah ini berkorelasi dengan resistensi terhadap kecanduan. Barangkali, peningkatan kerentanan remaja terhadap kecanduan obat berkaitan dengan ketidakmatangan relatif dari mekanisme-mekanisme penghambat di korteks prefrontal mereka. Perkembangan terakhir sirkuit-sirkuit neuron yang terlibat dalam kontrol dan penilaian perilaku, bersama-sama pendewasaan yang berasal dari pengalaman yang semakin banyak, tampaknya membantu orang-orang tumbuh dewasa dari masa remaja dengan kemampuan menolak godaan penyalahgunaan obat.

Dua jenis peptide, *oreksin*, dan *MCH* memainkan peran krusial dalam efek penguat obat-obatan ini. Oreksin disintesis dalam neuron-neuron di hipotalamus lateral dan dilepaskan di banyak bagian otak, termasuk yang berperan dalam kecanduan, misalnya VTA, NAC, dan striatum dorsal. Pemberian obat-obatan adiktif atau penyajian stimulus yang berasosiasi dengan obat-obatan tersebut mengaktifasi neuron-neuron oreksinergik, dan infusi oreksin ke dalam VTA mengembalikan perilaku mencari obat yang sebelumnya telah dihilangkan. Sebagai tambahan, infusi ke dalam VTA sejenis obat yang memblokir reseptor oreksin juga memblokir perilaku mencari kokain yang dipicu oleh petunjuk-petunjuk terkait obat dan mencegah

pembelajaran *preferensi tempat terkondisikan* yaitu preferensi bagi tempat di mana morfin pertama kali diberikan.

Peptida jenis kedua, MCH (*hormon pengkonsentrasi-melanin*), juga disintesis di hipotalamus lateral. Reseptor MCH ditemukan di beberapa tempat di otak, antara lain NAC di mana reseptor tersebut ditemukan di neuron-neuron yang juga memiliki reseptor-reseptor DA. Chung, dkk (2009) menemukan bahwa menstimulasi reseptor DA maupun reseptor MCH meningkatkan keefektifan kokain atau petunjuk-petunjuk terkait kokain terhadap perilaku atau oetunjuk-petunjuk terkait kokain terhadap perilaku manusia. Sebuah mutasi terbidik yang merusak gen pengkode reseptor MCH memiliki efek yang sama. Cippitelli, dkk (2010) menemukan bahwa MCH memainkan peran yang serupa dalam asupan alkohol.

Sebuah percobaan oleh Berlin dan Everitt (2008) menunjukkan bahwa tampaknya perubahan-perubahan neuron yang bertanggung jawab atas kecanduan mengikuti seperangkat sambungan timbal balik yang mengalir turun secara dorsal antara striatum dan area tegmental ventral. Penelitian anatomi menunjukkan bahwa neuron-neuron di NAC ventral menjulur ke VTA, yang menjulurkan akson-akson dopaminergik kembali ke wilayah yang lebih dorsal di NAC, dan seterusnya. Komunikasi bolak-balik ini berlanjut, menyambungkan wilayah-wilayah yang semakin dorsal di striatum, terus sampai ke nukleus kaudata dan putamen. Berlin dan Everitt menemukan bahwa infusi bilateral antagonis dopamin ke dalam striatum dorsal tikus menekan respons terhadap sinar yang telah diasosiasikan dengan infuse kokain, namun infuse unilateral tidak berefek.

Perubahan yang terjadi di NAC dan nantinya di striatum dorsal mencakup perubahan-perubahan reseptor dopamin di neuron-neuron berduri medium, yang merupakan sumber akson-akson yang menjulur dari kedua wilayah ini ke bagian-bagian lain otak. Witten dan kolega nya menemukan bahwa kokain meningkatkan penembakan oleh interneuron-interneuron ini, dan bahwa penghambatan terhadap penembakan oleh neuron-neuron ini dengan metode-metode optogenetik memblokir efek penguatan kokain.

Hasil-hasil ini konsisten dengan yang diperoleh dalam penelitian-penelitian menggunakan hewan yang di kutip di atas : Pelepasan dopamin di NAC menyebabkan terjadinya kecanduan obat, namun perubahan-perubahan di striatum dorsal bertanggung jawab atas pematangan kebiasaan menggunakan obat. Sebagai tambahan, pada individu-individu yang kecanduan, dopamin dilepaskan di striatum dorsal bukan oleh obat itu sendiri, melainkan oleh stimulus yang berkaitan dengan membeli dan menggunakan obat tersebut, termasuk tempat – tempat di mana obat itu di gunakan dan orang – orang yang ada saat obat itu di gunakan.

Kebanyakan orang yang terpapar obat-obatan adiktif tidak menjadi pecandu (Volkow dan Li, 2005). Kemungkinan seseorang kecanduan adalah fungsi dari pewarisan sifat, usia (remaja adalah yang paling rentan), dan lingkungan (misalnya akses ke obat-obatan dan peristiwa-peristiwa hidup yang membuat stress).

Masa remaja adalah perubahan pematangan yang paling cepat dan menonjol di otak – terutama di korteks prefrontal. Sebelum sirkuit-sirkuit ini mencapai bentuk dewasa, remaja berkesinambungan lebih besar menunjukkan peningkatan kadar perilaku impulsif, beresiko, yang di dorong keinginan mencari yang baru, termasuk coba-coba dengan alkohol, nikotin, dan obat-obatan terlarang. Kecanduan pada orang dewasa paling sering di mulai saat remaja atau dewasa muda. Kira – kira 50% kasus

kecanduan dimulai di usia 15 dan 18 tahun, dan sedikit sekali yang di mulai setelah usia 20 tahun.

Dua jenis peptida, *oreksin* dan *MCH*, memainkan peran krusial dalam efek penguatan obat-obatan ini. Seperti yang kita lihat di Bab 9 dan 12, *oreksin* (disebut juga *hipokretin*) memainkan peran penting dalam kontrol atas tahap-tahap tidur dan perilaku mencari makanan. *Oreksin* disintesis dalam neuron-neuron di hipotalamus lateral dan dilepaskan di banyak bagian otak, termasuk yang berperan dalam kecanduan, semisal VTA, NAC, dan striatum dorsal.

Peptida jenis kedua, *MCH* (*hormon pengkonsentrasi melatin*), juga disintesis di hipotalamus lateral, dan seperti yang kita lihat di Bab 12, menstimulasi lapar dan mengurangi laju metabolisme. Reseptor *MCH* ditemukan di beberapa tempat di otak, antara lain di NAC, dimana reseptor tersebut ditemukan di neuron-neuron yang juga memiliki reseptor-reseptor DA. Cippitelli et al (2010) menemukan bahwa *MCH* memainkan peran yang serupa dalam asupan alkohol.

Penguatan Negatif

Anda barangkali pernah mendengar suatu gurauan di mana seseorang berkata bahwa alasan ia membenturkan kepala ke dinding adalah “rasanya menyenangkan sewaktu berhenti”. Tentu saja, gurauan ini lucu (*yah* cukup menghibur) karena kita tahu bahwa walaupun tidak ada yang dengan sukarela membenturkan kepalanya, berhenti membenturkan kepala ke dinding jelas lebih menyenangkan daripada terus menerus melakukan itu. Bila seseorang mulai memukuli kita di kepala dan kita mampu melakukan sesuatu yang membuat orang itu berhenti, apa pun yang kita lakukan tentunya akan di perkuat.

Perilaku yang menyenangkan (atau mengurangi) stimulus aversif akan di perkuat. Fenomena ini dikenal sebagai **penguatan negative**, dan manfaatnya jelas.

Harus di catat bahwa *penguatan negatif* tidak sama dengan *hukuman*. Kedua fenomena ini melibatkan stimulus aversif, namun yang satu menjadikan suatu respon lebih sering mungkin terjadi, sementara yang satu lagi menjadikan kemungkinan terjadinya suatu respons berkurang. Agar penguatan negatif terjadi, respon itu haruslah mengakhiri (atau setidaknya mengurangi) stimulus tidak menyenangkan. Agar hukuman terjadi, respons itu haruslah *menyebabkan stimulus tidak menyenangkan terjadi*.

Orang-orang yang menyalahgunakan sejumlah obat-obatan menjadi tergantung secara fisik terhadap obat itu: dengan kata lain, mereka menunjukkan *toleransi* dan *gejala-gejala ketagihan* (sarak). Seperti yang kita lihat di Bab 4, toleransi adalah kepekaan yang berkurang terhadap sejenis obat akibat penggunaan terus menerus; pengguna harus memakai dosis yang semakin besar agar obat itu efektif.

Kebanyakan peneliti percaya bahwa toleransi dihasilkan oleh upaya tubuh mengompensasi kondisi tidak biasa berupa intoksikasi heroin. Obat itu mengganggu mekanisme homeostatis normal di otak, dan sebagai reaksinya, mekanisme ini mulai menghasilkan efek-efek berlawanan dengan efek-efek obat, mengompensasi sebagian gangguan tersebut.

Walaupun penguatan positif tampaknya merupakan apa yang memprovokasi penggunaan obat pada awalnya, pengurangan efek ketagihan jelas dapat memainkan peran dalam mempertahankan kecanduan obat seseorang. Efek-efek

ketagihan tidak menyenangkan, namun segera setelah orang itu menggunakan obat, efek-efek itu pun lenyap, menyebabkan penguatan negatif.

Penguatan negatif juga dapat menjelaskan mengapa orang menjadi pecandu obat dalam beberapa kondisi tertentu. Bila seseorang yang sedang mengalami stress menderita perasaan yang tidak menyenangkan dan kemudian menggunakan obat yang melenyapkan perasaan-perasaan itu, perilaku orang itu dalam menggunakan obat cenderung diperkuat. Misalnya, alkohol dapat menghilangkan perasaan cemas. Orang yang mendapati dirinya dalam situasi yang menimbulkan kecemasan mungkin mendapati bahwa minum satu-dua gelas membuat ia merasa jauh lebih baik. Kenyataannya, orang sering kali mengantisipasi efek ini dan mulai minum sebelum situasi semacam itu sungguh-sungguh terjadi.

Keinginan dan Kekambuhan

Menggunakan obat untuk waktu yang lama pastilah menyebabkan perubahan-perubahan jangka panjang di otak yang meningkatkan kemungkinan seseorang untuk kambuh (*relapse*). Memahami proses ini dapat membantu para dokter untuk merancang terapi yang akan membantu pecandu menghentikan ketergantungan obat untuk selamanya.

Seperti yang semua orang tahu, rasa makanan dapat memprovokasi rasa lapar, oleh karena itulah makanan kecil yang kita makan sebelum bersantap disebut 'pembangkit nafsu makan'. Bagi orang-orang dengan riwayat penyalahgunaan obat, dosis kecil obat memiliki efek serupa: Meningkatkan keinginan, atau 'nafsu', akan obat itu. Sebagai tambahan, melalui proses pengkondisian klasik, stimulus-stimulus yang telah diasosiasikan dengan obat-obatan di masa lalu juga dapat memancing keinginan. Di masa lalu, lembaga-lembaga yang mensponsori program-program antikecanduan terkadang menyebarkan poster-poster yang menggambarkan bahaya penyalahgunaan obat dengan menampilkan macam-macam hal yang berhubungan dengan penyalahgunaan obat: suntikan, jarum suntik, sendok, tumpukan serbuk putih, dan seterusnya. Namun kita kini tahu bahwa efek poster-poster semacam itu terhadap orang yang mencoba berhenti menggunakan obat justru tepat sebaliknya dari yang diniatkan.

Salah satu cara menyelidiki keinginan menggunakan hewan laboratorium adalah melalui *model pemantapan kembali* dari mencari obat. Hewan pertama-tama dilatih untuk membuat suatu respons (misalnya, menekan tuas) yang diperkuat oleh penyuntikan intravena suatu obat semisal kokain. Begitu hewan berhenti merespons, peneliti memberikan suntikan 'gratis' obat tersebut (prosedur pemantapan kembali obat) atau menyajikan stimulus yang telah diasosiasikan dengan obat itu (prosedur pemantapan kembali petunjuk). Sebagai respons terhadap stimulus-stimulus ini, hewan-hewan itu mulai merespons dengan menekan tuas lagi (Kalivas, Peters dan Knackstedt, 2006).

Konteks *prefrontal ventromedial (vmPFC)* memainkan peran kritis dalam proses ini. Lesi-lesi *vmPFC* mengganggu pemusnahan respons emosional terkondisikan, bahwa stimulasi wilayah ini menghambat respons-respons emosional terkondisikan, dan bahwa pelatihan pemusnahan mengaktifasi neuron-neuron yang terletak di situ. Peters, LaLumiere, dan Kalivas (2008) menemukan bahwa stimulasi terhadap *vmPFC* dengan infusi AMPA, sejenis *agonis glutamat*, yang memblokir pemantapan kembali respons normal yang ditimbulkan oleh pemberian suntikan kokain 'gratis' atau penyajian stimulus yang berkaitan dengan pemantapan kembali

kokain. Dengan kata lain, aktivasi *vmPFC* menghambat respons. McFarland, Lapish, dan Kalivas (2003) menemukan bahwa pemantapan kembali penekanan tugas bagi infusi kokain dilenyapkan dengan menyuntikkan sejenis *agonis GABA* kedalam *korteks singulata anterior dorsal (dACC)*, sebuah wilayah *PFC dorsal* yang memiliki sambungan-sambungan perangsang dengan *NAC*.

Dengan kata lain, penghambatandACC mencegah pemantapan kembali respons tersebut. Hasil-hasil ini mengindikasikan bahwa *dACC* berperan dalam keinginan dan *vmPFC* berperan dalam penekannya. Volkow et al (1992) menemukan bahwa aktivitas *korteks prafrontal medial* pecandu kokain lebih rendah daripada subjek normal saat mereka tidak menggunakan obat. Ketika para pecandu obat melakukan tugas-tugas yang normalnya mengaktifasi *korteks prafrontal, korteks prafrontal medial* mereka lebih sedikit teraktivasi daripada subjek kontrol sehat, dan kinerja mereka lebih buruk dalam tugas-tugas itu (Bolla et al.. 2004; Garavan dan Stout, 2005). Bolla dan koleganya mendapati bahwa semakin rendah aktivitas otak, berarti semakin banyak kokain yang digunakan orang itu.

Orang-orang dengan riwayat panjang penyalahgunaan obat tidak hanya menunjukkan cacat yang sama dalam tugas-tugas yang melibatkan *korteks prafrontal* sebagaimana orang yang memiliki lesi diwilayah ini; mereka juga menunjukkan abnormalitas struktur wilayah ini. Gejala-gejala negatif kognitif *skizofrenia* tampaknya merupakan akibat dari *hipofrontalitas*-penurunan aktivitas *korteks prafrontal*. Gejala-gejala ini sangat mirip dengan gejala-gejala yang menyertai penyalahgunaan obat jangka panjang. Sejumlah penelitian telah menunjukkan kadar tinggi *komordibitas* (kebersamaan pada orang yang sama) *skizofrenia* dan penyalahgunaan obat.

Abnormalitas di *korteks prafrontal* mungkin merupakan faktor yang sama dalam *skizofrenia* dan gangguan penyalahgunaan obat. Keberadaan stimulus terkait obat dapat memicu keinginan dan perilaku mencari obat, para dokter telah lama mengamati bahwa situasi-situasi pembuatan stres dapat menyebabkan mantan pecandu obat kambuh kembali (*relaps*). Tautan penting antara pengalaman pembuat stres dan keinginan akan obat disediakan oleh hormon pelepas *kortikotropin*, atau *CRH* (peptida ini juga disebut sebagai faktor pelepas *kortikotropin*, atau *CRH*). *CRH* memainkan peran penting dalam perkembangan efek-efek buruk terhadap kesehatan yang disebabkan oleh stres dan perkembangan gangguan-gangguan kecemasan.

Penguatan negatif : Penghilangan atau pengurangan stimulus aversif yang disebabkan oleh respon tertentu, dengan akibat frekuensi respon itu pun semakin meningkat.

Obat-obatan yang Sering Disalahgunakan

Orang-orang menyalahgunakan banyak sekali obat-obatan, antara lain alkohol, barbiturat, opiat, tembakau, amfetamin, kokain, kanabis, halusinogen semisal LCD, CP, dan zat-zat yang mudah munguap seperti lem atau bahkan bensin, eter, dan dioksida nitrat. Rasa senang dan berputar-putar sampai mereka pusing mungkin serupa dengan efek dari sebagian obat-obatan ini. Sejumlah obat-obatan, misalnya kafein, populer sekaligus adiktif, namun karena normalnya tidak menyebabkan mabuk, mengganggu kesehatan atau mengacaukan produktivitas.

Sebagian orang menikmati efek LSD yang mengubah benak, bagi banyak orang obat tersebut menakutkan ; bagaimanapun juga, penggunaan LSD biasanya tidak menyebabkan kecanduan. PCP (*fenilsiklidin*) bekerja sebagai antagonis tidak langsung di reseptor tidak langsung di reseptor *NMDA*, yang berarti efek-efeknya bertumpang tindih dengan alkohol.

Opiat

Opium, yang berasal dari getah lengket yang dihasilkan oleh *poppy* opium, telah disantap dan diisap selama berabad-abad. Kecanduan opiat mendatangkan sejumlah kerugian pribadi dan sosial yang besar. Kebiasaan itu pun menjadi semakin menggerus dompet, dan pecandu terkadang melakukan kejahatan agar memperoleh cukup uang untuk menyokong kebiasaannya itu. Pecandu opiat kerap menggunakan jarum yang tidak steril. Saat ini, cukup besar persentase orang yang menyuntikkan obat-obatan terlarang terkena hepatitis ataupun virus AIDS karenanya. Ketidakseragaman kualitas heroin membuat pengguna bisa menerima dosis yang terlampau besar bagi obat itu, dengan konsekuensi yang bisa mematikan. Sejumlah zat yang digunakan untuk melarutkan heroin pun beracun.

DASAR NEURON EFEK – EFEK PENGUAT

Ada tiga tipe utama reseptor opiat: μ (mu), δ (delta), dan κ (kappa). Bahwa reseptor μ dan reseptor δ bertanggung jawab atas penguatan dan analgesia, dan bahwa stimulasi reseptor κ menimbulkan efek-efek aversif. Peran reseptor μ berasal dari sebuah penelitian oleh matthes (1996), yang memberikan mutasi terbidik yang merusak gen pengkode produksi reseptor opiat μ pada mencit.

Obat-obat adiktif adalah obat – obatan yang efek penguatnya sedemikian hebat sehingga sebagian orang yang terpapar tidak bisa tahan berlama-lama tanpa menggunakan obat itu dan yang hidupnya menjadidiatur oleh obat.

DASAR NEURON DARI TOLERANSI DAN KETAGIHAN

Penyuntikan nalokson kedalam amigdala menimbulkan sindroma ketagihan lemah. Pertama mengintuskan morfin kedalam berbagai wilayah otak, kemudian mendesakkan ketagihan dengan menyuntikan nalokson intraperitoneum pada hewan itu.

- **Nalokson** Sejenis obat yang memblokirreseptor opiat μ ; antagonis terhadap efek – efek penguat dan sedatif opiat.
- **Ketagihan didorong-antagonis** ketagihan (putus obat) mendadak dari pemberian obat jangka panjang akibat dihentikannya penggunaan obat itu dan diberikannya obat antagonistik.

Obat – Obatan Stimulan: Kokain dan Amfetamin

Kokain dan amfetamin memiliki efek-efek yang perilaku serupa, sebab keduanya bertindak sebagai agonis dopamin kuat. Efek terpenting adalah secara langsung merangsang pelepasan dopamin dari kenop ujung. *Metamfitamin* adalah zat yang secara kimiawi berkerabat dengan amfetamin namun lebih kuat.Kokain *freebase* (*crack*), sejenis kokain yang sangat kuat, diisap asapnya kemudian

memasuki aliran darah paru-paru dan mencapai otak dengan sangat cepat. Ketika orang menggunakan kokain, mereka menjadi euforik, aktif, dan banyak bicara.

Penggunaan obat-obatan stimulan mungkin memiliki efek jangka panjang merugikan di otak. Orang-orang ini mungkin memiliki risiko lebih besar terserang penyakit parkinson saat mereka bertambah tua.

Niktino

Nikotin mungkin dampaknya tidak sebanding bahayanya dengan opiate, kokain, dan amfetamin. Namun terlepas dari itu, nikotin merupakan obat adiktif yang dapat menyebabkan lebih banyak kematian daripada yang disebut obat-obatan keras. Kombinasi nikotin dan zat-zat lain dalam asap tembakau bersifat karsinogenik dan menimbulkan kanker paru-paru, mulut, dan kerongkongan. WHO memperkirakan bahwa 50 persen orang yang mulai merokok sewaktu remaja dan terus merokok selama hidup mereka akan meninggal akibat penyakit-penyakit terkait merokok. Peneliti mengestimasi bahwa dalam beberapa tahun saja, tembakau akan menjadi satu-satunya masalah kesehatan tunggal terbesar di seluruh dunia dengan lebih dari 6 juta kematian per tahun (Mathers dan Loncar, 2006). Bahkan, penggunaan tembakau merupakan penyebab utama kematian yang bisa dicegah di negara-negara maju (Dani dan Harris, 2005). Di Amerika Serikat saja, kecanduan tembakau membunuh lebih dari 430.000 orang setiap tahun (Chou dan Narasimhan, 2005). Perempuan hamil yang merokok juga memberikan efek-efek negatif kepada kesehatan janin - seperti halnya lebih parah daripada kokain (Slotkin, 1998).

Potensi adiktif nikotin tak dapat diremehkan; banyak orang yang tetap merokok meskipun telah terserang gangguan-gangguan kesehatan serius. Contohnya Sigmund Freud, adalah seorang perokok berat yang tutup usia karena kanker. Walaupun para perusahaan tembakau dan orang lain yang kesejahteraan ekonominya terkait dengan pembuatan dan penjualan produk tembakau atau rokok beragumen bahwa merokok bukanlah kecanduan melainkan kebiasaan, mereka juga menunjukkan bahwa perilaku orang-orang yang rutin menggunakan tembakau adalah perilaku pengguna obat kompulsif. Dalam sebuah penelitian, Stolerman dan Jarvis (1995) mencatat bahwa para perokok cenderung merokok secara teratur atau tidak sama sekali; sedikit sekali yang bisa merokok sedikit saja. Mereka meneliti bahwa laki-laki merokok rata-rata 17 batang setiap harinya, sementara perempuan merokok rata-rata 14 batang. 19 dari 20 perokok merokok setiap hari, dan hanya 60 dari 3500 perokok yang diteliti merokok kurang dari lima batang setiap hari. 40% orang terus merokok bahkan setelah menjalani laringektomi (yang biasanya dilakukan untuk mengatasi kanker tekak). Bahkan, sejumlah dokter telah melaporkan tentang pasien-pasien dengan selang yang diselipkan ke trakea agar mereka bisa bernapas, akan mencoba menekan rokok ke bukaan selang ini dan mencoba merokok (Hyman dan Malenka, 2001). Lebih dari 50% penyintas serangan jantung terus merokok, dan sekitar 50 persen orang terus merokok setelah harus dioperasi akibat kanker paru-paru. Dari orang-orang yang mencoba berhenti merokok dengan mengikuti suatu program khusus, 20% berhasil tidak merokok selama setahun. Angka ini jauh lebih buruk bagi yang mencoba berhenti sendiri: sepertiga berhasil berhenti sehari, seperempat tidak merokok selama seminggu, namun hanya 4 persen yang bertahan tidak merokok selama setengah tahun.

Bukan hanya manusia yang bersedia memberikan nikotin kepada diri sendiri; hewan laboratorium juga begitu (Donny et al., 1995). Nikotin menstimulasi reseptor asetilkolin nikotinik, tentu saja. Zat tersebut juga meningkatkan aktivitas neuron -

neuron dopaminergic di sistem mesolimbik (Mereu et al., 1987) dan menyebabkan dopamine dilepaskan di NAC (Damsma, Day, dan Fibiger, 1989). Penyuntikan agonis nikotinik secara langsung ke dalam area tegmental ventral akan memperkuat preferensi tempat terkondisikan (Museo dan Wise, 1994). Sebaliknya, penyuntikan antagonis nikotinik ke dalam VTA akan memblokir kemampuan nikotin menyebabkan pelepasan dopamine di nucleus akumbens dan mengurangi efek penguat penyuntikan nikotin intravena (Corrigall, Coen, dan Adamson, 1994; Gotti et al., 2010). Namun walaupun reseptor nikotinik ditemukan di VTA maupun NAC, Corrigall dan koleganya menemukan bahwa penyuntikan antagonis nikotinik di NAC tidak memiliki efek terhadap penguatan. Konsisten dengan temuan ini, Nisell, Nomikos, dan Svensson (1994) menemukan bahwa infuse antagonis nikotinik ke dalam VTA akan mencegah penyuntikan nikotin intravena memicu pelepasan dopamin di NAC. Dengan demikian, efek penguat nikotin tampaknya disebabkan oleh aktivasi reseptor – reseptor nikotinik di area tegmental ventral.

Beberapa penelitian telah menemukan bahwa kanabinoid endogenus memainkan peran dalam efek – efek penguat nikotin. Rimonabant, sejenis obat yang memblokir reseptor kanabinoid CB1, mengurangi pemberian nikotin kepada diri sendiri dan perilaku mencari nikotin pada tikus (Cohen, Kodas, dan Griebel, 2005), tampaknya dengan cara mengurangi pelepasan dopamin di NAC (De Vries dan Schoffelmeer, 2005). Dengan memblokir reseptor CB1, rimonabant menurunkan efek – efek penguat nikotin. Rimonabant adalah zat yang digunakan untuk terapi antiobesitas dalam waktu yang singkat, namun ditarik dari pasar karena efek – efek samping yang membahayakan. Uji klinis telah menemukan bahwa rimonabant tampaknya membantu mencegah kekambuhan (relaps) pada orang – orang yang mencoba berhenti merokok, namun rimonabant juga tidak diberikan izin untuk tujuan ini. Akan tetapi, efek obat – obatan pada manusia dan hewan laboratorium menunjukkan bahwa menginginkan nikotin, seperti menginginkan makanan, ditingkatkan oleh pelepasan endokanabinoid di otak.

Reseptor ACh nikotinik ada dalam tiga kondisi. Sewaktu semburan ACh dilepaskan oleh kenop ujung asetilkolinergik, reseptor itu membuka sebentar, memungkinkan kalsium masuk. Dalam beberapa milidetik, enzim AChE telah menghancurkan asetilkolin, dan reseptor menutup lagi atau memasuki kondisi terdesensitisasi. Akan tetapi, ketika seorang merokok, kadar nikotin di otak meningkat dengan lambat dan tetap stabil untuk waktu lama karena nikotin, tidak seperti ACh, tidak dihancurkan oleh AChE. Pada awalnya, reseptor nikotinik teraktivasi, namun kadar rendah obat itu yang bertahan lama mengubah banyak reseptor nikotinik ke dalam kondisi terdesensitisasi. Dengan demikian, nikotin memiliki efek ganda terhadap desensitisasi dan sebagai respon itu jumlah reseptor nikotinik meningkat (Dani dan De Biasi, 2001).

Kebanyakan perokok melaporkan bahwa rokok pertama yang mereka hisap di pagi hari adalah yang terbaik atau yang paling nikmat, mungkin karena periode tidak merokok saat malam hari telah membuat reseptor nikotinik memasuki kondisi tertutup dan menjadi terdesensitisasi lagi. Dosis pertama nikotin di pagi hari mengaktivasi reseptor – reseptor ini dan memiliki efek penguat. Setelahnya, sebagiannya besar reseptor nikotinik perokok kembali terdesensitisasi; sebagai akibatnya, kebanyakan perokok mengatakan bahwa mereka merokok bukan demi nikmatnya, melainkan untuk rileks dan melegakan diri dari kecemasan dan keinginan. Bila perokok tidak merokok selama beberapa minggu, jumlah reseptor nikotinik di otak kembali ke normal. Akan tetapi, seperti yang diindikasikan oleh

tingkat kekambuhan (relaps) yang tinggi, keinginan berlanjut, yang berarti pastilah telah terjadi perubahan lain di otak.

Berhenti merokok setelah penggunaan untuk waktu lama menyebabkan gejala – gejala ketagihan, mencakup kecemasan, kegelisahan, insomnia, dan ketidakmampuan berkonsentrasi (Hughes et al., 1989). Salah satu penghalang dari berhenti merokok adalah bahwa makan berlebihan dan kenaikan berat badan kerap terjadi ketika orang berhenti merokok. Ketika orang mencoba berhenti merokok, ia sering kali digentarkan oleh fakta bahwa ketiadaan nikotin di otak mereka melepaskan neuron – neuron MCH dari penghambatan ini, sehingga meningkatkan nafsu makan. Nikotin juga menstimulasi pelepasan oreksin, yang seperti kita tahu terlibat dalam perilaku pencarian – obat (Huang Xu, dan Van den Pol, 2011). Oreksin dilepaskan di banyak bagian otak, namun satu wilayah mungkin memainkan peran teramat penting dalam merokok: insula. Para peneliti telah menemukan sebuah jalur di otak yang menghambat efek – efek penguat oleh nikotin. Neuron – neuron di habenula medial, sebuah wilayah otak tengah, mengandung tipe khusus reseptor nikotinik ACh yang mencakup sebuah subunit $\alpha 5$. Neuron – neuron yang mengandung reseptor – reseptor ini menjulurkan akson mereka ke nukleus interpeduncular, yang terletak di garis tengah otak tengah, kaudal terhadap habenula medial. Jalur ini tampaknya merupakan bagian dari sistem yang menghambat efek – efek penguat nikotin. Fowler et al.(2011) menemukan bahwa knockout genetik reseptor $\alpha 5$ meningkatkan pemberian dosis tinggi nikotin kepada diri sendiri. Mereka juga menemukan bahwa prosedur itu menurunkan kemampuan nikotin mengaktifasi nukleus interpeduncular, dan bahwa gangguan aktifitas di nukleus ini meningkatkan pemberian nikotin untuk diri sendiri. Sirkuit habenula medial – nukleus interpeduncular tampaknya melindungi hewan (dan barangkali spesies kita sendiri) dari asupan nikotin ndalam jumlah besar. Mencit normal akan mempertinggi tingkat responnya ketika jumlah nikotin yang terkandung dalam setiap suntikan meningkat – sampai titik tertentu, maksudnya. Pada akhirnya, suntikan yang lebih besar akan menekan tingkat respons hewan sehingga tidak akan menerima terlalu banyak nikotin. Namun bila reseptor ACh $\alpha 5$ di habenula dideaktivasi, efek penghambatan ini tidak terjadi.

Alkohol

Alkohol merugikan masyarakat dalam jumlah sangat besar. Besar sekali persentase kematian dan cedera yang disebabkan oleh kecelakaan kendaraan bermotor terkait penggunaan alkohol, dan alkohol berkontribusi terhadap kekerasan dan agresi. Alkoholik kronis sering kali kehilangan pekerjaan, rumah, dan keluarga mereka; dan banyak pecandu yang meninggal akibat kirosis hati, paparan, atau penyakit akibat kondisi hidup yang buruk dan kerusakan tubuh mereka. Wanita yang meminum alkohol saat hamil berisiko melahirkan bayi dengan sindroma alkohol janin, yang mencakup malformasi kepala dan otak serta retardasi mental yang menyertai. Bahkan, konsumsi alkohol oleh perempuan hamil merupakan salah satu penyebab utama retardasi mental di Barat saat ini.

Alkohol mendatangkan efek paling serius terhadap perkembangan janin saat periode pertumbuhan cepat otak, yang terjadi selama trisemester terakhir kehamilan dan beberapa tahun setelah kelahiran. Para peneliti memaparkan alcohol kepada tikus yang belum dewasa pada waktu yang berbeda – beda selama periode pertumbuhan otak dan mendapati bahwa wilayah – wilayah berbeda rentan terhadap efek alkohol pada waktu yang berbeda – beda. Alkohol memiliki dua tempat kerja utama : zat

tersebut berperan sebagai agonis langsung di reseptor GABAA (fenobarbital, sejenis barbiturat) atau antagonis NMDA (MK-801) kepada tikus berusia tujuh hari menyebabkan kerusakan otak akibat apoptosis. Pada dosis rendah, alkohol menimbulkan euforia ringan dan memiliki efek *ansiolitik* – dengan kata lain, mengurangi rasa tidak nyaman akibat kecemasan. Pada dosis tinggi, alkohol menimbulkan kekacauan koordinasi dan sedasi. Dalam penelitian – penelitian dengan hewan laboratorium, efek – efek ansiolitik mewujud sebagai pelepasan dari efek – efek menghukum stimulus aversif. Misalnya, bila seekor hewan diberi sengatan listrik setiap kali ia membuat respon tertentu (ambil contoh respons yang membuatnya memperoleh makanan atau air), hewan akan berhenti melakukan itu. Akan tetapi, bila kemudian ia diberi alkohol, ia akan mulai melakukan respon itu lagi (Koob et al., 1984). Fenomena ini menjelaskan mengapa saat sedang mabuk, orang kerap kali melakukan hal yang normalnya tidak akan ia lakukan; alkohol menghilangkan efek menghambat kontrol sosial terhadap perilaku.

Alkohol menimbulkan penguatan positif maupun negatif. Penguatan positif mewujud sebagai euforia ringan. Penguatan negatif disebabkan oleh penghentian stimulus aversif. Penguatan negatif yang diberikan oleh efek ansiolitik alkohol barangkali tidak cukup untuk menjelaskan potensi adiktif obat tersebut. Obat – obatan lain, seperti benzodiazepine (penenang semisal Valium), merupakan ansiolitik yang bahkan lebih kuat lagi daripada alkohol, namun obat – obatan semacam itu tidak disalahgunakan sebanyak alkohol. Alkohol, seperti obat – obatan aditif lain, meningkatkan aktivitas neuron – neuron dopaminergik di sistem mesolimbik dan meningkatkan pelepasan dopamine di NAC seperti yang diukur dengan mikrodialisis (Gessa et al., 1985; Imperato dan Di Chiara, 1986). Pelepasan dopamin tampaknya terkait dengan penguatan positif yang dapat ditimbulkan alkohol. Suntikan sejenis antagonis dopamin secara langsung ke NAC menurunkan asupan alkohol pada tikus (Samson et al., 1993), seperti juga halnya suntikan obat ke daerah tegmental ventral yang menurunkan aktifitas neuron – neuron dopaminergik di sana (Hodge et al., 1993). Dalam sebuah penelitian buta-ganda, Enggrasser dan de Wit (2001) menemukan bahwa haloperidol, sejenis obat antiskizofrenia yang memblokir reseptor DA, menurunkan jumlah alkohol yang diminum subjek – subjek bukan-alkoholik sesudahnya. Sebagai tambahan, subjek – subjek yang normalnya merasa terstimulasi dan euforik setelah minum alkohol melaporkan pengurangan efek – efek ini setelah meminum haloperidol.

Ketagihan dari asupan alkohol jangka panjang (seperti ketagihan heroin, kokain, amfetamin, dan nikotin) menurunkan aktivitas neuron – neuron mesolimbik dan pelepasan dopamine di NAC oleh mereka (Diana et al., 1993). Bila suatu antagonis tidak langsung bagi reseptor NMDA kemudian diberikan, sekresi dopamin di NAC pulih. Bukti tampaknya menunjukkan urutan peristiwa berikut : Sejumlah efek akui dari minum alkohol satu kali disebabkan oleh efek antagonistik obat itu kepada reseptor NMDA. Penekanan jangka panjang reseptor NMDA menyebabkan *upregulation* – peningkatan kompensatif dalam hal kepekaan reseptor. Kemudian, ketika asupan alkohol mendadak berkurang, peningkatan aktivitas reseptor – reseptor NMDA menghambat aktivitas neuron – neuron tegmental ventral dan pelepasan dopamine di NAC. Peningkatan kepekaan reseptor – reseptor NMDA sewaktu memulihkan diri dari efek supresif alkohol dapat memicu sawan dan kejang – kejang. Kejang – kejang akibat ketagihan alkohol dianggap sebagai darurat medis dan biasanya ditangani dengan benzodiazepin. Tempat kerja alkohol kedua adalah reseptor GABA_A. Alkohol berikatan dengan satu di antara banyak situs pengikatan

pada reseptor ini dan meningkatkan keefektifan GABA dalam membuka saluran klorida dan menimbulkan potensial pascasinapsis penghambat.

Efek sedative alkohol juga tampaknya diberikan di reseptor GABA_A. Suzdak et al., (1986) menemukan sejenis obat (Ro15-4513) yang membalikkan intoksikasi alkohol dengan cara memblokir situs pengikatan alkohol di reseptor ini. Obat ajaib ini belum dilepas ke pasaran, dan kecil kemungkinan akan dijual bebas. Walaupun efek – efek perilaku alkohol diperantarai oleh kerjanya pada reseptor GABA_A dan reseptor NMDA, dosis tinggi alkohol memiliki efek – efek lain yang berpotensi mematikan semua sel tubuh, termasuk destabilisasi membran sel. Dengan demikian, orang yang menggunakan antagonis alkohol bisa minum alkohol hingga meninggal tanpa menjadi mabuk dahulu. Wajar apabila perusahaan – perusahaan farmasi khawatir dituntut bila hal semacam itu terjadi. Sebagai tambahan, opioid endogenus mungkin berperan dalam keinginan kuat pada pecandu alkohol yang sudah berhenti. Heinz et al. (2005) menemukan bahwa satu sampai tiga minggu tidak minum alkohol meningkatkan jumlah reseptor opiate μ di NAC. Semakin banyak jumlah reseptornya, semakin hebat keinginannya. Barangkali, peningkatan jumlah reseptor μ meningkatkan efek – efek opiate endogenus terhadap otak dan berperan sebagai faktor penyumbang terhadap keinginan kuat pada alkohol.

Kanabis

Satu lagi obat yang orang-orang berikan kepada diri sendiri secara rutin di mana nyaris seleuruhnya dengan mengisap asapnya adalah THC, bahan aktif mariyuana. Seperti yang telah dipelajari sebelumnya, tempat kerja kanabinoid endogen di otak adalah reseptor CB1. Ligan endogenus bagi reseptor CB1, anandamid dan 2-AG merupakan lipid. Pemberian obat yang memblokir reseptor CB1 menghilangkan efek “melayang” yang dihasilkan dari mengisap asap mariyuana (Huestis, dkk, 2001).

THC seperti obat-obatan lain dengan potensi penyalahgunaan memiliki efek menstimulasi terhadap neuron-neuron dopaminergik. Chen, dkk (1990) menyuntik tikus dengan posisi rendah THC dan mengukur pelepasan dopamine di NAC dengan mikrodialisis. Bisa ditebak, mereka menemukan bahwa suntikan itu menyebabkan pelepasan dopamine. Chen, dkk (1993) menemukan bahwa suntikan lokal sejumlah kecil THC ke dalam area tegmental ventral tidak berefek terhadap pelepasan dopamine ke dalam NAC. Akan tetapi, suntikan THC ke dalam NAC memang menyebabkan pelepasan dopamine di sana. Dengan demikian, obat tersebut tampaknya bekerja secara langsung pada kenop-kenop ujung dopaminergik, barangkali pada heteroreseptor prasinapsis di mana ia meningkatkan pelepasan dopamine.

Berbagai hewan laboratorium, termasuk mencit, tikus, dan monyet akan memberikan sendiri obat-obat yang menstimulasi reseptor CB1, termasuk THC (Maldonado & Rodriguez de Fonseca, 2002). Sebuah mutasi terbidik yang memblokir produksi reseptor CB1 menghilangkan efek penguat alkohol dan pemerolehan perilaku memberikan kokain kepada diri sendiri (Houchi, dkk., 2005; Soria, dkk., 2005). Sebagai tambahan, seperti yang kita lihat di bagian sebelumnya, rimonabant, obat yang memblokir reseptor CB1, menurunkan efek-efek penguat nikotin.

Komponen penguat utama mariyuana, THC, adalah satu di antara kira-kira tujuh puluh zat kimiawi berbeda yang dihasilkan hanya oleh tanaman kanabis (ganja). Satu zat kimiawi lain, *kanabidiol* (*cannabidiol*, *CBD*) memainkan peran yang sepenuhnya berbeda. Tidak seperti THC yang menimbulkan kecemasan dan perilaku serupa psikosis pada dosis besar, CBD memiliki efek anti kecemasan dan anti-psikosis. THC adalah agonis parsial reseptor kanabinoid, sedangkan CBD merupakan antagonis. Juga tak seperti THC, CBD tidak menimbulkan efek-efek

psikotropik: CBD tidak memberikan penguatan dan juga tidak menimbulkan efek “melayang”. Tahun-tahun belakangan ini, kadar THC di mariyuana telah meningkat dengan sangat tinggi, sedangkan kadar CBD menurun. Selama dasawarsa terakhir, jumlah orang yang mencari pertolongan atas ketergantungan kanabis juga telah meningkat (Morgan, dkk., 2010). Morgan dan koleganya merekrut 94 pengguna rutin mariyuana untuk sebuah penelitian mengenai efek THC dan CBD. Para peneliti mengukur kadar THC dan CBD dalam sampel mariyuana dan dalam sampel air kencing mereka. Peneliti mendapati bahwa orang-orang yang biasa mengisap mariyuana dengan kadarrendah CBD dan kadar tinggi THC memberikan lebih banyak perhatian kepada foto-foto stimulus terkait kanabis dan mengatakan bahwa mereka lebih menyukainya daripada orang-orang yang biasa mengisap mariyuana dengan kadar tinggi CBD. Kedua kelompok memberikan penilaian tinggi kepada foto-foto terkait makanan, sehingga CBD tidak berefek terhadap minat mereka akan makanan. Sebuah penelitian oleh Ren, dkk (2009) mendapati bahwa suntikan CBD mengurangi perilaku mencari heroin pada tikus, bahkan sampai dua minggu sesudahnya, yang mengindikasikan bahwa efek-efek obat ini tidak hanya terbatas pada mariyuana. CBD tidak mempengaruhi asupan heroin hewan, namun memang menurunkan efek penguat stimulus-stimulus yang sebelumnya terkait dengan heroin. Seperti yang telah dipelajari sebelumnya, hipokampus mengandung reseptor THC dalam kadar besar. Mariyuana diketahui mempengaruhi ingatan orang. Secara spesifik, mariyuana mengganggu kemampuan mereka mengikuti topik tertentu; mereka seringkali kehilangan arah percakapan bila mereka teralihkan sejenak. Bukti mengindikasikan bahwa obat tersebut mengganggu fungsi-fungsi normal hipokampus yang memainkan peran sedemikian penting dalam ingatan. Sel-sel piramida di wilayah CA1 hipokampus melepaskan kanabinoid endogenus yang memberikan sinyal retrograd yang menghambat neuron-neuron GABAergik yang biasanya menghambat mereka. Dengan cara ini, pelepasan kanabinoid endogenus memfasilitasi aktivitas sel-sel piramida CA1 dan memfasilitasi potensial jangka panjang (Kunos & Barkai, 2001). Dapat diduga bahwa memfasilitasi potensiasi jangka panjang di hipokampus akan meningkatkan fungsi ingatannya. Akan tetapi, justru sebaliknya yang benar; Hampson dan Deadwyler (2000) menemukan bahwa efek-efek kanabinoid terhadap tugas ingatan spasial serupa dengan yang dihasilkan oleh lesi hipokampus. Dengan demikian, aktivasi berlebihan reseptor-reseptor CBI di medan CA1 tampaknya mengganggu fungsi normal formasi hipokampus. Tiga penelitian dari Moore, dkk (2007), Le Bec, dkk (2009), & Minozzi, dkk (2010) melaporkan sebuah temuan mereshahkan yaitu kejadian gangguan-gangguan psikosis seperti skizofrenia meningkat pada pengguna kanabis, terutama yang sering menggunakan kanabis. Tentu saja, penelitian korelasional tidak bisa membuktikan adanya hubungan sebab akibat. Mungkin orang-orang yang berkecenderungan lebih besar terkena gejala-gejala psikosis juga berkecenderungan lebih besar menggunakan kanabis. Akan tetapi, penilaian statistik menunjukkan bahwa ada kemungkinan hubungan sebab akibat antara penggunaan kanabis dan psikosis. Moore, dkk (2007) menyimpulkan saat ini ada bukti cukup untuk memperingatkan anak-anak muda bahwa penggunaan kanabis dapat meningkatkan resiko mereka terserang penyakit psikosis nantinya.

Pewarisan Sifat dan Penyalahgunaan Obat

Bukti mengindikasikan bahwa faktor-faktor genetik maupun lingkungan berperan dalam menentukan kemungkinan seseorang dalam menentukan

kemungkinan seseorang mengonsumsi dan menjadi bergantung pada obat-obatan. Sebagai tambahan, ada faktor umum (kemungkinan menggunakan dan menjadi kecanduan obat mana pun) dan faktor-faktor spesifik (kemungkinan menggunakan dan menjadi kecanduan obat tertentu).

Tsung et al. (1998) mempelajari 3372 pasangan kembar laki-laki untuk mengestimasi sumbangsih genetik terhadap penyalahgunaan obat. Mereka menemukan faktor-faktor umum genetik dan lingkungan yang kuat: Penyalahgunaan kategori obat apapun berasosiasi dengan penyalahgunaan obat dari semua golongan: sedatif, stimulan, opiat, mariyuana, dan psikedelika. Penyalahgunaan setiap obat terkecuali psikedelika dipengaruhi oleh faktor-faktor genetik yang khusus untuk golongan tersebut.

Sebuah penelitian lain terhadap pasangan kembar laki-laki (Kendler et al., 2013) menemukan faktor genetik kuat yang sama untuk penggunaan semua golongan obat dan sebagai tambahan menemukan bahwa faktor-faktor lingkungan yang sama memiliki efek yang lebih kuat terhadap penggunaan (*use*) daripada penyalahgunaan (*abuse*). Dengan kata lain, lingkungan memainkan peran kuat dalam memengaruhi seseorang untuk mencoba obat dan barangkali terus menggunakannya untuk tujuan rekreasi, namun genetika memainkan peran lebih kuat dalam menentukan apakah seseorang menjadi kecanduan atau tidak. Goldman, Oroszi, dan Ducci (2005) mengkaji penelitian-penelitian atas anak embar yang mencoba mengukur keterwarisan berbagai kelas gangguan aditif. Keterwarisan (h^2) adalah persentase variabilitas dalam populasi tertentu yang dapat dinyatakan sebagai akibat dari variabilitas genetik.

Basis genetik kecanduan alkohol telah menerima lebih banyak perhatian daripada kecanduan obat-obatan lain. Konsumsi alkohol tidak tersebar merata dalam populasi; di Amerika Serikat, konsumsi 50% alkohol dilakukan oleh 10% orang (Heckler, 1983). Kerentanan terhadap alkoholisme bisa jadi disebabkan oleh kemampuan mencerna atau memetabolisme alkohol ataupun oleh perbedaan struktur atau biokimia otak. Terdapat bukti bahwa variabilitas gen-gen bertanggung jawab atas produksi dehidrogenase alkohol, sejenis enzim yang terlibat dalam metabolisme alkohol, berperan dalam kerentanan terhadap alkoholisme. Sebuah varian tertentu gen ini, yang prevalensinya tinggi di Asia Timur, bertanggung jawab atas reaksi terhadap asupan alkohol yang bagi sebagian besar orang bersifat aversif dan membuat orang gentar untuk minum lebih lanjut (Goldman, Oroszi, dan Ducci, 2005). Akan tetapi, kebanyakan peneliti percaya bahwa perbedaan fisiologis otak-misalnya, yang mengontrol kepekaan terhadap efek penguat obat ataupun kepekaan terhadap berbagai pemicu stres di lingkungan cenderung lebih berperan. Misalnya, peningkatan kepekaan terhadap pemicu stres di lingkungan dapat mendorong orang menggunakan alkohol sebagai cara mengurangi kecemasan terkait stres.

Para peneliti juga telah memusatkan perhatian pada kemungkinan bahwa kerentanan terhadap kecanduan mungkin melibatkan perbedaan fungsi-fungsi sistem neurotransmitter spesifik. Penelitian-penelitian genetik menemukan bahwa alel tertentu dari gen bertanggung jawab atas produksi reseptor ini berasosiasi dengan peningkatan kerentanan terhadap kecanduan nikotin perkembangan kanker paru-paru sebagai akibatnya (Beirut, 2008). Sebuah penelitian oleh Kuryatov, Berrettini, dan Lindstrom (2011) menemukan bahwa keberadaan alel ini mengurangi kepekaan reseptor ACh $\alpha 5$, dan karenanya mengurangi efek-efek menghambat nikotin dalam

dosis besar. Hasilnya adalah peningkatan kerentanan terhadap efek-efek adiktif nikotin.

Renthal et al. (2009) melakukan analisis seluruh-genom untuk mengetahui efek-efek kokain terhadap materi genetik dalam DNA menciit. Mereka menemukan bahwa kokain menyalakan ratusan gen, banyak diantaranya sudah diketahui terlibat dalam efek-efek perilaku dari obat. Salah satu temuan mereka yang paling menarik adalah bahwa kokain menyalakan gen-gen yang menghasilkan *sirtuin*, protein yang memainkan peran regulasi penting dalam sel. Mereka juga menemukan bahwa *agonis sirtuin* meningkatkan efek-efek penguat kokain dan bahwa *antagonis sirtuin* mengurangnya. Seperti yang telah dicatat oleh peneliti lain, pendekatan mereka menjanjikan ditemukannya biologi molekular dari obat-obatan aditif dan teridentifikasi potensinya penanganan bagi orang-orang yang menyalahgunakan obat.

Terapi terhadap Penyalahgunaan Obat

Ada banyak alasan untuk melaksanakan penelitian mengenai fisiologis penyalahgunaan obat, termasuk minat akademik mengenai sifat penguatan dan farmakologi obat-obatan psikoaktif. Penanganan paling umum bagi kecanduan opiat adalah terapi metadon. Metadon adalah opiat yang kuat, seperti morfin atau heroin. Bila tersedia dalam bentuk yang bisa disuntikkan, metadon akan disalahgunakan. (Bahkan, klinik-klinik metadon harus mengontrol stok metadon dengan teliti agar tidak dicuri dan dijual ke penyalahguna opiat.)

Program terapi metadon memberikan obat itu kepada pasien dalam bentuk cair, yang harus mereka minum dihadapan personel yang mengawasi prosedur ini. Oleh karena pemberian melalui oral meningkatkan kadar opiat di dalam otak secara lambat, obat itu menimbulkan efek 'melayang' seperti heroin yang disuntikkan. Sebagai tambahan, karena metadon bertahan lama, reseptor-reseptor opiat pasien akan tetap sibuk untuk waktu yang lama, yang berarti suntikan heroin tidak akan berpengaruh banyak. Tentu saja, dosis heroin yang sangat besar akan tetap menimbulkan efek hebat, sehingga metode ini bukannya tanpa cela.

Sejenis obat yang lebih baru, *buprenorfin*, tampak menjanjikan sebagai agen terapeutik yang bahkan lebih baik lagi bagi kecanduan opiat daripada metadon (Vocci, Acri, dan Elkashef, 2005). Buprenorfin adalah agonis parsial bagi reseptor opiat μ . Buprenorfin memblokir efek-efek opiat dan sendirinya hanya menghasilkan efek opiat lemah. Tidak seperti metadon, buprenorfin tidak besar nilainya di pasar obat gelap. Sebuah uji acak berkontrol-plasebo membandingkan keefektifan buprenorfin dan buprenorfin plus nalokson dalam menyembuhkan pecandu opiat (Fudala et al., 2003). Orang-orang dalam dua kelompok terapi obat itu melaporkan lebih sedikit keinginan daripada yang berada dalam kelompok kontrol. Setelah sebulan semua subjek diberi buprenorfin plus nalokson selama sebelas bulan. Persentase orang yang tidak lagi menggunakan obat (diindikasikan dari ketiadaan opiat dalam sample urine) berkisar 35,2 sampai 67,4 persen pada berbagai waktu dalam periode sebelas bulan itu.

Satu keuntungan besar buprenorfin, selain keefektifannya, adalah fakta bahwa obat tersebut dapat digunakan dalam terapi yang cukup diberikan di ruang praktik dokter. Penambahan dosis kecil nalokson memastikan bahwa obat kombinasi itu tidak berpotensi penyalahgunaan dan bahkan akan menimbulkan gejala-gejala ketagihan bila digunakan oleh pecandu yang sedang menggunakan opiat. Pemblokir

reseptor opiat seperti nalokson dan naltrekson mengacaukan kerja opiat. Unit gawat darurat selalu punya salah satu obat ini untuk pasien yang overdosis heroin, dan banyak nyawa telah terselamatkan berkat obat-obat tersebut. Namun, walaupun antagonis opiat memblokir akan memblokir efek-efek heroin, penelitian yang ditinjau sebelumnya di bab ini menunjukkan bahwa antagonis opiat akan *meningkatkan* keinginan kuat atas heroin. Efek-efek penguat kokain dan amfetamin terutama merupakan akibat dari peningkatan tajam kadar dopamin yang ditimbulkan oleh obat-obat ini di NAC. Obat-obatan yang memblokir reseptor dopamin tentunya memblokir efek-efek penguat kokain dan amfetamin. Obat-obatan yang menstimulasi reseptor dopamin dapat mengurangi ketergantungan orang terhadap kokain dan amfetamin, namun obat-obatan ini sama adiktifnya dengan obat-obatan yang mereka gantikan dan memiliki efek-efek buruk yang sama terhadap kesehatan.

Sebuah pendekatan menarik terhadap kecanduan kokain diajukan berdasarkan sebuah penelitian oleh Carrera et al. (1995), yang mengkonjungsi kokain dengan sejenis protein asing dan berhasil menstimulasi sistem kekebalan tikus untuk menghasilkan antibodi terhadap kokain. Antibodi berikatan dengan molekul kokain dan mencegahnya melintasi peritang darah otak. Sebagai akibatnya tikus-tikus 'yang diimunisasi terhadap kokain' ini kurang peka terhadap efek-efek pengaktivasi oleh kokain, dan kadar kokain di otak hewan-hewan ini lebih rendah setelah penyuntikan kokain.

Hasil penelitian menggunakan hewan dan uji pada manusia ini menjanjikan, dan uji pada manusia yang lebih eksetensif sedang berlangsung. Setidaknya, secara teoretis, penanganan kecanduan dengan imunoterapi seharusnya hanya mengganggu kerja obat yang disalahgunakan dan tidak dengan kerja normal mekanisme-mekanisme penguatan pada otak manusia. Dengan demikian, terapi seharusnya tidak mengurangi kemampuan mereka merasakan kenikmatan normal.

Sebuah tinjauan oleh Luigjes et al. (2010) menstimulasi NAC pada seorang perokok pria berusia 47 tahun. Para peneliti melaporkan bahwa tanpa susah payah, pria itu berhenti merokok dan turun berat badannya (sebelumnya ia menderita obesitas). Stimulasi otak dalam prosedur yang bisa dianggap enteng. DBS melibatkan pembedahan otak, yang berisiko menimbulkan komplikasi seperti pendarahan dan infeksi. Tentu saja, kecanduan kecanduan mencakup resiko-resiko kesehatan yang signifikan, termasuk kematian akibat infeksi atau kanker paru-paru, sehingga setiap kasus membutuhkan analisis potensi resiko dan manfaat.

Bagaimanapun penggunaan DBS saat ini masih dalam tahap ekperimental, dan kita harus mempertimbangkan kemungkinan besar bahwa prosedur dramatis semacam itu akan menimbulkan efek-efek plasebo. (Ya, prosedur bedah juga rentan efek-efek plasebo.) Prosedur yang tidak seinvasif itu, stimulasi magnetik transkranial, juga sedang diselidiki sebagai penanganan bagi kecanduan. Misalnya, Amiaz et al. (2009) memberikan TMS kepada PFC dorsolateral kiri pecandu nikotin. Penanganan itu mengurangi penggunaan tembakau (diverifikasi melalui urinalisis), namun efek-efek terapeutiknya lama-kelamaan berkurang.

Penanganan serupa dengan terapi metadon telah berhasil digunakan sebagai tambahan bagi penanganan kecanduan nikotin. Selama beberapa tahun, permen karet yang mengandung nikotin tersedia, dan yang lebih baru plester transdermal yang melepaskan nikotin melalui kulit telah dipasarkan. Kedua metode mempertahankan kadar nikotin yang cukup tinggi di otak guna menurunkan hasrat seseorang terhadap nikotin. Begitu kebiasaan merokok telah berhenti, dosis nikotin

bisa diturunkan untuk menyapih orang dari obat tersebut. Berbagai penelitian yang dikontrol dengan teliti telah menunjukkan bahwa terapi nikotin, dan bukan pemberian plasebo merupakan penanganan bermanfaat untuk menghilangkan ketergantungan nikotin (Raupach dan van Schayck, 2011). Akan tetapi terapi nikotin paling efektif bila merupakan bagian konseling.

Salah satu keterbatasan menangani kecanduan merokok dengan terapi nikotin ialah bahwa prosedur ini tidak memberikan komponen non-nikotin penting dari merokok: sensasi yang ditimbulkan kerja asap rokok disaluran pernapasan. Perokok yang menilai kenikmatan embusan rokok normal dan terdenikontinisasi dalam 7 detik (yaitu waktu yang lebih singkat daripada yang dibutuhkan nikotin untuk mencapai paru-paru, memasuki darah, dan mencapai otak) melaporkan bahwa mengembuskan rokok terdenikontinisasi memberikan perasaan euforia dan puas yang sama kuatnya dan mengurangi dorongan untuk merokok. Terlebih lagi, memblokir sensasi-sensasi asap rokok terhadap saluran pernapasan dengan terlebih dahulu menghisap gas bius lokal mengurangi kepuasan merokok. Rokok terdenikontinisasi bukanlah pengganti yang sepenuhnya mencukupi bagi rokok normal, sebab nikotin itu sendiri, bukan hanya komponen-komponen lain asap rokok, memberikan sumbangan penting bagi sensasi-sensasi yang dirasakan disaluran pernapasan. Bahkan, trimetafan, sejenis obat yang memblokir reseptor-reseptor nikotinik namun tidak melintasi perintang darah otak, menurunkan efek-efek sensoris merokok dan mengurangi kepuasan. Oleh karena trimetafan tidak mengganggu efek-efek nikotin sentral nikotin saja tidak mencukupi untuk mempertahankan kecanduan nikotin. Alih-alih, kombinasi suatu petunjuk langsung dari efek-efek sensoris komponen-komponen asap rokok terhadap saluran pernapasan dan suatu efek yang lebih tertunda, namun lebih bertahan lama terhadap otak menjadikan merokok sedemikian adiktif (Naqvi dan Bechara, 2005; Rose, 2006).

stimulus otak dalam (DBS) telah terbukti memiliki efek-efek terapeutik terhadap gejala-gejala penyakit parkinson, depresi, gangguan kecemasan, dan gangguan obsesif-kompulsif. sebuah tinjauan oleh Juigjes et al. (2011) melaporkan bahwa tujuh penelitian menggunakan hewan telah menyelidiki keefektifan stimulus terhadap NAC, nukleus subtalampus (STN), striatum dorsal, habenul, PFC medial, dan hipotalamus.

DBS melibatkan pembedahan otak yang berisiko menimbulkan komplikasi seperti perdarahan dan infeksi. dengan terapi metadon telah berhasil digunakan sebagai tambahan bagi penanganan kecanduan nikotin. terapi nikotin dan bukan pemberian plasebo merupakan penanganan bermanfaat untuk menghilangkan ketergantungan nikotin (Raupach dan Van Schayck, 2011). akan tetapi terapi nikotin paling efektif bila merupakan bagian program konseling

perokok yang menilai kenikmatan embusan rokok normal dan terdenikontinisasi Dalam tujuh detik (yaitu waktu yang lebih singkat daripada yang dibutuhkan nikotin untuk mencapai paru-paru, memasuki darah, dan mencapai otak). melaporkan bahwa mengembuskan rokok terdenikontinisasi memberikan perasaan euforia dan puas yang sama kuatnya dan mengurangi dorongan untuk merokok. Trimetafan, sejenis obat yang memblokir reseptor-reseptor nikotinik namun tidak melintasi perintang darah otak. menurunkan efek-efek sensoris merokok dan mengurangi kepuasan.

Rimonabant, sejenis obat yang memblokir reseptor CBI, efektif dalam membantu perokok menghentikan kebiasaan mereka (Henningfield et al., 2005). manfaat

signifikan dari obat itu adalah mengurangi kenaikan berat tubuh yang biasanya menyertai berhenti merokok dan kerap kali membuat perokok yang Mencoba berhenti menjadi Gentar. namun masalah dengan rimonabant adalah bahwa sejumlah uji klinis telah menemukan bahwa obat ini dapat menimbulkan kecemasan dan depresi yang memicu penarikan izinnya sebagai pengobatan anti obesitas.

Vareniklin, dikembangkan terutama untuk penanganan kecanduan nikotin.berperan sebagai agonis parsial bagi reseptor nikotinic, seperti buprenorfin bekerja sebagai agonis parsial bagian reseptor opiat u. efek-efek penanganan dengan vareniklin terhadap tingkat berhenti merokok terus menerus dari para perokok yang mendaftar untuk ikut serta dalam sebuah penelitian acak, buta-ganda, dengan plasebo sebagai kontrolnya (Nides et al., 2006).

Akamprosats, sejenis antagonis reseptor NMDA yang telah digunakan di Eropa untuk menangani gangguan kejang, diuji untuk mengetahui kemampuannya menghentikan kejang yang dipicu oleh ketagihan alkohol. obat ini memiliki manfaat tak terduga seperti pasien-pasien alkoholik yang menerima obat tersebut lebih kecil kecenderungannya mulai minum-minum lagi (Wickelgren, 1998).



C. Latihan

1. Jelaskan perbedaan bagaimana cara terjadinya penguatan negatif dan hukuman!
2. Sebutkan obat-obatan yang sering disalahgunakan oleh orang-orang!
3. Jelaskan penguatan positif dan penguatan negatif yang ditimbulkan dari penggunaan alkohol!

D. Kunci Jawaban

1. Agar penguatan negatif terjadi, respon itu haruslah mengakhiri (atau setidaknya mengurangi) stimulus tidak menyenangkan. Agar hukuman terjadi, respons itu haruslah menyebabkan stimulus tidak menyenangkan terjadi.
2. Orang-orang menyalahgunakan banyak sekali obat-obatan, antara lain alkohol, barbiturat, opiat, tembakau, amfetamin, kokain, kanabis, halusinogen semisal LSD, CP, dan zat-zat yang mudah menguap seperti lem atau bahkan bensin, eter, dan dioksida nitrat.
3. Alkohol menimbulkan penguatan positif maupun negatif. Penguatan positif mewujud sebagai euforia ringan. Penguatan negatif disebabkan oleh penghentian stimulus aversif. Penguatan negatif yang diberikan oleh efek ansiolitik alkohol barangkali tidak cukup untuk menjelaskan potensi adiktif obat tersebut.

Daftar Pustaka

- Carlson, Neil R. 2015. Fisiologi Perilaku Jilid 1 Edisi Kesebelas. Jakarta: Erlangga.
Pinel, John. P.J. 2009. Biopsikologi Edisi Ketujuh. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.