**Laporan Farmakologi**

**Antidepresan, Antianxietas, Antikonvulsi, Sedatif & Hipnotik**

**Kelompok 7**

1. Ayu Sukmawati 10/299860/KG/8732
2. Normalita Sulistyanawati 10/299873/KG/8733
3. Sri Ratna Kurniawati 10/299878/KG/8734
4. Indah Purwasih 10/300681/KG/8739
5. Yana yulyana 10/300980/KG/8741

**Antidepresan**

* Obat yang bermanfaat untuk mencegah kondisi serious karena depresi berat. Depresi dan gangguan SSP yang lain seperti mania ( hipersensitivitas) ternyata sangat berkaitan dengan kadar NT terutama NE dan serotonin dalam otak. Kadar NE dan serotonin yang rendah menyebabkan depresi, sedangkan yang terlalu tinggi menyebabkan mania, Teori ini sering disebut teori mental depresi “monoamin”. Dengan demikian, obat-obat antidepresan adalah obat yang dapat mengingkatkan kadar NE dan serotonin di otak.
* Mekanisme kerja:

1. Serotonin specific reuptake (SSRIs) : bekerja lebih spesifik dari golongan obat yang lain. Menghambat pengambilan kembali serotonin yang telah disekresikan dalam sinap (gap antar neuron), sehingga kadarnya meningkat. Peningkatan kadar serotonin dalam sinap diyakini bermanfaat sebagai antidepresan.
2. Antidepresan Trisiklik atau Heterosiklik : Sangat banyak digunakan sebelum SSRIs ditemukan. Diperkirakan menghambat pengambilan kembali amin biogenic (endogen), seperti NE, serotonin, dan dopamine.
3. Monoamin Oxidase Inhibitors (MAOI) : Monoamin Oxidase adalah suatu enzim yang ditemukan pada hamper semua sel, terutama diujung saraf adrenergic. Fungsi utama enzim ini memetabolisme atau merusak NE dan serotonin untuk mengakhiri kerjanya dan supaya mudah diekskresikan.Dengan dihambatnya MAO, akan terjadi peningkatan kadar NE dan serotonin di sinap(tempat kerjanya),sehingga terjadi perangsangan SSP.Pengobatan memerlukan waktu 2-4 minggu untuk efek maksimal.

* Farmakokinetik:

1. Serotonin specific reuptake (SSRIs) : Fluoksetin diabsorbsi dengan baik dan konsentrasi puncak plasma diperoleh dalam 4-8 jam.Metabolit demetilasinya yang aktif yaitu norfluoksetin, mempunyai waktu paruh 7-9 hari dalam keadaan biasa.Obat asli mempunyai waktu paruh yang lebih pendek. Fluoksetin menghambat berbagai enzim metabolic obat,sehingga terjadi interaksi obat-obat dengan antidepresan dan dengan obat lain.Farmakokinetik sertralin dan paroksetin sama dengan trisiklik.
2. Antidepresan Trisiklik atau Heterosiklik : Karena banyak terikat pada protein dan kelarutan lipid yang relative tinggi,distribusi volume menjadi sangat besar. Dimetabolisasi melalui dua cara yaitu transformasi inti trisiklik dan perubahan pada rantai samping alifatik. Yang pertama berupa hidroksilasi dan konyugasi membentuk glukuronid; yang berikutnya sebagian besar demetilasi nitrogen. Monodemetilasi amin tersier menghasilkan metabolit aktif seperti desipramin dan nortriptilin.
3. *Monoamin Oxidase Inhibitors* (MAOI) : mudah diabsorbsi dari saluran cerna. Penghambat hidrazid (fenelzin dan isokarboksazid) diikat asetil dalam hati dan terdapat perbedaan eliminasi yang bergantung pada fenotip asetilasi perorangan.

* Indikasi : Depresi, Gangguan panic, Gangguan Obsesif Konvulsif, Enuresis, Nyeri Kronis, ngompol malam, sebagai analgetikum, bulimia nervosa (nafsu makan meningkat), terapi interval migrain.
* Kontraindikasi: Penyakit jantung koroner, Glaucoma, retensi urin, hipertensi prostat, gangguan fungsi hati, epilepsy.
* Efek samping:
  + Trisklik dan MAOI : antikolinergik (mulut kering, retensi urin, penglihatan kabur, konstipasi, sinus takikardi) dan antiadrenergik (perubahan EKG, hipotensi).
  + SSRI : nausea, sakit kepala,insomnia,gemetar,ansietas,astenia,ruam kulit,berkeringat, gejala pada saluran cerna.
  + MAOI : interaksi tiramin, sakit kepala,gangguan seksual,hiptensi postural.
  + Jika pemberian telah mencapai dosis toksik timbul *atropine toxic syndrome* dengan gejala eksitasi SSP, hiperpireksia, hipertensi, konvulsi, delirium, confusion dan disorientasi.

**Antianxietas/ anxiolitika/ minortranquilizer**

* Zat-zat yang menekan system saraf pusat dengan sifat *sedatif, hipnotis, anxiolitis, antikonvulsif dan relaksasi otot* yang digunakan pada gangguan kecemasan dan gangguan tidur*.* Obat yang digunakan golongan *benzodiazepine.*
* Mekanisme kerja:

Benzodiazepin bekerja pada reseptor GABA. Terdapat dua jenis reseptor GABA, yaitu GABAA dan GABAB. Reseptor GABAA (reseptor kanal ion klorida kompleks) terdiri atas lima subunit yaitu α1, α2, β1, β2 dan γ2. Benzodiazepin berikatan langsung pada sisi spesifik subunit γ2 sehingga pengikatan ini menyebabkan pembukaan kanal klorida, memungkinkan masuknya ion klorida ke dalam sel menyebabkan peningkatan potensial elektrik sepanjang membran sel dan menyebabkan sel sukar tereksitasi.

* Farmakokinetik
* Absorpsi

Benzodiazepin diabsorpsi secara sempurna kecuali klorazepat (klorazepat baru diabsorpsi sempurna setelah didekarboksilasi dalam cairan lambung menjadi N-desmetil diazepam (nordazepam).

* Distribusi

Benzodiazepin dan metabolitnya terikat pada protein plasma (albumin) dengan kekuatan berkisar dari 70% (alprazolam) hingga 99% (diazepam) bergantung dengan sifat lipofiliknya. Kadar pada CSF sama dengan kadar obat bebas dalam plasma. Vd (*volume of distribution*) benzodiazepin besar. Pada pemberian IV atau per oral, ambilan benzodiazepin ke otak dan organ dengan perfusi tinggi lainnya sangat cepat dibandingkan pada organ dengan perfusi rendah (seperti otot dan lemak). Benzodiazepin dapat melewati sawar uri dan disekresi ke dalam ASI.

* Metabolisme

Metabolisme benzodiazepin di hati melalui kelompok enzim CYP3A4 dan CYP2C19. Yang menghambat CYP3A4 a.l. eritromisin, klaritromisin, ritonavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon dan sari buah *grapefruit*. Benzodiazepin tertentu seperti oksazepam langsung dikonjugasi tanpa dimetabolisme sitokrom P. Secara garis besar, metabolisme benzodiazepin terbagi dalam tiga tahap: desalkilasi, hidroksilasi, dan konjugasi. Metabolisme di hati menghasilkan metabolit aktif yang memiliki waktu paruh lebih panjang dibanding *parent drug*. Misalnya diazepam (t1/220-80 jam) setelah dimetabolisme menjadi N-desmetil dengan waktu paruh eliminasi 200 jam.

* Golongan benzodizepin menurut lama kerjanya dibagi dalam 4 golongan:
* Senyawa yang bekerja sangat cepat
* Senyawa bekerja cepat, t1/2 kurang dari 6 jam: triazolam, zolpidem, zolpiklon
* Senyawa yang bekerja sedang, t1/2 antara 6-24 jam: estazolam, temazepam
* Senyawa yang bekerja dengan t1/2lebih dari 24 jam: flurazepam, diazepam, quazepam
* Ekskresi

Ekskresi metabolit benzodiazepin bersifat larut air melalui ginjal

* Indikasi:

Sebagai antiansietas benzodiazepin dapat digunakan untuk menimbulkan sedasi, menghilangkan cemas dan keadaan psikosomatis. Klordiazepoksid dapat diberikan secara oral atau suntikan diulan 2-4 jam dengan dosis 25-100 mg.hari dalam 2-4 pemberian. Dosis diazepam 2-20 mg/hari; pemberian suntikan diulang 3-4 jam. Klorazepat diberikan secara oral 30 mg/hari dalam dosis terbagi.

* Kontraindikasi:

Pasien dengan hipersensitivitas terhadap benzodiazepine, *glaucoma*, mistenia gravis, insufisiensi paru kronik, penyakit ginjal dan penyakit hati kronik.

* Efek samping

Obstruksi saluran nafas, hipotensi, depresi pernafasan, jantung berhenti dan mengantuk.

**Antikonvulsi/ Antiepileptika**

* Obat yang dapat menanggulangi serangan epilepsi karena sifat antikonvulsifnya, yaitu meredakan *konvulsi* (kejang klonus hebat).
* Mekanisme kerja:
  + Meningkatkan ambang serangan dengan cara menstabilkan membrane sel, contohnya: **asetozolamida** dan **felbamat**.
  + Mencegah timbulnya pelepasan muatan listrik abnormal pada susunan saraf pusat, contohnya: **fenobarbital** dan **klonazepam**.
  + Menghindari penjalaran hiperaktivitas (muatan listrik) pada neuron otak lainnya, contohnya: **klonazepam** dan **fenitoin**.
  + Memperkuat efek GABA (*gamma-aminobutiric acid*) zat-zat yang menghambat neurotranmisi rangsangan listrik di sinaps, contohnya: **valproat** dan **vigabatrin**.
  + Mengurangi neurotranmisi glutamate (glutamate merupakan salah satu neurotransmitter yang dapat menimbulkan serangan epilepsy, contohnya: **motrigin** dan **topiramat**.
* Farmakokinetik

Fenobarbital, konsentasi plasma terapeutik 10-40µg/ml, konsentrasi plasma maksimal setelah 6-18 jam, absorbsi >80% lambat setelah pemerian oral, ikatan protein plasma 50-60%, t½ ± 3-4 hari, eliminasi 10-30% tidak berubah.

* Indikasi: untuk serangan epilepsi (grandma, status epilepticus, petit mal, psikomotor).
* Kontraindikasi: gangguan fungsi hati berat, kehamilan karena memiliki efek teratogen pada jenis obat tertentu (fenitoin, asam valproat)
* Efeksamping:
  + Berat badan turun, rambut rontok, *hirsutisme*, kelainan psikis, darah dan hati.
  + Gangguan metabolisme vitamin D sehingga mengakibatkan penurunan kadar kalsium dan fosfat dalam darah.
  + Efek teratogen karena defisiensi asam folat.
* Penggunaan:
  + Tindakan utama diusahakan untuk meniadakan penyebab penyakit (tumor otak, hipoglikemia, *meningitis*, *encephalitis*) dan menjauhkan faktor pemicu (alcohol, stress, keletihan, demam, gejolakemosi).
  + Kemudian terapi dilanjutkan dengan **antiepileptika**.

**Sedative & Hipnotika**

* **Hipnotika**/ obat tidur adalah zat-zat yang dalam dosis terapi diperuntukan meningkatkan keinginan faali untuk tidur dan mempermudah atau menyebabkan tidur biasanya diberikan pada malam hari, sedangkan pada dosis yang lebih rendah dan diberikan pada siang hari disebut **sedative** (obat-obat pereda).
* Mekanisme kerja:

*Barbiturate* dan *benzodiazepine* pada dosis terapi bekerja dengan jalan pengikatan pada *reseptor benzodiazepine spesifik.* Efeknya adalah potensiasi penghambatn neurotransmisi oleh GABA.

* Farmakokinetik:

Pemberian per oral atau IV sangat efektif, Benzodianzepin metabolism di hati dengan enzim Sitoktom P450. Dan diekskesikan di ginjal dan lewat urin. Hipnotik harus ideal memiliki mula kerja cepat, namun mampu mempertahankan tidur sepanjang malam dan tidak berefek pada pagi hari.

* Indikasi
  + **Sedative**: menurunkan aktivitas, mengurangi ketegangan, menenangkan penggunanya.
  + **Hipnotika:** menimbullkan rasa kantuk (*drowsiness*), mempercepat tidur.
* Kontraindikasi: penderita gangguan hati & penyakit ginjal.
* Efek samping:
  + Depresi pernafasan
  + Tekanan darah menurun
  + Sembelit
  + “*hang over*” yaitu efek sisa pada keesokan harinya berupa mual, perasaan ringan di kepala, pikiran tidak tenang.
* Gejala abstinensi, menghebatnya keluhan semula (seperti insomnia & rasa takut), gemetar, pusing, berkeringat dll.
* REM-rebound, mempersingkat waktu tisur REM sehingga tidur menjadi gelisah dan tidak nyaman.
* Efek paradoksal, efek yang berlawanan dari yang diinginkan berupa *nightmare,halusinasi, agitasi* dan *agresi*.

**Penggunaan di Kedokteran Gigi**

* **Sedatif – Hipnotik agent**

**Barbiturates** merupakan sedative-hipnotik agent yang paling sering digunakan pada *pre-operative dental sedation*.**benzodiazepines** dan sebagian **diazepam** di kedokteran gigi telah digunakan untuk mengurangi ketegangan dan kecemasan saat preoperatif. Diazepam yang diberikan secara intravena memberikan relaksasi otot dan sedikit digunakan untuk amnesia selama prosedur perawatan gigi.

* **Antikonvulsi**

salah satu penggunaannya di kedokteran gigi ialah untuk menimbulkan rasa ngantuk meskipun sering berkembang efek toleransi dari antikonvulsan agents, rasa ngantuk masih timbul sebagai efek tersembunyi. Penggunaan pada gingiva hiperplasia dan sebagai CNS depression.

**Managemen epilepsy di kedokteran gigi:**

1. Riwayat serangan epilepsy secara detail: jenis serangan/*seizure*, lamanya onset, faktor penyebab & pemicu, pengobatan, kapan terakhir berkunjung ke *physician.*
2. Pasien yang mengkomsumsi antikonvulsi secara teratur dapat menerima *routine dental treatment.*
3. Tindakan preventif: pemberian antikonvulsi, melepaskan gigi tiruan, menggunakan ligated mouth prop,
4. Pemberian antikonvulsi: 0,5-2mg lorazepam diberikan secara sublingual atau 2-10mg diazepam secara IV.

* **Anti anxiety agent**
  + **Valium/diazepam**
  + **Serepax/oxezepam**
  + **Atarax & phenergen**

**Daftar Pustaka**

Scmitz, gery., Lepper,Hans.,Heidrich,Michael., 2003, *Farmakologi dan Toksikologi,*ed.3, hal.114-131, EGC, Jakarta.

Tjay, Tan Hoan, Rahardja, Kirana., 2005, *Obat- Obat Penting,* ed 5., Gramedia, Jakarta.

Katzung,G, 1997, *Basic and clinical pharmacology*, ed.6, EGC, Jakarta.

Priyanto, 2010, *Farmakologi Dasar untuk Mahasiswa Farmasi & Keperawatan,*ed.2, Leskonfi, Depok Jawa Barat.

Requa, B. S., 1982, *Applied Pharmacology for thr dental hygienist,* Mosby Company, Missoury.

Staf pengajar departemen farmakologi FK Universitas Sriwijaya, 2004, *Kumpulan Kuliah Farmako*, ed.2,hal.481, EGC, Jakarta.