

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Permasalahan

Depresi sebagai gangguan *mood*, tersebar luas dalam populasi. Gangguan depresif diderita paling tidak 20 persen wanita dan 12 persen pria pada suatu masa dalam hidup mereka. *Lifetime incidencenya* mendekati 10 persen sedang *6-month prevalencenya* 4 persen pada wanita, 2 persen pada pria. Serta *Lifetime prevalence* depresi 5 – 9 persen pada wanita, 2 – 4 persen pada pria. Pada *Major Depression*, 40 persen sembuh tanpa kekambuhan, sedang 20 persen berlanjut kronis (Milligan, 1999^{ab}). Meski terdapat cara penanganan yang efektif, banyak orang dengan *mood disorder* menjadi cacat, dan angka bunuh diri (yang terjadi pada sekitar 15 persen gangguan depresif) tinggi baik pada penderita muda maupun (khususnya) pada penderita yang tua (Kaplan dan Sadock, 2000).

Gejala klinis fisiologis yang sering dijumpai pada penderita depresi meliputi: gangguan tidur (khususnya kurang tidur), perubahan nafsu makan dan berat badan (umumnya menurun), kehilangan tenaga (*fatigue*), agitasi atau retardasi psikomotor, libido menurun, menstruasi tidak teratur, palpitasi, konstipasi, dan nyeri kepala. Serta keluhan – keluhan fisik lain yang tidak spesifik. Di antara gejala – gejala tersebut, gangguan tidur dilaporkan sebagai keluhan yang paling sering dialami (D...).

Gangguan tidur—insomnia awal dan terminal, terbangun berulang kali (*multiple awakening*), hipersomnia—adalah gejala yang klasik dan sering ditemukan pada depresi, dan perasaan menurunnya kebutuhan tidur adalah gejala klasik dari mania (Kaplan dan Sadock, 2000). Dari studi epidemiologis ditemukan insomnia persisten sebagai salah satu faktor resiko berkembangnya depresi. Serta kecemasan (*anxiety*) adalah keadaan yang komorbid dengan gangguan tidur dan depresi (Roerig, 2001).

Pemberian antidepresan saja tidak selalu efektif mengatasi gangguan tidur yang menyertai depresi. Dan sebaliknya, pemberian sedative – hipnotik dengan efek tambahan ansiolitik saja, juga kurang efektif mengatasi depresinya sehingga produktivitas penderita dalam kesehariannya menurun drastis. Juga sering ditemukan pasien dengan latar belakang insomnia diperburuk oleh depresi yang baru didapat. Pada keadaan – keadaan tersebut, dokter sering memberi terapi antidepresan beserta sedatif – hipnotik (Roerig, 2001).

Penggunaan antidepresan memerlukan beberapa minggu (bahkan bulan) untuk memperoleh hasil yang diharapkan. Fluoxetine misalnya, memerlukan paling tidak satu minggu untuk mulai terlihatnya perbaikan depresi. Selama menunggu efek antidepresan mulai bekerja, tidak menutup kemungkinan dokter memberi obat lain misalnya benzodiazepin untuk mengatasi gangguan tidur dan kecemasan atau pasien sendiri yang meminta atau menggunakan sendiri di luar pengawasan dokter (Anonim

Dalam Buku *Avery's Drug Treatment, 1997* dinyatakan bahwa dalam penanganan depresi, selain pemberian satu seri antidepresan atau kombinasi antar antidepresan, pemberian antipsikotik boleh ditambahkan dan kadang – kadang benzodiazepin diberikan jika pasien sangat cemas. Bahkan tripel atau kombinasi yang lebih banyak lagi bisa diberikan (Lader, 1997).

Pemberian kombinasi antidepresan beserta sedatif – hipnotik tidak saja menambah biaya pengobatan tetapi membuka peluang terjadi interaksi antar keduanya yang dapat mempengaruhi efek yang dihasilkan.

Data dari *The Texas and California Medicare and Medicaid* yang dilaporkan American Psychiatric Association pada November 2000 menunjukkan bahwa peresepan bersama hipnotik atau ansiolitik signifikan lebih tinggi pada antidepresan golongan Inhibitor *Reuptake* Serotonin Selektif (SSRIs). Selain untuk mengurangi kecemasan dan aktifitas motorik berlebih, alasan utama para dokter adalah adanya efek siaga (*alerting effect*) pada penggunaan SSRIs yang berakibat gangguan tidur dan memperburuk insomnia. Benzodiazepin merupakan sedatif hipnotik yang paling sering dikombinasikan dengan SSRIs karena spektrumnya yang luas dan lebih terpilih untuk mengatasi ansietas maupun insomnia dibandingkan barbiturat.

Antidepresan golongan SSRIs bekerja dengan cara menstabilisasi level serotonin. Level serotonin yang rendah telah dihubungkan pada terjadinya depresi dan gangguan mood yang lain. Dengan efek besar yang telah diberikan oleh serotonin – specific reuptake inhibitors (SSRIs) – sebagai contohnya, fluoxetine (Prozac) – dalam menghambat daur ulang serotonin telah menjadi neurotransmitter amin biogenik

yang paling sering dihubungkan dengan depresi. Penurunan serotonin dapat mencetuskan depresi, dan beberapa pasien yang bunuh diri memiliki konsentrasi metabolit serotonin di dalam cairan serebrospinalis yang rendah dan konsentrasi tempat ambilan serotonin yang rendah di trombosit, seperti yang diukur oleh imipramin (Tofranil) yang berikatan dengan trombosit. Antidepresan aktif-serotonin sekarang ini bekerja terutama melalui penghambatan ambilan serotonin pada *presynaptic cleft* (Kaplan dan Sadock, 2000).

Serotonin juga dianggap merupakan bahan transmitter utama yang berkaitan dengan timbulnya keadaan tidur. Suatu kumpulan sel-sel saraf pada garis tengah (midline) batang otak (brain stem) yang disebut *Nuclei Raphe* diduga sebagai *The Sleep Inducing Center* yang beraksi pada Reticular Activating System (RAS, pusat yang mengatur kesadaran) (Guyton and Hall, 1997). Annica Dhalstrom dan Kzell Fuxe menemukan bahwa dibawah sinar ultraviolet, kumpulan sel-sel syaraf tersebut memancarkan fluoresensi yang menunjukkan bahwa sel – sel tersebut kaya akan substansi mirip hormon yaitu serotonin (Jouvet, 2001).

Fakta bahwa *raphe cells* terkenal kaya akan produksi serotonin menjadikan substansi serotonin ini dianggap mempunyai peranan penting dalam memproduksi onset tidur (Jouvet, 2001). Onset tidur menurun pada pemberian tryptophan, suatu asam amino yang dibutuhkan otak untuk sintesis serotonin. Penemuan ini mendukung anggapan bahwa serotonin mempunyai peranan dalam induksi tidur. Sigrid Veasey, M.D., 1999 bekerjasama dengan Universitas Pennsylvania, meneliti peranan serotonin (5-HT) sebagai neurotransmitter

mekanisme *Upper Airway Dilatory* juga menemukan bahwa baik Trazodone (agonis serotonin juga inhibitor *reuptake* serotonin yang lemah) dan L-tryptophan (yang meningkatkan produksi serotonin) terbukti meningkatkan kelancaran tidur.

Bila seekor binatang diberi obat yang menghambat pembentukan serotonin, maka binatang tersebut seringkali tidak dapat tidur selama beberapa hari berikutnya (Guyton and Hall, 1997). Peneliti lain menguji efek dari perusakan *raphe cells*, yang merupakan sumber yang menyuplai serotonin otak. Mereka menemukan bahwa bila 80 % sel-sel tersebut pada level medulla kucing (80 % merupakan jumlah kritis) dirusak, maka jumlah jam tidur kucing berkurang hingga lebih rendah dari 20 persen waktu tidur normalnya (normal kucing menggunakan 2/3 waktunya untuk tidur) (Jouvet, 2001).

Golongan obat – obat sedatif-hipnotik merupakan obat – obat yang khasiatnya digunakan dalam terapi terutama untuk menimbulkan sedasi (yang berhubungan dengan perbaikan ansietas) atau tidur. Penggunaan kliniknya sangat luas dan obat – obat hipnotik – sedatif termasuk di antara obat – obat yang paling banyak diresepkan di dunia (Trevor et al, 1998).

Pada dosis adekwat suatu obat sedatif-hipnotik dapat menimbulkan rasa mengantuk dan memperlama dan mempertahankan keadaan tidur yang sedapat mungkin menyerupai keadaan tidur yang alamiah. Efek sedasi dan hypnosis yang dihasilkan merupakan hasil lanjutan dari mekanisme kerjanya berupa depresi yang

Benzodiazepin adalah hipnotik-sedatif yang paling penting. Secara kualitatif benzodiazepin mempunyai efek yang hampir sama, namun secara kuantitatif spektrum farmakodinamik serta data farmakokinetiknya berbeda. Hal ini yang menyebabkan aplikasi terapi golongan ini sangat luas. *Diazepam* telah menjadi benzodiazepine yang paling banyak dipelajari berkaitan dengan penggunaannya yang sangat luas (Trevor, 1998; Lader, 1997; Wiria dan Handoko, 1995).

Ada dua aspek farmakodinamik benzodiazepine yang sangat berhubungan erat dengan klinisi. Pertama, *speed of onset* yang sangat penting terutama pada keadaan kecemasan akut (*acute anxiety*) dan insomnia. Penderita tentunya sangat mengharapkan penderitanya cepat berkurang; serta waktu yang dibutuhkan untuk onset tidur haruslah dikurangi untuk mencegah menumpuknya gelombang kecemasan bila penderita tetap terjaga. Beberapa benzodiazepine memasuki otak dengan sangat cepat, contohnya diazepam (Lader, 1997).

Mengingat peranan serotonin dalam proses tidur seperti yang diuraikan di atas, dan pengaruh SSRIs pada serotonin yang demikian itu, serta tingginya persepan bersama antidepresan golongan SSRIs dengan benzodiazepin maka penulis tertarik untuk mempelajari onset dan durasi efek tidur *diazepam* sebagai benzodiazepine yang banyak digunakan termasuk pada insomnia, pada individu yang menggunakan fluoxetine antidepresan SSRIs yang sampai saat ini masih sering

L2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahannya dapat dirumuskan sebagai berikut: Apakah ada pengaruh pemberian fluoksetin terhadap onset dan durasi efek hipnotik diazepam pada tikus putih?

L3. Kepentingan Permasalahan

Tahap awal studi farmakologik adalah lazim dilaksanakan dengan binatang percobaan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian fluoksetin sebagai antidepresan dengan mekanisme utama menghambat reuptake serotonin pada vesikel ujung syaraf presinaptik, terhadap onset dan durasi efek hipnotik diazepam, sehingga dapat memberikan sumbangan teori mengenai pengaruh serotonin terhadap mekanisme kerja sedatif-hipnotik dalam menimbulkan tidur.

Bagi tenaga medis, penelitian dapat bernilai praktis, sebagai bahan pertimbangan pemberian sedatif-hipnotik pada pasien yang juga menggunakan antidepresan yang bertitik tangkap kerja pada ambilan serotonin.

L4. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian fluoxetine terhadap onset dan durasi efek hipnotik diazepam pada tikus putih

I.5. Tinjauan Pustaka

Dalam tinjauan pustaka ini dibahas mengenai tidur, depresi, fluoxetine, diazepam, dan hubungan antara fluoxetine dan diazepam.

I.5.1. Tidur

Gangguan tidur terutama sekali berhubungan dengan psikiater dan profesi kesehatan mental lain karena keluhan ini sangat sering berkaitan dengan depresi, kecemasan, penyalahgunaan zat, *obsessive-compulsive disorders*, psikosis, stress akut dan kronik, dan banyak gangguan yang lain. *Neuroscience* dari regulasi tidur, sangatlah penting untuk memahami patofisiologi dari gangguan kejiwaan dan memahami mekanisme aksi obat psikoaktif. Pandangan baru dalam regulasi tidur dan keterjagaan terbit dari biologi molekuler, genetika (Gillin et al, 2000).

Hubungan antara tidur dan gangguan mood yang sangat mengundang minat / keingintahuan, sebagai contohnya, seseorang dapat mengalami kekurangan tidur setelah menggunakan obat yang sangat baik efek antidepresinya, tetapi justru terjadi rekurensi gejala depresi setelah tidurnya membaik (Gillin et al, 2000).

Tidur didefinisikan sebagai suatu keadaan bawah sadar di mana orang tersebut dapat dibangunkan dengan pemberian rangsang sensorik atau dengan rangsang lainnya (Guyton, 1997). Definisi ini bersifat sangat superfisial. Definisi ini belum menjelaskan kriteria proses yang terjadi di otak sebagai penanda tidur. Tidur dihasilkan oleh interaksi rumit beragam sistem neurotransmitter beserta pengaruh sistem regulasi tidur dengan mekanisme lain (e.g. regulasi temperatur, metabolisme dan

tekanan darah). Sehingga, observasi pada efek obat terhadap tidur maju pesat, tetapi interpretasi terhadap mekanisme kerjanya sangat sulit (SleepSyllabus.htm, 2001).

Terdapat berbagai tahap dalam tidur, dari tidur yang sangat ringan sampai tidur yang sangat dalam; para peneliti tidur juga membagi tidur menjadi dua tipe yang secara keseluruhan berbeda, yang memiliki kualitas yang berbeda pula (Guyton, 1997).

Umumnya mamalia memiliki dua fase utama tidur : *rapid eye movement (REM) sleep* dan *non-rapid eye movement (NREM) sleep*. Tidur REM kadang disebut juga *Dreaming* atau *D Sleep* karena berkaitan dengan mimpi, atau disebut juga *paradoxical sleep* karena pada tahap tidur ini elektroensefalogram EEG otak sangat aktif. Di lain hal, tidur NREM sesuai dengan konsep tradisional tidur yang mana tidur dianggap sebagai saat dimana terjadi penurunan aktivitas fisiologis dan psikologis; karenanya tidur NREM ini kadang disebut *orthodox sleep* atau *slow wave sleep* (tidur gelombang lambat) (SWS), *EEG synchronized sleep*, atau *S Sleep* (Gillin et al, 2000).

Setiap malamnya, sebagian besar masa tidur terdiri atas gelombang lambat yang bervariasi; tidur yang nyenyak/dalam, istirahat/ketenangan yang dialami seseorang pada jam-jam pertama tidur sesudah terjaga selama beberapa jam sebelumnya. Selama tidur, episode tidur REM timbul secara periodik, dan meliputi sekitar 25 persen dari seluruh masa tidur, dan pada orang dewasa muda normal terjadi setiap 90 menit. Tipe tidur ini tak begitu tenang, dan biasanya berhubungan dengan

Neuroanatomi dan neurofisiologi tidur dan terjaga masih belum dipahami sepenuhnya (Gillin, 2000). Secara neurofisiologis diduga penyebab tidur adalah proses penghambatan aktif. Hal ini terbukti dari suatu percobaan dengan cara melakukan pemotongan batang otak setinggi regio midpontil, dan berdasarkan perekaman listrik, ternyata otak tak pernah tertidur. Dengan kata lain, ada beberapa pusat yang terletak di bawah ketinggian midpontil pada batang otak, diperlukan untuk menyebabkan tidur dengan cara menghambat bagian – bagian otak lainnya (Guyton, 1997).

Perangsangan pada beberapa daerah spesifik otak dapat menimbulkan keadaan tidur dengan sifat-sifat yang mendekati keadaan tidur alami. Beberapa cara perangsangan ini adalah sebagai berikut (Guyton, 1997):

1. Daerah perangsangan yang paling mencolok dapat menimbulkan keadaan tidur alami adalah nuklei raphe yang terletak di separuh bagian bawah pons dan di medula. Daerah ini merupakan suatu lembaran tipis nuklei yang terletak pada garis tengah. Serat saraf dari nuklei ini menyebar secara luas di formasio retikularis dan juga ke atas menuju talamus, neokorteks, hipotalamus, dan sebagian besar daerah sistem limbik. Selain itu, serat-serat ini juga menyebar ke bawah menuju medulla spinalis, berakhir di radiks posterior di mana serat-serat ini dapat menghambat sinyal-sinyal nyeri yang masuk. Juga telah diketahui bahwa banyak ujung serat dari neuron raphe ini mensinapsikan

2. Juga, bila seekor binatang diberi obat yang menghambat pembentukan serotonin, maka binatang tersebut seringkali tidak dapat tidur selama beberapa hari berikutnya. Oleh karena itu, dianggap bahwa serotonin merupakan bahan transmiter utama yang berkaitan dengan timbulnya keadaan tidur.
3. Perangsangan beberapa area dalam nukleus traktus solitarius, yang merupakan regio sensorik medula dan pons yang dilewati oleh sinyal sensorik viseral yang memasuki otak melalui saraf-saraf vagus dan glossofaringeus, juga menimbulkan keadaan tidur. Bila nuklei raphe juga dirusak, keadaan ini tidak akan terjadi. Oleh karena itu, regio ini mungkin bekerja dengan cara merangsang nuklei raphe dan sistem serotonin.
4. Perangsangan beberapa regio di diensephalon juga dapat membantu menimbulkan keadaan tidur, daerah itu meliputi :
 - a. bagian rostral hipotalamus, terutama area suprakiasma, dan
 - b. adakalanya suatu area di nuklei difus pada talamus.

Saat ini persoalan utama yang berkaitan dengan serotonin mengenai teori tidur adalah : selama tidur, konsentrasi serotonin dalam darah lebih rendah dari pada waktu keadaan siaga, bahkan pada saat fase REM aktivitas serotonergik pada titik nol. Obat yang bekerja menghambat ambilan serotonin pada pada celah presynaptic terutama SSRIs menyebabkan fase REM memanjang (Guyton, 1997; Maps Forum, 2001).

Golongan obat – obat sedatif-hipnotik merupakan obat – obat yang khasiatnya digunakan dalam terapi terutama untuk menimbulkan sedasi (yang berhubungan dengan perilaku ansietas) atau tidur. Dengan menggunakan klonazepam sangat

obat hipnotik – sedatif termasuk di antara obat – obat yang paling banyak diresepkan di dunia (Trevor et al, 1998).

Pada dosis adekwat suatu obat sedatif-hipnotik dapat menimbulkan rasa mengantuk dan memperlama dan mempertahankan keadaan tidur yang sedapat mungkin menyerupai keadaan tidur yang alamiah. Efek sedasi dan hypnosis yang dihasilkan merupakan hasil lanjutan dari mekanisme kerjanya berupa depresi yang tergantung dosis terhadap Reticular Activating System (Trevor, 1998).

Tabel 1. Neurotransmitter dan Neuromodulator yang mungkin mengatur keadaan tidur-terjaga

Substansi	Kemungkinan Peranan dalam Regulasi Tidur - Keterjagaan
Serotonin	L-tryptophan (prekursor serotonin) punya efek hipnotik, meningkatkan delta sleep. Neurotransmitter pada saraf serotonergic dalam DRN <i>cease firing</i> selama REM dan mungkin menghambat neuron kolinergik pada LDT-PPT, gelombang PGO, dan tidur REM.
Norepinefrin	Neurotransmitter pada saraf noradrenergik pada LC <i>cease firing</i> selama tidur REM dan mungkin menghambat tidur REM. Kesadaran.
Asetilkolin	Neurotransmitter pada saraf kolinergik pada tegmentum dorsal menyusun tidur REM, dan bersama <i>basal forebrain</i> menghambat sinkronisasi EEG kortikal dengan cara mempengaruhi thalamus.
Dopamin	Memediasi <i>alerting effect</i> amfetamin dan kokain dan efek sedasi antipsikotik. <i>Sleepiness</i> pada <i>Narcolepsy</i> mungkin mungkin berkaitan dengan berkurangnya penurunan dopamin
Asam γ -aminobutirat	Hipnotik dan efek lain dari benzodiazepin mungkin dimediasi melalui

(GABA)	peningkatan GABA.
Adenosin	Terlihat mempromosi tidur. <i>Allerting Effect</i> kafein mungkin dimediasi oleh blokade reseptor adenosin.
Interleukin dan modulator imun lain	Interleukin mempromosi gelombang lambat pada hewan, dan modulator imun mungkin meningkat dalam plasma pada onset tidur kontrol normal. Pengukuran tidur NREM mungkin berkorelasi dengan aktivitas sel <i>Natural Killer</i> pada manusia.
Prostaglandin	PDG ₂ dan PGE ₂ berturut-turut meningkatkan tidur dan keterjagaan, pada hewan.
Faktor tidur endogen	Diduga hipnotoksin, termasuk substansi penginduksi delta-sleep – peptida (DSIP), uridine, argine vasotocin, muramyl peptida, dan lain-lain.

1.5.2. Depresi

Dasar umum untuk gangguan depresif berat tidak diketahui. Banyak usaha untuk mengenali suatu penyebab biologis atau psikososial untuk gangguan mood telah terhalangi oleh heterogenitas populasi pasien yang ditentukan oleh sistem diagnostik yang didasarkan secara klinis yang ada (Kaplan dan Sadock, 2000).

Faktor penyebab dapat secara buatan dibagi menjadi faktor biologis, faktor genetika, dan faktor psikososial. Perbedaan tersebut adalah buatan karena kemungkinan bahwa ketiga bidang tersebut berinteraksi di antara mereka sendiri. Di sini pembahasan akan dititikberatkan pada faktor biologis (Kaplan dan Sadock

Sejumlah besar penelitian telah melaporkan berbagai kelainan di dalam metabolit amin biogenik – seperti 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), homovanilic acid (HVA), dan 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) – di dalam darah, urin, dan cairan serebrospinalis pada pasien dengan gangguan mood. Data yang dilaporkan paling konsisten dengan hipotesis bahwa gangguan mood adalah berhubungan dengan disregulasi heterogen pada amin biogenik (Kaplan dan Sadock, 2000).

Dari amin biogenik, norepinefrin dan serotonin merupakan dua neurotransmitter yang paling berperan dalam patofisiologi gangguan mood. Pada model binatang, hampir semua terapi antidepresan somatik yang efektif yang telah diuji disertai dengan penurunan kepekaan reseptor pasca sinaptik adrenergik-beta dan 5-hydroxytryptamine tipe 2 (5-HT₂) setelah terapi jangka panjang, walaupun perubahan lain yang dihasilkan oleh terapi jangka panjang dengan obat tersebut juga telah dilaporkan. Respon temporal perubahan reseptor tersebut pada model binatang adalah berkorelasi dengan keterlambatan perbaikan klinis selama satu sampai tiga minggu yang biasanya ditemukan pada pasien. Di samping norepinefrin, serotonin, dan dopamin, bukti – bukti mengarahkan pada disregulasi asetil-kolin dalam gangguan mood (Kaplan dan Sadock, 2000).

SEROTONIN. Dengan efek besar yang telah diberikan oleh serotonin-specific reuptake inhibitors (SSRIs)- sebagai contohnya, fluoxetine (Prozac)- dalam pengobatan depresi, serotonin telah menjadi neurotransmitter amin biogenik yang paling sering dihubungkan dengan depresi. Diidentifikasinya sub tipe reseptor serotonin, multiple juga telah menunjukkan peningkatan dalam mono-

untuk mengembangkan terapi yang lebih spesifik untuk depresi (Kaplan dan Sadock, 2000).

Penurunan serotonin dapat mencetuskan depresi, dan beberapa pasien yang bunuh diri memiliki konsentrasi metabolit serotonin di dalam cairan serebrospinalis yang rendah dan konsentrasi tempat ambilan serotonin yang rendah di trombosit, seperti yang diukur oleh imipramin (Tofranil) yang berikatan dengan trombosit. Beberapa pasien depresi juga memiliki respon neuroendokrin yang abnormal – sebagai contohnya, hormon pertumbuhan, prolaktin, dan hormon adrenokortikotropik (ACTH) – terhadap provokasi dengan agen serotonergik. Walaupun antidepresan aktif – serotonin sekarang ini bekerja terutama melalui penghambatan ambilan serotonin, generasi antidepresan dimasa depan mungkin memiliki efek lain pada serotonin, termasuk antagonisme reseptor serotonin tipe 2 (5-HT₂) (sebagai contohnya nefazodone) dan agonisme reseptor serotonin tipe 1A (5-HT_{1A}) (sebagai contohnya, ipsapirone) (Kaplan dan Sadock, 2000).

Hal ini kemungkinan konsisten dengan penurunan reseptor serotonin setelah pemaparan jangka panjang dengan antidepresan yang menurunkan jumlah tempat ambilan kembali serotonin (dinilai dengan mengukur pengikatan H³-imipramine) dan suatu peningkatan konsentrasi serotonin telah ditemukan postmortem pada otak korban bunuh diri. Penurunan ikatan tritiated-imipramine pada trombosit darah dari

... .. telah ditemukan (Kaplan dan Sadock

NOREPINEFRIN. Korelasi yang dinyatakan oleh penelitian ilmiah di antara regulasi turun (*down-regulation*) reseptor adrenergik-beta dan respons antidepresan klinik kemungkinan merupakan bagian data yang paling memaksa yang menyatakan adanya peranan langsung sistem noradrenergik dalam depresi. Jenis bukti lain juga telah melibatkan reseptor adrenergik-alfa2 dalam depresi, karena aktivasi reseptor tersebut menyebabkan penurunan jumlah norepinefrin yang dilepaskan. Reseptor adrenergik-alfa2 juga berlokasi pada neuron serotonergik yang mengatur jumlah serotonin yang dilepaskan. Adanya noradrenergik yang harmonis, obat antidepresan yang efektif secara klinis – sebagai contohnya, desipramin (Norpramine)- mendukung lebih lanjut peranan norepinefrin di dalam patofisiologi sekurangnya gejala depresi (Kaplan dan Sadock, 2000).

DOPAMIN. Walaupun norepinefrin dan serotonin adalah amin biogenik yang paling sering dihubungkan dengan patofisiologi depresi, dopamin juga telah diperkirakan memiliki peranan dalam depresi. Data menyatakan bahwa aktivitas dopamin mungkin menurun pada depresi dan meningkat pada mania. Penemuan sub tipe baru reseptor dopamin dan meningkatnya pengertian tentang regulasi prasinaptik dan pascasinaptik fungsi dopamin telah semakin memperkaya penelitian tentang hubungan antara dopamin dan gangguan mood. Obat yang menurunkan konsentrasi dopamin – sebagai contohnya, reserpine (Serpasil) – dan penyakit yang menurunkan konsentrasi dopamin (sebagai contohnya, penyakit Parkinson) disertai dengan gejala depresif. Juga obat yang meningkatkan k

sebagai contohnya, tirasine, amphetamina dan bupropion

menurunkan gejala depresi. Dua teori terakhir tentang dopamin dan depresi adalah bahwa jalur dopamin mesolimbik mungkin mengalami disfungsi pada depresi dan bahwa reseptor dopamin tipe 1 (D1) mungkin hipoaktif pada depresi (Kaplan dan Sadock, 2000).

Faktor neurokimiawi lain. Walaupun data tidak memuaskan pada saat ini, neurotransmitter asam amino – khususnya gamma-aminobutyric acid (GABA) – dan peptida neuroaktif (khususnya vasopresin dan opiat endogen) juga telah dilibatkan dalam patofisiologi gangguan mood. Beberapa peneliti juga telah menyatakan bahwa sistem pembawa kedua (second messenger) – seperti adenylate cyclase, phosphatidylinositol, dan regulasi kalsium – mungkin juga memiliki relevansi penyebab (Kaplan dan Sadock, 2000).

Teori neurokimiawi pada etiologi depresi didapatkan melalui *pharmacological bridge*, dimana teori dibangun dari efek obat-obatan yang efektif menangani depresi maupun obat-obatan yang justru menyebabkan depresi (Burns, 1988). Adapun efek dari antidepresan yang digunakan saat ini secara garis besar sebagai berikut:

1. Trisiklik

Antidepresan generasi pertama ini menunjukkan berbagai derajat selektivitas pompa *reuptake* norepinefrin dan serotonin.

2. Heterosiklik

Golongan ini menghambat pompa *reuptake* dopamin pada SSP hewan.

Mulai basis utamanya melalui efek dopaminergik

3. Inhibitor Selektif *Reuptake* Serotonin

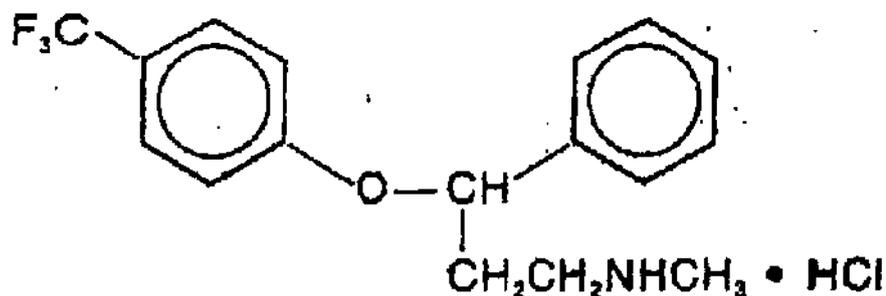
Golongan ini bertitik tangkap kerja pada *presynaptic cleft* dengan menghambat ambilan kembali serotonin pada tempat tersebut.

4. Penghambat MAO

MAO-A adalah oksidase amin yang mempengaruhi metabolisme norepinefrin, serotonin dan tiramin. MAO-B lebih selektif untuk dopamin.

15.3. Fluoxetine

Fluoxetine (Prozac®, $C_{17}H_{18}F_3NO - HCl$, (\pm) - N - methyl - 3 - phenyl - 3 - [(α,α,α - trifluoro - p - tolyl) - oxy] - propylamine hydrochloride) adalah antidepresan SSRIs yang pertama kali diluncurkan di pasar Amerika Serikat. Ditemukan pada awal 1970-an oleh *Lilly Research Laboratories* dan dilepas dalam penggunaan klinik pada tahun 1988. Sejak dilepas, fluoxetine telah menjadi antidepresan yang paling luas diresepkan di AS. Selektivitas dan potensi efek serotonergiknya membuat fluoxetine banyak diteliti untuk penanganan beberapa gangguan psikiatrik dan medik, selain gangguan depresif mayor sendiri. Gangguan itu termasuk *obsessive - compulsif disorder (OCD)*, bulimia nervosa, dan obesitas. Dari data yang sudah terkumpul saat ini dan diketahuinya peranan sistem serotonin dalam berbagai sindrom tingkah laku menjadikan fluoxetine langkah maju dalam farmakoterapi berbagai gangguan lainnya (Schatzberg, 2000).



Gambar 1. Struktur molekuler Fluoxetine

Kerja farmakologis utama fluoxetine adalah dengan selektif menghambat *uptake* serotonin ke dalam neuron presinaptik. Efek utama yang dihasilkan berupa elevasi mood yang membantu mengurangi perasaan tertekan. Fluoxetine dan metabolitnya norfluoxetine menghasilkan efek farmakologis yang sama kuat (Schatzberg, 2000).

Pemberian fluoxetine peroral diabsorpsi dengan baik oleh saluran cerna. Makanan hanya sedikit mempengaruhi absorpsinya sehingga bisa diberikan dengan atau tanpa makanan. Sekitar 95 persen fluoxetine terikat pada protein plasma dan terdistribusi luas di seluruh tubuh. Kadar puncak plasma fluoxetine dan norfluoxetine dilaporkan muncul antara 6 sampai 8 jam setelah pemberian tunggal. Waktu paruh fluoxetine 84 jam dan metabolitnya, norfluoxetine antara 77 sampai 235 jam. Artinya, waktu dari pemberian pertama hingga kadar puncak plasma dan waktu dari kadar plateau hingga level zero berlangsung lebih dari seminggu (Schatzberg, 2000).

Metabolisme fluoxetine cukup rumit. Pertama, karena ia membentuk metabolit (norfluoksetin) yang lebih panjang waktu paruhnya dari obat induk. Yang kedua, kinetika fluoxetine tidak linier, pemberian dosis yang lebih tinggi tidak diikuti

kenaikan konsentrasi plasma yang proporsional. Juga setelah pemberian jangka panjang, waktu paruh fluoxetine makin memanjang, kemungkinan disebabkan fluoxetine menghambat metabolisemenya sendiri. Kinetika non linier bisa juga dikaitkan dengan saturasi parsial dengan *first pass metabolisme* (Lader, 1997).

Fluoxetine dimetilasi dalam hepar membentuk norfluoxetine. Tidak ada metabolit aktif lain yang ditemukan. Interaksi dengan obat lain bisa muncul berkaitan dengan efeknya pada sistem mikrosomal hepar CYP2D6. Karena fluoxetine dimetabolisme dihepar, sirosis dan penyakit hepatic lain yang signifikan bisa berakibat prolongasi eliminasinya (Lader, 1997).

Kinetika dosis tunggal dilaporkan tidak memanjang pada pasien dengan penyakit renal yang mendapat dialisis jangka panjang, tapi tidak terdapat data untuk dosis yang diulang. Hal yang serupa, kinetika dosis tunggal tidak memanjang pada pasien tua, data pada penggunaan jangka panjang juga tidak menunjukkan perbedaan antara pasien tua dan muda (Lader, 1997).

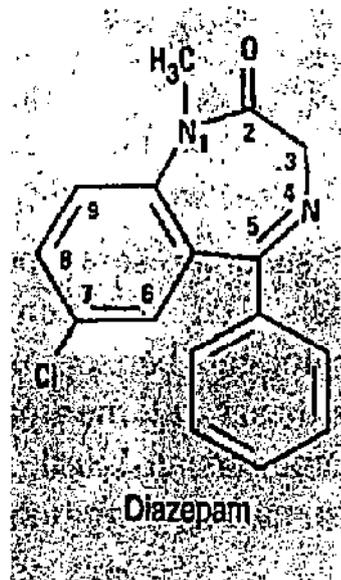
Toksisitas pada overdosis tidak berpengaruh besar, terutama dibandingkan dengan golongan trisiklik. Efek pada pencernaan yaitu nausea secara umum ringan dan transien dan tergantung dosis. Pemberian fluoxetine pada rat dilaporkan meningkatkan level kortisol. Pada manusia, pemberian jangka panjang tidak tampak meningkatkan level kortisol serum. Pada awal rilis fluoxetine, beberapa kasus hiponatremia dilaporkan dan diduga berkaitan dengan sekresi antidiuretik yang tidak tepat. Efek pada sistem syaraf pusat meliputi kecemasan, insomnia, mengantuk,

Fluoxetine mungkin berinteraksi dengan obat lain yang meningkatkan aktivitas serotonin pusat dan menghasilkan gejala over aktivitas serotonergik dari kejang myoklonik hingga sindrom serotonergik hyperpyreksik. Fluoxetine terlihat mempengaruhi degradasi benzodiazepine. Data telah dilaporkan dari diazepam (Vallium) dan alprazolam (Xanax). Signifikansi klinis dari kedua data tidak begitu jelas. Penelitian pada efek diazepam terhadap penampilan psikomotor tidak begitu bermakna maupun signifikan (Lader, 1997).

Pabrikan fluoxetine memperingatkan bahwa pada pasien yang juga menggunakan obat yang terikat kuat pada protein serum, pemberian fluoxetine akan bisa menggeser senyawa lain, berakibat meningkatnya level obat tidak terikat dan meningkatkan efek samping dari obat lain. Tapi, hanya sedikit data yang menunjukkan signifikansi fenomena itu (Schatzberg, 2000).

15.4. Diazepam

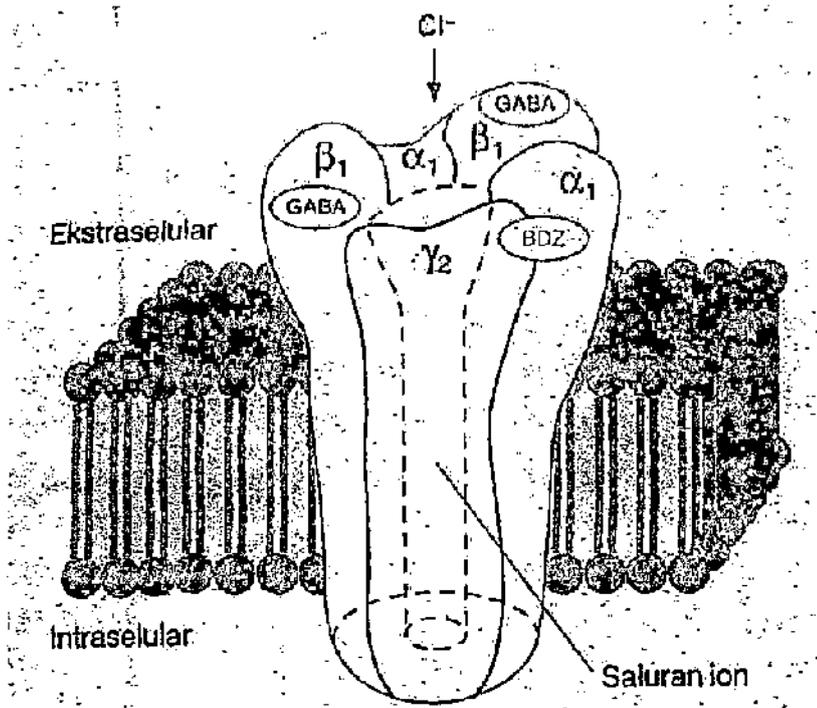
Secara kualitatif benzodiazepin mempunyai efek yang hampir sama, namun secara kuantitatif spektrum farmakodinamik serta data farmakokinetiknya berbeda. Hal ini yang menyebabkan aplikasi terapi golongan ini sangat luas. Benzodiazepin berefek hipnosis, sedasi, relaksasi otot, ansiolitik dan antikonvulsi dengan potensi yang berbeda. Diazepam merupakan benzodiazepine yang paling terkenal dan cukup efektif mengatasi insomnia (Wiria dan Handoko, 1995).



Gambar 2. Struktur Molekuler Diazepam

Riset terbaru menunjukkan kerja benzodiazepine sangat berhubungan erat pada sistem γ -aminobutirate (GABA), yang merepresentasikan 30 % dari sistem penghambat kortikal dan thalamic. Asam Gama – Amino butirat (GABA) adalah neurotransmitter penghambat utama pada SSP. Penelitian lebih jauh menunjukkan ikatan benzodiazepin dengan sistem tersebut meningkatkan aktivitas reseptor GABA, dimana benzodiazepin tidak menggantikan GABA, tetapi tampaknya meningkatkan efek GABA tanpa aktivasi reseptor GABA secara langsung atau saluran klorida yang berhubungan. Artinya, benzodiazepine tidak punya efek langsung pada aksi reseptor tanpa kehadiran GABA itu sendiri. Prinsip kerja GABA adalah membuka saluran klorida yang memungkinkan ion klorida untuk masuk. Benzodiazepin meningkatkan frekuensi dan jumlah pembukaan saluran klorida sehingga mengurangi eksitabilitas seluler. Benzodiazepine tampak meningkatkan efisiensi inhibisi sinaptik GABAergik (melalui membuka klorida reseptor) yang menyebabkan penurunan kegairahan

pencetusan neuron yang kritis dalam banyak regio otak (Ballenger, 2000; Trevor et al, 1998).

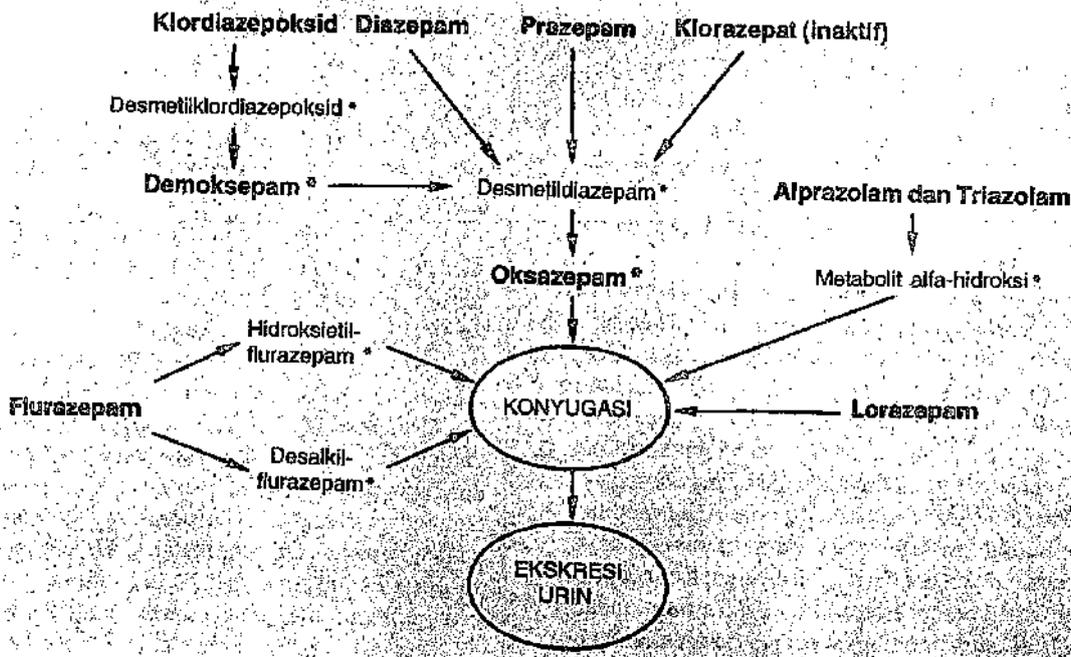


Gambar 3. Suatu model hipotesis reseptor GABA_A-saluran ion klorida makromolekuler kompleks (banyak yang lain dapat diusulkan). Suatu glikoprotein hetero-oligomer, kompleks yang mungkin mengandung lima atau lebih sub unit potensi membran. GABA dapat berinteraksi dengan subunit alfa atau beta yang mencetuskan terbukanya saluran klorida yang diakibatkan membran hiperpolarisasi. Pengikatan benzodiazepin pada subunit gama atau pada suatu area unit alfa yang dipengaruhi oleh unit gama mempermudah proses terbukanya saluran, tetapi tidak langsung memulai arus klorida (Di kutip dari Trevor & L.Way: Obat-obat hipnotik Sedatif. Katzung Farmakologi Dasar dan Klinik, Ed.VI 1998; 357)

Menggunakan teknik elektrofisiologi, benzodiazepine terlihat memiliki aksi potensiasi GABA pada beberapa bagian SSP. Bagian – bagian tersebut meliputi *spinal cord*, hipocampus, cerebellar dan korteks serebral. Pada semua tempat tersebut benzodiazepine meningkatkan penghambatan sehingga menurunkan aktivitas normal. Dengan demikian, obat-obat tersebut pada klinik berguna sebagai relaksasi otot, anxiolitik, hipnotik

Semua benzodiazepine pada dasarnya diabsorpsi lengkap, kecuali Clorazepate. Beberapa benzodiazepine yaitu prazepam dan flurazepam mencapai sirkulasi sistemik hanya dalam bentuk metabolit aktif. Metabolit utama diazepam, desmetildiazepam, aktif dan memiliki waktu paruh yang panjang dan tergantung umur. Waktu paruh rata-rata pria muda: 20 jam; pria manula: 90 jam. Namun karena adaptasi, efek ini tidak selalu sebanding dengan kenaikan kadarnya di dalam plasma (Wiria dan Handoko, 1995). Umumnya benzodiazepin dan metabolitnya terikat kuat pada protein plasma antara 70 % sampai 99 %. Konsentrasi obat bebas dalam cairan serebrospinal sama dengan konsentrasi obat bebas dalam plasma. Kompetisi dengan obat terikat protein yang lain mungkin muncul, tapi tak ada contoh klinis yang signifikan pernah dilaporkan. (Ballenger, 2000; Hobbs et al, 1996).

Metabolisme hati bertanggung jawab terhadap pembersihan atau eliminasi dari semua benzodiazepine. Pola dan kecepatan metabolisme tergantung dari masing – masing obat. Kebanyakan benzodiazepine mengalami fase oksidasi mikrosomal (reaksi fase I), termasuk N-dealkylasi dan hidroksilasi alifatik. Kemudian metabolitnya dikonyugasikan (reaksi fase II) oleh glukoroniltransferase menjadi bentuk glukoronida yang dieksresikan ke dalam urin. Bagaimanapun, kebanyakan metabolit fase I benzodiazepine adalah aktif dengan waktu paruh yang lebih lama dari



Gambar 4. Biotransformasi benzodiazepin (Tulisan tebal, obat yang tersedia untuk penggunaan klinik; *, metabolit aktif)
 (Di kutip dari Trevor & L.Way: Obat-obat hipnotik Sedatif. Katzung Farmakologi Dasar dan Klinik, Ed. VI 1998, 355)

Benzodiazepine dengan dosis hipnotik pada saat mencapai kadar plasma puncaknya dapat menimbulkan efek samping sebagai berikut: *light headedness*, *lassitude*, lambat bereaksi, inkoordinasi motorik, ataksia, gangguan fungsi mental dan psikomotor, gangguan koordinasi motorik, ataksia, gangguan fungsi mental dan psikomotor, gangguan koordinasi berpikir, bingung, disartria, amnesia anterograd, mulut kering dan rasa pahit (Wiria dan Handoko, 1995).

Selain efek sampingnya yang luas, secara umum benzodiazepin merupakan obat yang relatif aman. Bahkan dosis tinggi jarang menimbulkan kematian kecuali digunakan bersama-sama dengan depresan SSP yang lain misalnya alkohol (Wiria dan Handoko, 1995).

I.5.5. Hubungan antara Fluoxetine dan Diazepam

Pemberian fluoxetine peroral diabsorpsi baik oleh saluran cerna. Makanan hanya sedikit berpengaruh pada absorpsinya. Efek pada pencernaan yaitu nausea dan vomitus yang mungkin dapat mengurangi absorpsi obat lain (Grebb, 2000).

Fluoxetine biasanya diberikan pada pagi hari. Sedangkan diazepam sebagai hipnotik umumnya diberikan malam hari sebelum tidur. Sehingga efek nausea dan vomitus fluoxetine tidak mengganggu absorpsi diazepam.

Fluoxetine terikat kuat pada protein serum, pemberian fluoxetine akan bisa menggeser senyawa lain, berakibat meningkatnya level obat tidak terikat dan meningkatkan efek samping dari obat lain. Tapi hanya sedikit data yang menunjukkan signifikansi phenomenon itu (Schubert, 2000). Ber

metabolitnya terikat kuat pada protein plasma, kompetisi dengan obat terikat protein lain mungkin muncul, tapi tak ada contoh klinis signifikan yang pernah dilaporkan (Ballenger, 2000; Hobbs et al, 1996).

Kompetisi diazepam dan fluoxetine pada sistem mikrosomal hepar meningkatkan level diazepam. Beberapa SSRIs juga dilaporkan menghambat metabolisme benzodiazepine dan sangat meningkatkan efek benzodiazepine (Ballenger, 2000). Peningkatan efek benzodiazepine meningkatkan kemampuannya menekan SSP sehingga dapat memperpendek onset dan memperpanjang durasi kerjanya.

Kerja farmakologis utama fluoxetine adalah dengan selektif menghambat uptake serotonin ke dalam neuron presinaptik (Grebb, 2000). Penghambatan pada uptake serotonin meningkatkan level serotonin. Serotonin mempunyai peranan penting dalam memproduksi onset tidur (Jouvet, 2001). Sehingga fluoksetin dapat memperpendek onset hipnotik diazepam.

Selama tidur level serotonin menurun hingga 50 persen, bahkan pada fase REM aktivitas serotonergik pada titik nol. Obat yang bekerja menghambat ambilan serotonin pada pada celah presynaptic terutama SSRIs menyebabkan fase REM memanjang (Guyton, 1997; Maps Forum, 2001). Diazepam juga diketahui memperpanjang fase REM. Tidak ada literatur yang memastikan bagaimana pengaruh pemanjangan fase REM terhadap jumlah tidur.

Efek samping fluoxetine pada sistem saraf pusat meliputi kecemasan, insomnia, mual, sakit kepala, dehidrasi, mulut kering, konstipasi

tremor (Grebb, 2000). SSRIs juga diketahui memiliki efek siaga (alerting effect yang sangat signifikan). Efek sedasi yang ditimbulkan fluoxetine dapat memperkuat efek sedasi diazepam sehingga individu lebih cepat jatuh tertidur. Adanya efek siaga fluoxetine diasumsikan menurunkan nilai ambang bangun dan menaikkan kepekaan terhadap rangsangan pada sistem syaraf pusat. Efek ini mengurangi efek diazepam yang mempertahankan tidur dengan menaikkan nilai ambang bangun dan menurunkan kepekaan terhadap rangsangan. Sehingga berdasarkan asumsi ini pemberian fluoxetine dapat memperpendek durasi kerja diazepam. Fluoxetine dapat memperpanjang durasi kerja diazepam karena menghambat metabolisme diazepam, sebaliknya dapat memperpendek durasi hipnotik diazepam karena efek siaganya. Manakah yang berpengaruh lebih kuat antara diantara keduanya dapat dibuktikan melalui penelitian.

1.5. Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas dapat disusun hipotesis sebagai berikut:

1. Pemberian fluoxetine akan memendekkan onset efek hipnotik diazepam.
2. Pemberian fluoxetine memperpanjang durasi efek hipnotik diazepam.