

MODUL III

PSIKIATRI BIOLOGI



UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN JIWA
Jl. Lanto Dg. Pasewang No. 34 Makassar 90131, Telp. (0411) 0832231, Fax. (0411) 832231
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 11, Rumah Sakit Pendidikan UNHAS Lt. 5

MODUL III

MODUL PSIKIATRI BIOLOGI (Buku Acuan)

Penyusun: DR. Dr. Nurmiati Amir, SpKJ (K)

I. LATAR BELAKANG

Sejak dua dekade yang lalu terjadi perubahan paradigma yang signifikan dalam bidang psikiatri. Terdapat pergeseran bentuk pendekatan yaitu dari bentuk psikoanalisis atau psikodinamik ke arah biomedik dan neurobiologik. Begitu pula, dengan ditetapkannya “ Dekade Otak”, pada beberapa tahun yang lalu, terjadi peningkatan perkembangan ilmu psikiatri, khususnya di bidang psikiatri biologi.

Saat ini, beberapa alat pencitraan otak yang digunakan dalam penelitian psikiatri, dapat mengetahui beberapa penyebab dan mekanisme terjadinya gangguan jiwa. Alat-alat tersebut memberikan kesempatan kepada peneliti untuk dapat memvisualisasikan dan mengukur keadaan otak manusia hidup. Selain itu, sarana untuk penelitian genetika molekuler dan neurobiologi yang dapat memetakan genom dan mengidentifikasi dasar-dasar genetika pada berbagai gangguan jiwa tersedia di seluruh penjuru dunia. Penelitian tentang gangguan jiwa, saat ini, terjadi dalam era genom dan era neurosains. Sarana-sarana genetika molekuler, biologi molekuler, neurobiologi, dan pencitraan otak digunakan untuk mengetahui penyebab gangguan jiwa. Daerah-daerah otak dipetakan secara paralel dengan genom. Hasil-hasil penelitian yang menyatakan bahwa gangguan jiwa tertentu didasari oleh gangguan otak ternyata berperan pula dalam menurunkan stigma terhadap gangguan jiwa.

Kepedulian bahwa manusia harus dilihat secara komprehensif merupakan hal yang tidak dapat ditawar lagi. Dalam menghadapi manusia harus disadari bawa tidak ada dikotomi, misalnya antara jiwa dengan tubuh, medikamentosa dengan psikoterapi, dan *gene* dengan lingkungan.

Pemisahan antara jiwa dengan otak terletak hanya pada bahasa yang digunakan sehari-hari. Otak merujuk pada organ fisik sedangkan jiwa kepada konsep abstrak. Karena tidak dapat diraba, jiwa sering dianggap tidak “nyata”. Sebaliknya, karena dikategorikan hanya gangguan jiwa, otak sering dianggap tidak penting.

Tak ubahnya seperti penari dan tarinya, otak dan jiwa merupakan dua hal yang tidak dapat dipisahkan. Ia merupakan dua kata yang berbeda tetapi merujuk pada satu atau aktivitas yang sama. Dalam kehidupan manusia, tidak akan pernah ada yang satu tanpa yang lainnya. Jiwa merupakan hasil aktivitas yang terjadi di otak mulai tingkat molekuler, seluler, dan anatomi. Hanya dari otak muncul rasa senang, sedih, nyeri, takut, dan benci. Melalui otak, manusia berpikir, melihat, mendengar, dan lain-lain.

Dikotomi yang salah antara jiwa dengan otak menyebabkan kesalahan dalam mengerti manusia. Hal ini dapat menyebabkan pembagian penyakit atas fisik dan jiwa. Penyakit fisik diobati dengan baik sedangkan penyakit jiwa distigma. Sebenarnya, semua penyakit memiliki aspek biologi, psikologi, dan sosial, misalnya diabetes, kanker dan penyakit kardiovaskular.

Oleh karena itu, psikiatri biologi perlu dipelajari oleh seseorang yang akan berpraktik sebagai ahli di Bidang Kedokteran Jiwa.

II. REFERENSI

1. Kaplan & Sadock's: Comprehensive Textbook of Psychiatry , Sadock BJ, Sadock VA, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, Philadelphia
2. Hyman SE, Nestler EJ: The Molecular Foundation of Psychiatry, American Psychiatric Press, Inc, Washington, DC
3. Schatzberg AF, Nemeroff CB: Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington DC
4. Kalat JW: Biological Psychology. North Carolina State University, Thomson, Wadworth, Australia
5. Jurnal yang terkait dengan modul, misalnya *Biological Psychiatry* , *American Journal of Psychiatry*, dan *British Journal of Psychiatry*

III. TUJUAN PEMBELAJARAN

Tujuan Umum: Memberikan pemahaman mengenai dasar-dasar neurobiologi dan kaitan neurobiologi dengan gangguan jiwa

Tujuan Khusus : Memberikan pemahaman mengenai;

1. Sistem Saraf
2. Komunikasi pada Sinaps
3. Anatomi Sistem Saraf
4. Stres dengan Sistem Otonom
5. Stres dengan *Hypothalamic-pituitary- cortex adrenal-axis (HPA)*
6. Neurobiologi pada Skizofrenia
7. Neurobiologi pada Gangguan *Mood Bipolar*

IX.KOMPETENSI

Selesai modul diharapkan peserta mampu:

1. Menjelaskan tentang dasar-dasar neurobiologi
2. Menjelaskan tentang kaitan neurobiologi dengan gangguan jiwa

X. MATERI BAKU

Penjelasan singkat tentang psikiatri biologi

Definisi

Psikiatri biologi adalah suatu pendekatan di Bidang Psikiatri yang bertujuan untuk dapat mengerti gangguan jiwa dalam kaitannya dengan fungsi biologi sistem syaraf. Pendekatan ini bersifat interdisiplin yaitu meliputi ilmu-ilmu lain, misalnya neurosains, genetika, biokimia, fisiologi, dan psikofarmakologi. Ilmu-ilmu ini ikut membentuk teori tentang dasar biologi, psikopatologi, dan perilaku manusia.

Ada tumpang tindih antara psikiatri biologi dengan neurologi. Neurologi secara umum lebih fokus pada gangguan yang lebih nyata atau patologi sistem syaraf yang lebih terlihat, misalnya epilepsi, penyakit Parkinson, dan multipel sklerosis. Selain itu, ada pula tumpang tindihnya dengan neuropsikiatri yang secara khas berkaitan dengan gangguan perilaku akibat kelainan otak .

Psikiatri biologi merupakan pendekatan dalam usaha mengetahui fenomena secara biologi. Karena fokusnya terutama terhadap sistem syaraf, psikiatri biologi penting dalam pengembangan terapi obat untuk gangguan jiwa.

Dalam praktik sehari-hari, psikiater menggunakan obat dan psikoterapi. Terapi psikologi lebih sering dilakukan oleh psikolog klinis, psikoterapis, terapis okupasi dan pekerja kesehatan jiwa lainnya yang lebih ahli karena memang dilatih untuk pendekatan yang bersifat nonmedikamentosa.

Dasar psikiatri biologi

Psikiatri biologi merupakan salah satu cabang di Bidang Psikiatri yang fokus terhadap dasar biologi gangguan jiwa, misalnya gangguan *mood*, skizofrenia dan gangguan mental organik. Pengetahuan ini didapat melalui penelitian-penelitian, misalnya di bidang pencitraan otak, psikofarmakologi, dan neuroimunokimia. Pengertian tentang peran neurotransmitter pada obat-obat psikiatri sangat menggairahkan penelitian-penelitian di bidang psikiatri biologi. Peneliti di bidang psikiatri biologi meneliti semua dasar biologi, misalnya biokimia, genetika, fisiologi, neurologi, dan anatomi yang kemungkinan berkaitan dengan perilaku. Pada tingkat klinis, peneliti meneliti berbagai terapi, misalnya obat, diet, penghindaran kontaminasi dengan lingkungan, latihan fisik, dampak stres kehidupan, yang kemungkinan dapat menyebabkan perubahan biokimia. Psikiatri biologi memandang semuanya ini mungkin merupakan etiologi gangguan jiwa.

Sejarah Psikiatri Biologi

Awal abad XX

Mulanya Sigmund Freud mempercayai bahwa faktor biologi adalah penyebab gangguan jiwa. Freud dan asistennya, Ernst Wilhelm von Brücke, sangat percaya bahwa pikiran dan perilaku ditentukan semata-mata oleh faktor biologi. Ia sangat yakin bahwa obat-obat tertentu (terutama kokain) berfungsi sebagai antidepresan. Bertahun-tahun ia berusaha untuk mengalihkan

“kepribadian ke neurologi”. Akhirnya, ia menyerah dan mengembangkan teori psikoanalisis. Sigmund Freud mengembangkan psikoterapi yang berorientasi psikoanalisis. Penggunaan teknik ini, dalam mengobati gangguan jiwa, sampai tahun 1950-an, sangat populer.

Pertengahan abad XX

Pertengahan abad XX, merupakan sejarah penting psikiatri biologi karena pada akhir 1950-an ditemukan obat antipsikotika dan antidepresan pertama. Penggunaan klorpromazin sangat luas ketika itu. Iproniazid merupakan salah satu antidepresan dan disintesis pertama kali pada tahun 1957. Tahun 1959, dikembangkan imipramin yaitu antidepresan trisiklik. Penelitian tentang mekanisme kerja obat menandai era teori biologi moderen tentang gangguan jiwa. Teori katekolamin, kemudian diperluas menjadi monoamin (termasuk serotonin). Teori tersebut menyatakan bahwa gangguan jiwa disebabkan oleh ketidakseimbangan kimia otak.

Sekitar 100 tahun yang lalu, Harvey Cushing, seorang ahli bedah saraf, mencatat bahwa kelainan hipofisis sering menimbulkan gangguan jiwa. Ia menduga bahwa depresi dan ansietas disebabkan oleh gangguan hormon akibat kelainan hipofisis.

Berdasarkan observasi klinis terhadap obat antidepresan di atas, pada tahun 1965, diterbitkan makalah yang berjudul “Hipotesis katekolamin pada gangguan afektif”. Makalah tersebut membahas hipotesis ketidakseimbangan kimia pada gangguan jiwa, terutama pada depresi. Hal ini membentuk konsep dasar untuk psikiatri biologi di zaman moderen ini.

Akhir abad XX

Sejak ditemukannya fluoksetin, di tahun 1988, beberapa antidepresan yang bekerja sebagai selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) lainnya banyak dipasarkan. Efektivitasnya tidak begitu jauh berbeda dengan antidepresan terdahulu tetapi efek sampingnya lebih sedikit. Sebagian besar mempunyai mekanisme kerja yang hampir sama yaitu memodulasi neurotransmiter tunggal yaitu neurotransmiter serotonin di sinaps neuron. Antidepresan lainnya ada yang memodulasi beberapa neurotransmiter yang disebut dengan obat kerja ganda (*dual action drugs*). Secara klinis, obat-obat ini lebih efektif bila dibandingkan dengan obat yang memiliki aksi tunggal.

Meskipun hipotesis ketidakseimbangan kimia telah direvisi secara bermakna sejak tahun 1965, pengembangan obat-obat baru tetap menggunakan hipotesis tersebut sebagai landasan teorinya. Beberapa penelitian terbaru tetap fokus terhadap mekanisme biologik yang mendasari gangguan jiwa.

Teknik pencitraan otak merupakan pemeriksaan noninvasif terhadap fungsi neuron pada pasien dengan gangguan jiwa. Alat pencitraan otak tersebut dapat melihat adanya gangguan neurologi tertentu yang dikaitkan dengan gangguan jiwa. Bila penelitian-penelitian pada gangguan jiwa menyokong adanya penemuan biologi yang konsisten, diagnosis gangguan jiwa nantinya diharapkan dapat menggunakan alat ini.

Sumber data lainnya yang menunjukkan aspek biologi yang bermakna pada gangguan jiwa yaitu penelitian anak kembar. Anak kembar memiliki DNA yang sama. Beberapa peneliti menyatakan bahwa peran genetika dan lingkungan sangat penting dalam berkembangnya gangguan jiwa. Baik penelitian dengan pencitraan otak, maupun genetika dan neurokimia otak, membentuk dasar-dasar

psikiatri biologi. Selain itu, pendekatan yang menggunakan obat pada penatalaksanaan gangguan jiwa juga sangat berkaitan dengan psikiatri biologi.

Sistem Saraf

A. Neuron

Sebelum Anda membangun sebuah rumah, pertama-tama Anda harus memasang bata atau materi lainnya. Begitu pula, sebelum Anda menjawab pertanyaan tentang hubungan jiwa dengan otak atau penyebab gangguan perilaku, terlebih dahulu Anda harus mengetahui material yang membangun otak tersebut. Anda harus memahami material-material sistem saraf, misalnya sel neuron, glial, komponen-komponen lainnya, dan interaksinya.

Otak menerima, memroses, dan menginterpretasikan berbagai bentuk stimulus sensorik, mengontrol luaran (*output*) motorik, mencatat pengalaman dalam berbagai bentuk memori, melakukan tugas-tugas kognitif yang kompleks (misalnya, mengerti dan memproduksi bahasa), mengontrol *mood* dan tingkah laku, dan kesadaran. Semua fungsi otak ini dilakukan oleh neuron.

- a. **Neuron** adalah sel saraf yang bentuknya tidak teratur yang bekerja menerima informasi dan meneruskannya ke sel lain. Neuron berkomunikasi satu sama lain melalui jaringan kerja yang sangat kompleks.
- b. **Jumlah neuron** pada otak manusia dewasa yaitu sekitar 100 milyar sel.
- c. **Bentuk neuron**; terdapat sekitar sepuluh ribu jenis neuron yang berbeda struktur dan fungsinya. Jadi, bentuk neuron menentukan hubungannya dengan neuron lain dan juga menentukan caranya berkontribusi pada semua sistem saraf. Semakin panjang cabangnya semakin luas hubungannya dengan neuron lain. Dahulu dianggap bahwa neuron tidak pernah berubah bentuknya. Saat ini diyakini bahwa pengalaman-pengalaman baru dapat mengubah bentuk neuron.
- d. **Fungsi neuron** sangat ditentukan oleh bentuk neuron tersebut. Misalnya, dendrit sel Purkinje di serebelum mempunyai cabang sangat panjang. Sel ini mampu mengintegrasikan sejumlah besar informasi yang masuk. Neuron-neuron yang mempunyai dendrit dengan cabang yang panjang mampu menerima dan mengintegrasikan informasi dari berbagai sumber

Struktur utama neuron yaitu:

- a. **Nukleus**; merupakan struktur yang terdiri dari kromosom.
- b. **Membran**; merupakan lapisan luar sel yang disebut juga plasma membran yaitu suatu struktur yang membatasi bagian dalam sel dengan lingkungan luarnya. Ia terdiri dari dua lapis molekul lemak yang dapat mengontrol pertukaran materi dan memediasi interaksi lingkungan-sel. Zat kimia, misalnya air, oksigen, dan karbon dioksida dapat menyeberangi membran dengan bebas. Ion-ion, misalnya natrium (Na), kalium (K), kalsium (Ca), dan klorida (Cl) menyeberangi membran melalui kanal protein. Sebagian besar zat kimia tidak mampu menyeberangi membran.
- c. **Mitokondria**; merupakan struktur yang melakukan aktivitas metabolik dan memberikan energi yang dibutuhkan untuk semua aktivitas sel. Untuk berfungsinya, mitokondria membutuhkan energi dan oksigen.

- d. **Ribosom**; yaitu suatu tempat di dalam sel yang berfungsi mensintesis protein baru. Protein merupakan materi untuk membangun sel dan memfasilitasi berbagai reaksi kimia. Beberapa ribosom mengambang dengan bebas dalam sel dan yang lainnya melekat pada retikulum endoplasmik yaitu jaringan yang berbentuk tabung kecil berfungsi membawa protein yang baru disintesis ke lokasi lain. Perbedaan gambaran neuron adalah bentuknya

Anatomi neuron yaitu:

- a. **Soma** (badan sel) mengandung nukleus, ribosom, mitokondria, dan struktur lainnya yang biasanya ditemukan dalam sel. Dari soma keluar akson dan masuk dendrit. Sebagian besar metabolisme terjadi di dalam soma. Diameter soma berkisar antara 0,0005 mm-0,1 mm. Pada beberapa neuron, permukaan somanya ditutupi oleh sinaps-sinaps.
- b. **Dendrit**; kata dendrit berasal dari bahasa Yunani yang berarti "pohon yang bercabang-cabang". Neuron memberikan beberapa dendrit. Pada permukaan dendrit terdapat reseptor sinaps. Tugas dendrit adalah menerima informasi dari neuron lain. Tempat penerimaan informasi terletak di spina yaitu bagian yang menonjol dari dendrit tersebut. Dendrit memiliki spina yang variasinya sangat luas pada masing-masing neuron bahkan ia bervariasi dari waktu ke waktu. Semakin luas permukaan dendrit semakin banyak informasi yang dapat diterima. Beberapa dendrit memiliki cabang yang sangat banyak sehingga ia memiliki area permukaan yang sangat luas. Bentuk dendrit sangat dipengaruhi oleh keanekaragaman *input* yang diterima oleh dendrit tersebut. Dendrit cenderung pendek tetapi cabangnya sangat banyak. Beberapa dendrit dapat tumbuh dan semakin memanjang tetapi sebagiannya lagi ada yang mengalami retraksi atau bahkan hilang sama sekali.
- c. **Akson** merupakan serat halus dan biasanya lebih panjang daripada dendrit bahkan dapat sepanjang organisme tersebut. Akson yang keluar dari soma (akson hilok) jumlahnya sedikit biasanya hanya satu. Istilah akson berasal dari bahasa Yunani yang berarti aksis. Akson berfungsi mengirim informasi, membawa impuls ke neuron lainnya, kelenjar atau otot. Badannya ditutupi oleh selaput mielin. Akson mempunyai cabang-cabang, masing-masing cabang menggembung di ujungnya dan membentuk terminal presinaptik atau terminal akson yang membentuk kontak dengan sinaps. Ia melepaskan zat kimia yang menyeberangi celah sinaps untuk diteruskan ke neuron lainnya. Akson dapat pula bercabang-cabang yang biasanya keluar dari badan akson. Panjang akson bervariasi bahkan bisa beberapa meter, misalnya dari medula spinalis sampai ke ujung jari.

Istilah-istilah terkait neuron yaitu;

- a. **Aferen** yaitu neuron yang membawa informasi ke suatu struktur. Setiap neuron sensorik merupakan aferen yang menuju sistem saraf.
- b. **Eferen** yaitu membawa informasi dari struktur. Setiap neuron motorik merupakan eferen yang berasal dari sistem saraf. Dalam sistem saraf, neuron tertentu dapat merupakan eferen dari suatu struktur dan aferen dari struktur lainnya. Misalnya, akson yang merupakan eferen dari talamus dapat menjadi aferen ke korteks serebri.
- c. **Intrinsik** yaitu bila dendrit dan akson sel tersebut seluruhnya berada dalam struktur tunggal. Sel tersebut disebut neuron intrinsik dari struktur tersebut. Misalnya, neuron intrinsik talamus memiliki dendrit dan akson yang seluruhnya hanya berada dalam talamus. Jadi, ia berkomunikasi hanya dengan sel-sel yang ada di dalam talamus.

Beda antara neuron motorik dan neuron sensorik:

- a. **Neuron motorik;** neuron motorik yaitu neuron menerima rangsangan atau eksitasi dari neuron lain dan menyampaikan impuls dari somanya yang terdapat di medula spinalis ke sel otot dan sel kelenjar.
- b. **Neuron sensorik** adalah neuron yang terletak pada akhir neuron dan sangat sensitif terhadap rangsangan tertentu, misalnya informasi sentuhan yang berasal dari kulit.

Sawar otak:

- a. **Sawar otak;** beberapa obat yang dimakan atau virus tertentu tidak dapat memasuki otak karena adanya sawar otak.
- b. **Fungsi ;** kerja sawar otak bergantung pada sel endotel yang membentuk dinding kapilernya. Pada bagian tubuh lain, sel dipisahkan oleh celah yang cukup lebar untuk memberikan kesempatan molekul yang besar dapat lewat. Tidak begitu halnya dengan otak, sel endotelnya berikatan sangat kuat sehingga tidak bisa dilewati oleh sebagian besar molekul. Ada beberapa molekul yang dapat melewati sawar otak secara pasif yaitu oksigen, karbondioksida, dan molekul yang dapat larut dalam lemak, misalnya obat-obat psikiatri, zat-zat yang disalahgunakan (heroin, nikotin, dan kanabis). Heroin lebih kuat efeknya daripada morfin karena heroin lebih larut dalam lemak.
- c. **Mekanisme kerja;** untuk masuknya zat kimia ke dalam otak dibutuhkan transpoter aktif yaitu sejenis protein yang memberikan energi untuk memompakan zat tersebut dari dalam darah ke otak. Zat kimia yang ditransfer secara aktif ke dalam otak yaitu glukosa (sumber bahan bakar utama otak), asam amino (membangun protein), vitamin tertentu dan hormon. Otak juga memiliki sistem transporter aktif untuk membawa zat kimia tertentu dari dalam otak ke darah.

B. Glia

- a. **Glia** atau neuroglia merupakan komponen utama sistem saraf lainnya. Ia berasal dari bahasa Yunani yang berarti "glue" atau perekat. Jadi, glia seperti lem yaitu menjaga kesatuan neuron. Meskipun konsepnya sudah usang tetapi istilahnya tetap dipakai.
- b. **Jumlah glia** sepuluh kali jumlah neuron di otak tetapi ia menempati total ruangan yang hampir sama dengan neuron.
- c. **Ukuran glia** sekitar seper sepuluh ukuran neuron.
- d. **Fungsi glia**, memegang fungsi yang cukup penting. Ia tidak berperan pada proses informasi tetapi ia memberikan dukungan penting terhadap neuron.

Jenis glia

- a. **Astrosit**; yaitu sel yang berbentuk bintang. Astrosit terdapat pada terminal presinap pada beberapa akson. Ia berfungsi mengambil zat kimia yang dilepaskan oleh akson dan kemudian melepaskannya kembali ke akson. Dengan demikian, astrosit membantu menyinkronkan akson sehingga ia mampu mengirim pesan dalam bentuk gelombang-gelombang. Ia tidak mentransmisikan informasi yang jaraknya jauh seperti yang dilakukan sel neuron. Astrosit berfungsi membentuk sawar otak, membuang neurotransmitter tertentu dari celah sinaps, mengatur konsentrasi kalium ekstraselular, membuat kontak yang erat dengan neuron dan pembuluh darah, memberi nutrisi sel, dan juga berfungsi membuang materi-materi yang tidak berguna, misalnya sisa akibat kematian sel.
- b. **Mikroglia**; sel yang sangat kecil yang juga berfungsi membuang materi-materi yang tidak berguna, misalnya virus, jamur, dan mikroorganisme lainnya. Ia berfungsi seperti sistem imun.
- c. **Oligodendrosit**; terdapat di otak dan medula spinalis
- d. **Sel Schwann**; merupakan sel glia yang terdapat di perifer yang berfungsi membuat selubung mielin yang mengelilingi dan menyekat akson
- e. **Glia radial**; merupakan jenis astrosit yang berfungsi menuntun migrasi neuron, pertumbuhan akson dan dendritnya selama perkembangan neuron

C. Impuls saraf*Impuls saraf:*

Akson menyampaikan informasi mulai dari reseptor ujung jari sampai ke medula spinalis dan otak. Karena akson menggunakan konduksi listrik, ia dapat mentransfer informasi dengan kecepatan yang hampir sama dengan kecepatan cahaya. Tubuh manusia terbuat dari komponen karbon, bukan dari kawat tembaga, maka kekuatan impuls akan menghilang dengan cepat dalam perjalanannya. Untuk mengatasi hal ini, akson selalu memperbaharui impuls pada setiap titik sepanjang perjalanannya. Oleh karena itu, akson menyampaikan stimulus, mulai dari awal sampai akhir, tanpa adanya pengurangan kekuatan. Selain itu, akson dapat mentransmisikan impuls berulang kali. Rata-rata kecepatan akson mentransmisikan impuls adalah 10-100 m/detik. Bila dibandingkan dengan sentuhan di ujung jari,

sentuhan di bahu lebih cepat mencapai otak. Bila bahu dan ujung jari disentuh secara bersamaan, seseorang akan sulit membedakan yang mana yang mendapat sentuhan lebih dahulu. Untuk dapat membedakan stimulus yang datang pertama dengan yang datang berikutnya serta untuk mendapatkan ketepatan 80% dalam mengenal stimulus yang datang pertama, jarak sentuhan harus lebih dari 70 mdetik, Otak manusia tidak dibuat untuk mencatat perbedaan kecil yang berkaitan dengan waktu sampainya stimulus. Manusia hampir tidak perlu untuk mengenali sentuhan pada tubuhnya yang datang duluan atau belakangan atau sentuhan yang datangnya sedikit berbeda. Tidak begitu halnya dengan penglihatan, otak perlu mengetahui perbedaan yang sekecil apa pun tentang waktu datangnya stimulus. Otak harus dapat membedakan antara stimulus yang datang pertama dengan yang berikutnya. Ada bagian retina yang lebih dekat ke otak dan ada pula yang agak jauh. Agar kemampuan mendeteksi gerakan tetap akurat, sistem visual mempunyai mekanisme kompensasi. Bila mekanisme kompensasi ini tidak ada, cahaya simultan yang sampai pada dua titik di retina akan mencapai otak pada waktu yang berbeda dan akan ditangkap sebagai cahaya yang bergerak dari satu titik ke titik lainnya. Untuk mencegah hal ini, akson dari bagian tubuh yang jaraknya lebih jauh akan mentransmisikan impulsnya lebih cepat bila dibandingkan dengan akson yang jaraknya lebih dekat.

Potensial Diam:

Semua permukaan neuron ditutupi oleh membran yang tebalnya 8 nm ($<0,00001$ mm) terdiri dari dua lapis posfolipid (sebelah luar dan sebelah dalam). Posfolipid terdiri dari rantai asam lemak dan posfat. Di antara posfolipid tersebut melekat molekul protein yang berbentuk silinder. Komposisi ini menyebabkan struktur membran mempunyai kombinasi yang baik yaitu fleksibel, kuat dan mampu memperlambat/menahan aliran zat kimia dari dalam dan luar sel neuron. Bila tidak ada gangguan di luar sel, membran neuron selalu mempertahankan polarisasi listrik yaitu suatu perbedaan antara muatan listrik di dalam dengan di luar sel. Bila dibandingkan dengan di luar, potensi listrik di dalam membran sedikit lebih negatif. Perbedaan voltasi pada neuron yang diam (*resting neuron*) ini disebut potensial diam (*resting potential*).

Potensial diam berguna untuk menyelaraskan energi pompa natrium-kalium. Keselarasan ini berguna untuk merespons stimulus dengan cepat. Eksitasi neuron membuka kanal sehingga natrium masuk ke dalam sel. Karena membran melakukan tugasnya dengan mempertahankan kekuatan konsentrasi untuk natrium, sel disiapkan untuk berespons dengan kuat dan cepat.

Potensial diam tetap stabil sampai neuron tersebut dirangsang. Rangsangan neuron terjadi di sinaps. Dalam laboratorium dapat dilakukan rangsangan terhadap neuron dengan memasukkan elektroda ke dalam neuron tersebut. Kita dapat mengukur potensial neuron dengan mikroelektroda. Ketika membran akson dalam keadaan diam, terjadi potensial negatif di dalam akson. Bila sekarang digunakan muatan negatif, kita dapat lebih meningkatkannya muatan negatif di dalam neuron. Keadaan ini disebut hiperpolarisasi atau meningkatnya polarisasi. Bila rangsangan buatan ini segera dihentikan, muatan kembali ke tingkat diam awalnya.

Kanal ion pada membran neuron:

Membran bersifat permialabel selektif yaitu beberapa zat kimia dapat lewat secara bebas. Ion-ion atau molekul-molekul besar sama sekali tidak bisa melewati membran. Oksigen, karbondioksida, urea, dan air dapat menyeberangi kanal membran (selalu terbuka) dalam dua arah (bolak-balik). Ion-ion penting lainnya, misalnya kalium, natrium, kalsium, klorida menyeberangi kanal yang kadang-kadang terbuka dan kadang-kadang tertutup. Rangsangan tertentu dapat membuka kanal natrium. Bila membran dalam keadaan diam (*rest*), kanal natrium hampir-hampir tertutup (tetapi tidak tertutup sama

sekali) sehingga kalium mengalir dengan sangat pelan. Konsentrasi ion natrium di luar membran 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan di dalam membran. Hal ini terjadi karena pompa natrium-kalium, suatu kompleks protein, secara bolak-balik membawa tiga ion natrium ke luar sel sedangkan ke dalam sel hanya dua natrium. Pompa natrium-kalium merupakan transporter aktif yang membutuhkan energi. Beberapa racun dapat menghambat proses ini sehingga mengganggu aliran darah. Pompa natrium-kalium efektif karena membran permembialitasnya selektif yaitu mencegah ion natrium yang telah dipompakan ke luar sel masuk kembali ke dalam sel. Dengan kata lain, natrium yang sudah dipompakan ke luar sel akan tetap di luar. Beberapa ion kalium yang telah dipompakan ke dalam sel dapat ke luar, membawa muatan positif. Bocoran ini meningkatkan tenaga listrik.

Ketika neuron istirahat, ada dua kekuatan yang bekerja pada pada natrium, keduanya cenderung mendorong natrium ke dalam sel:

1. Kekuatan pertama adalah tenaga listrik. Natrium adalah ion bermuatan positif dan di dalam sel bermuatan negatif. Tenaga listrik cenderung menarik natrium ke dalam sel.
2. Kekuatan kedua adalah kepekatan konsentarsi yang menentukan perbedaan pendistribusian ion menyeberangi membran. Natrium lebih banyak di luar daripada di dalam. Sesuai dengan hukum probabilitas, natrium akan cenderung masuk ke dalam sel daripada keluar dari sel. Bayangkan dua ruangan yang dihubungkan dengan pintu penghubung. Ada 100 kucing di ruangan A, dan 10 di ruangan B. Kucing akan lebih senang pindah dari ruangan A ke B, bukan sebaliknya. Prinsip ini juga berlaku pada perpindahan natrium ini. Karena baik tenaga listrik maupun kepekatan konsentrasi cenderung mendorong natrium ke dalam sel, natrium pasti akan pindah dengan cepat bila ada kesempatan. Walaupun demikian, kanal natrium tertutup ketika neuron dalam keadaan diam, hampir tidak ada natrium yang berpindah kecuali natrium yang didorong ke luar sel oleh pompa natrium-kalium.

Kalium bermuatan positif dan di dalam sel bermuatan negatif. Oleh karena itu tenaga listrik cenderung menarik kalium ke dalam sel. Walaupun demikian, konsentrasi kalium lebih tinggi di dalam daripada di luar sehingga kepekatan konsentrasi cenderung mendorongnya ke luar. Bila gerbang kalium terbuka lebar, kalium cenderung bergerak ke luar sel tetapi tidak cepat. Oleh karena itu, tenaga listrik dan kepekatan konsentrasi, untuk kalium, hampir selalu seimbang (tetapi tidak dalam keadaan sama sekali seimbang karena pompa natrium-kalium tetap menarik kalium ke dalam).

Kalium bermuatan positif dan di dalam sel bermuatan negatif. Oleh karena itu tenaga listrik cenderung menarik kalium ke dalam sel. Walaupun demikian, konsentrasi kalium lebih tinggi di dalam daripada di luar sehingga kepekatan konsentrasi cenderung mendorongnya ke luar. Bila gerbang kalium terbuka lebar, kalium cenderung bergerak ke luar sel tetapi tidak cepat. Oleh karena itu, tenaga listrik dan kepekatan konsentrasi, untuk kalium, hampir selalu seimbang (tetapi tidak dalam keadaan sama sekali seimbang karena pompa natrium-kalium tetap menarik kalium ke dalam).

Polarisasi, hiperpolarisasi, dan depolarisasi:

Pompa ion pada membran neuron menggunakan tenaganya untuk tetap mempertahankan keadaan dalam sel selalu bermuatan negatif. Membran neuron seperti ini disebut dalam keadaan polarisasi. Derajat polarisasi pada neuron yang dalam keadaan diam ini disebut potensial diam. Bila

ada stimulasi, ion bermuatan positif (kation) masuk ke dalam sel sehingga muatan negatif di dalam sel relatif berkurang bila dibandingkan dengan di luar sel. Keadaan ini disebut depolarisasi. Dengan menguatnya depolarisasi, potensial meningkat menjadi lebih tinggi, tetapi setelah rangsangan dihentikan ia kembali ke tingkat diam atau polarisasi. Neurotransmitter yang menyebabkan depolarisasi yaitu yang bersifat eksitatori karena ia membawa neuron mencapai ambang terjadinya *firing* (penembakan) aksi potensial. Neurotransmitter yang bersifat inhibitori menyebabkan hiperpolarisasi membran. Hiperpolarisasi terjadi karena masuknya anion sehingga muatan di dalam neuron lebih negatif bila dibandingkan dengan di luar. Setiap stimulasi yang melebihi ambang tertentu (ambang eksitasi), dapat menyebabkan depolarisasi membran yang bersifat mendadak dan masif. Akibatnya, membran tiba-tiba membuka kanal natriumnya dan ion-ion melewati membran dengan cepat dan masif dan penembakan aksi potensial yang terjadi sangat kuat.

Aksi potensial:

Tenaga listrik dan kepekatan konsentrasi cenderung mendorong ion natrium masuk ke dalam sel. Karena ion natrium dapat masuk dengan bebas ke dalam sel, ia dapat masuk dengan sangat cepat. Dalam keadaan biasa, membran sangat impermiabel terhadap natrium tetapi selama aksi potensial, permeabilitasnya meningkat dengan tajam.

Protein membran yang mengontrol masuknya natrium adalah kanal yang diaktivasi oleh *voltage* (voltasi). Permeabilitas kanal membran bergantung pada perbedaan voltasi di dalam dengan di luar. Pada keadaan potensial diam, kanal-kanal tertutup. Ketika membran mengalami sedikit depolarisasi, kanal natrium mulai membuka dan natrium masuk lebih bebas ke dalam sel. Bila depolarisasi di bawah ambang, natrium yang melewati membran lebih sedikit daripada biasanya. Bila potensial mencapai ambang, kanal natrium terbuka lebar. Ion natrium masuk dengan sangat cepat sampai potensial listrik melewati membran melebihi titik nol hingga polaritas terbalik (*reversed polarity*).

Bila dibandingkan dengan jumlah total ion natrium di dalam dan di sekitar akson, hanya sebagian kecil natrium yang melewati membran selama proses aksi potensial. Bahkan, pada puncak aksi potensial, konsentrasi ion natrium tetap lebih tinggi di luar daripada di dalam neuron. Aksi potensial meningkatkan konsentrasi natrium di dalam neuron tidak lebih dari 1%. Karena menetapnya kepekatan konsentrasi, ion natrium masih cenderung mengalami difusi ke dalam sel. Pada puncak aksi potensial, gerbang natrium menutup sangat rapat dan tidak dapat dibuka lagi meskipun dengan stimulasi yang kuat sekali. Keadaan ini berlangsung beberapa milidetik.

Setelah aksi potensial berlangsung, kanal kalium terbuka dan ion kalium mengalir kembali ke luar akson sambil membawa muatan positif. Kalium meninggalkan akson dengan mudah karena konsentrasi di dalam lebih tinggi daripada di luar. Selain itu, sel bagian dalam tidak lagi mengandung muatan negatif. Karena kanal kalium terbuka sangat lebar, cukup banyak ion kalium meninggalkan sel untuk meningkatkan potensial sedikit di atas kadar potensial diam yang normal.

Pada akhir proses, membran kembali ke potensial diam, dan segala sesuatu kembali ke kondisi normal, kecuali bagian dalam neuron yang memiliki sedikit lebih banyak ion natrium dan lebih sedikit kalium daripada sebelumnya. Pompa natrium-kalium ikut memperbaiki distribusi ion supaya kembali ke keadaan semula tetapi proses ini membutuhkan waktu. Bila aksi potensial terjadi terlalu sering, pompa tidak dapat melakukan tugas ini sehingga natrium terakumulasi pada akson. Natrium yang berlebihan ini berefek toksik dan bahkan dapat menimbulkan kematian sel. Stimulasi yang berlebihan terjadi hanya di bawah kondisi abnormal, misalnya pada penggunaan zat tertentu. Agar neuron berfungsi normal, natrium dan kalium harus menyeberangi membran pada saat dan jumlah yang tepat.

Bila kanal kalium terbuka lebar, segera neuron mengalami eksitasi dengan membukanya kanal natrium. Kalium keluar dari sel secepat masuknya ion natrium untuk mencegah aksi potensial berlebihan. Bila kanal natrium terus-menerus terbuka dan kanal kalium selalu tertutup, terjadi pemanjangan depolarisasi membran dan ini tidak efektif untuk mengantarkan informasi.

Hukum all-or-none:

Aksi potensial terjadi di akson dan ini bergantung pada kenyataan bahwa akson memiliki kanal natrium bergantung voltasi. Ketika voltasi mencapai ambang depolarisasi, kanal natrium terbuka lebar dan natrium masuk dengan cepat dan natrium yang masuk tersebut menyebabkan terjadinya depolarisasi membran. Dendrit dan badan sel dapat terdepolarisasi tetapi ia tidak memiliki kanal natrium bergantung voltasi, sehingga kemampuannya membuka kanal hanya sedikit, dan natrium yang masuk juga sedikit. Oleh karena itu, dendrit dan badan sel tidak menyebabkan aksi potensial.

Dalam akson tertentu, semua aksi potensial, dalam kondisi normal, amplitudo (intensitas) dan velositasnya adalah sama. Inilah yang disebut dengan hukum *all-or-none*. Amplitudo dan velositas aksi potensial tidak bergantung pada intensitas stimulus yang memulainya. Sebagai analognya, yaitu ketika seseorang mendirus toilet, ia harus menekan sampai kekuatan tertentu (ambang), tekanan yang lebih keras tidak akan menjadikan dirusan toilet lebih cepat atau berlebihan

Komunikasi pada Sinaps

Konsep Sinaps

Istilah dan jenis sinaps:

Sinaps; pada akhir tahun 1800-an, Ramon y Cajal menyatakan bahwa antara satu neuron dengan neuron lainnya dipisahkan oleh sebuah celah. Informasi ditransfer melalui celah tersebut. Kemudian, tahun 1906, Charles Scott Sherrington, kembali menyatakan bahwa komunikasi terjadi di celah antara dua neuron yang dinamakannya sinaps. Komunikasi neuron dengan neuron lainnya adalah melalui sinaps. Neuron yang menyampaikan transmisi sinaps adalah neuron presinaps sedangkan yang menerima transmisi adalah postsinaps.

Jenis sinaps; aksosomatik atau *aksodendritik* yaitu terminal akson presinaps menginervasi dendrit atau soma postsinaps. Organisasi sinaps otak sangat bervariasi. Perbedaan antara presinaps dengan postsinaps tidak hanya atas dasar karakteristik anatomi. Beberapa terminal akson di otak juga dapat berfungsi sebagai postsinaps untuk terminal akson lainnya. Pada keadaan ini, terminal memiliki reseptor pada plasma membrannya yang berespons terhadap neurotransmitter terminal akson di dekatnya. Jenis sinaps ini disebut dengan aksoaksonik. Selain itu, kebanyakan terminal akson memiliki reseptor pada membran plasmanya yang berespons terhadap neurotransmitter yang dilepaskannya. Reseptor ini disebut dengan autoreseptor dan ia bekerja sebagai mekanisme umpan-balik (*feedback*) terhadap neurotransmitter yang dilepaskannya. Keadaan ini, beberapa terminal akson berespons secara postsinaps terhadap neurotransmiternya sendiri. Beberapa neurotransmitter (dalam jumlah kecil) dapat dilepaskan oleh dendrit tertentu di otak. Neurotransmitter yang dilepaskan dari dendrit tersebut terikat dengan reseptor pada terminal presinap dan ia mempengaruhi pelepasan neurotransmitter dari terminal tersebut (misalnya di substansi nigra) atau pada dendrit lainnya (pada retina). Sinaps ini disebut dengan *dendroaksonik* dan *dendrodendritik*. Pada beberapa neuron di otak, kombinasi hubungna sinaps dapat terlihat. Misalnya, neurotransmitter dilepaskan dari terminal neuron akan mempengaruhi terminal neuron lainnya dan populasi badan sel di sekitarnya. Fungsi terminal

tersebut akan dipengaruhi oleh neurotransmitter yang dilepaskan dari terminal neuron lainnya dan dendrit.

Komunikasi antar sinaps

Kebanyakan neuron berkomunikasi melalui sinaps kimia. Pada sinaps kimia, depolarisasi terminal akson presinaps dapat menyebabkan lepasnya zat kimia yang disebut neurotransmitter. Kemudian, neurotransmitter berdifusi melalui sinaps dan terikat dengan reseptor tertentu pada postsinaps dendrit atau soma. Ikatan neurotransmitter dengan reseptor mengubah tenaga listrik di postsinaps yang akhirnya terjadi komunikasi dengan neuron lainnya. Meskipun transmisi pada sebagian besar sinaps otak melalui kimia (dimediasi oleh neurotransmitter), komunikasi antar beberapa neuron adalah melalui listrik. Gelombang depolarisasi berjalan dari satu neuron langsung ke neuron yang berdekatan melalui koneksi yang disebut pertemuan celah (*gap junctions*).

B. Peristiwa Kimia pada Sinaps

Sekuensi peristiwa kimia pada sinaps

Beberapa kondisi medik dan obat-obatan mempengaruhi perilaku dengan jalan mempengaruhi neurotransmitter. Oleh karena itu, pengertian tentang peristiwa-peristiwa kimia yang terjadi di sinaps sangat penting. Ada beberapa peristiwa-peristiwa penting yang terjadi pada sinaps yaitu:

- a. Neuron mensintesis kimia yang bekerja sebagai neurotransmitter. Ia mensintesis molekul yang lebih kecil di di terminal akson dan molekul peptida di soma.
- b. Pada neurotransmitter peptida, neuron membawa kimia ke terminal akson. Aksi potensial juga ditrasfer menuju akson.
- c. Pada terminal presinaps, aksi potensial menyebabkan masuknya kalsium ke dalam sel, menyebabkan lepasnya neurotransmitter dari terminal akson ke celah sinaps (*synaptic cleft*) yaitu ruangan antara presinaps dengan postsinaps.
- d. Molekul yang dilepaskan terikat dengan reseptor dan mempengaruhi aktivitas neuron postsinaps.
- e. Molekul tersebut lepas dari reseptornya dan diubah menjadi kimia yang tidak aktif.
- f. Karena beberapa neurotransmitter diambil kembali ke dalam sel presinaps untuk di daur-ulang sehingga vesikel-vesikel yang kosong terisi kembali.

Neurotransmitter dan tipe neurotransmitter

Neurotransmitter yaitu zat kimia yang disintesis oleh neuron, dilepaskan oleh neuron dalam berespons terhadap impuls listrik, dan bekerja pada neuron lain, untuk mempengaruhi sifat listrik neuron lain tersebut.

Tipe neurotransmitter yaitu; neurotransmitter yang paling banyak di SSP yaitu eksitatori asam amino yaitu glutamat (dan kemungkinan aspartat) dan inhibitori asam amino yaitu γ -aminobutyric acid (GABA) dan glisin. Asam amino ini digunakan sebagai neurotransmitter oleh 75%-90% neuron di otak dan medula spinalis. Neurotransmitter lain terdapat di sinaps dalam jumlah yang lebih kecil. Di bawah ini tabel neurotransmitter di otak.

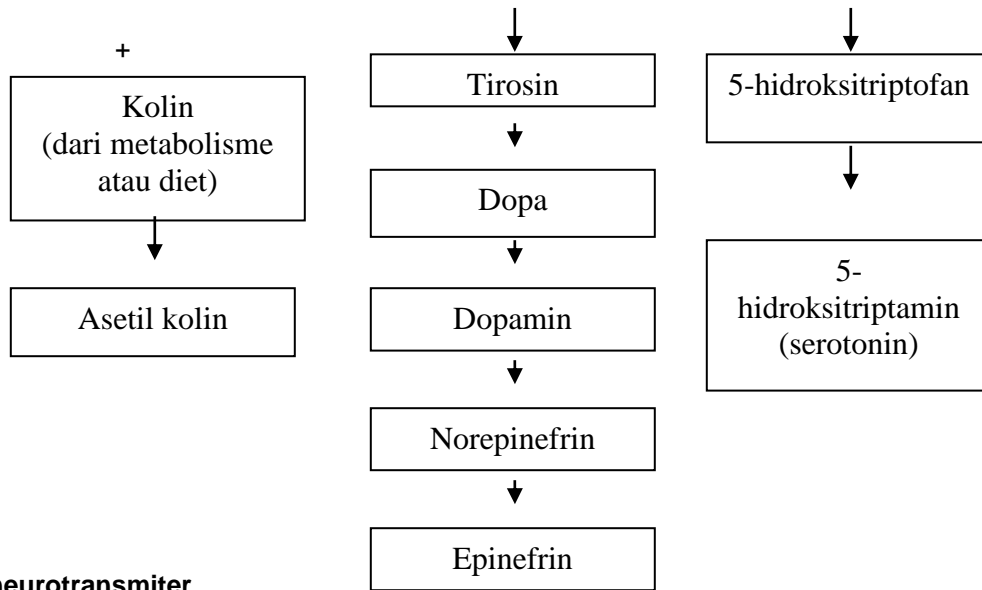
Neurotransmitter di Otak

<i>Asam amino</i>	
Eksitatori	Glutamat Aspartat (?)
Inhibitori	GABA Glisin
<i>Monoamin</i>	
Katekolamin	Dopamin Norepinefrin Epinefrin
Indolamin	Serotonin
Lainnya	Histamin
<i>Asetilkolin</i>	
<i>Lain-lain</i>	Nitrit Oksida Purin (misalnya adenosine)

Sintesis neurotransmitter

Setiap sel dalam tubuh menggunakan reaksi kimia untuk membangun materi-materi yang dibutuhkan. Tubuh mampu mengubah zat yang didapat dari makanan ke bentuk zat kimia lain yang diperlukan tubuh untuk dapat berfungsi normal. Begitu pula halnya dengan neuron, ia mensintesis neurotransmiternya dari molekul prekursor yang berasal dari makanan. Misalnya, asetilkolin disintesis dari kolin yang terdapat dalam kembang kol dan susu. Tubuh juga dapat membuat kolin dari lesitin, suatu komponen yang terdapat dalam kuning telur, hati, kedele, kacang tanah, dan mentega. Asam amino fenilalanin dan tirosin merupakan prekursor dopamin, norepinefrin dan epinefrin. Asam amino triptofan adalah prekursor serotonin. Sejenis sistem transportasi khusus dapat membawa triptofan menyeberangi sawar otak. Jumlah triptofan dalam makanan menentukan jumlah serotonin dalam otak. Kadar serotonin meningkat setelah memakan makanan yang kaya triptofan, misalnya kedele.

Sistem transporter (pembawa) triptofan sama dengan asam amino besar lainnya, misalnya fenilalanin yang terdapat pada sebagian besar protein. Salah satu cara untuk meningkatkan jumlah triptofan yang masuk ke dalam otak yaitu dengan memakan karbohidrat bersamaan dengan protein. Karbohidrat meningkatkan pelepasan insulin. Insulin mengeluarkan asam amino lainnya dari dalam darah dan dimasukkan ke dalam sel tubuh. Proses ini dapat mengurangi jumlah asam amino yang berkompetisi dengan triptofan untuk memasuki otak. Dibawah ini adalah sintesis beberapa neurotransmitter.



Transportasi neurotransmitter

Sebagian besar neurotransmitter disintesis di badan sel dan setelah itu dibungkus (*packaged*) dan dimasukkan ke dalam vesikel, kemudian dibawa melalui akson sampai ke terminal akson dan akhirnya disimpan disini. Ia dilepaskan dari tempat ini. Neurotransmitter tertentu, misalnya asetilkolin, disintesis di terminal presinaps.

Peptida juga disintesis di badan sel dan kemudian melalui akson dibawa pula ke terminal akson. Kecepatan transportasi neurotransmitter bervariasi dengan kisaran antara satu mm per hari dalam akson yang halus sampai dengan 100 mm per hari dalam akson yang lebih tebal. Pada akson yang paling panjang dan dengan kecepatan yang paling tinggi, transportasi dari soma ke terminal akson bisa berjam-jam atau berhari-hari. Setelah melepaskan peptida, neuron membutuhkan waktu yang cukup lama untuk dapat menyuplainya kembali. Neuron dapat menyerap kembali atau mendaur-ulang kembali beberapa neurotransmitter nonpeptida tetapi untuk peptida proses ini tidak terjadi. Oleh karena itu, bila dibandingkan dengan neurotransmitter nonpeptida, neuron dapat mengalami kehabisan suplai peptida lebih cepat. Neurotransmitter nonpeptida dapat dilepaskan dan dilepaskan kembali.

Penglepasan dan difusi neurotransmitter

Terminal presinaps menyimpan molekul neurotransmitter konsentrasi tinggi dalam vesikel dan yang tidak disimpan adalah nitrit oksida. Neuron melepaskan nitrit oksida segera setelah ia disintesis.

Setelah aksi potensial mencapai terminal akson presinaps, depolarisasi mengubah voltasi membran dan membuka kanal kalsium yang terkait voltasi pada terminal tersebut. Kalsium mengalir melalui kanal tertentu dan masuk ke dalam terminal presinaps. Akibatnya neuron mengeksresikan neurotransmitter, melalui membrannya, dan masuk ke dalam celah sinaps (antara presinaps dengan postsinaps) dan terjadilah proses eksositosis. Eksitosis tersebut sangat cepat dan berlangsung sekitar satu atau dua milidetik. Hasilnya tidak sama setiap waktu. Beberapa aksi potensial tidak melepaskan neurotransmitter. Selain itu, pada masing-masing sinaps terdapat variasi.

Setelah presinaps melepaskan neurotransmitter, zat kimia tersebut berdifusi menyeberangi celah sinaps menuju membran postsinaps dan melekat pada reseptor di postsinaps tersebut. Lebar celah sinaps hanya 0,02-0,05 mikron. Untuk menyeberangi celah sinaps diperlukan waktu sekitar 10 mikrodetik. Waktu yang diperlukan sel presinaps untuk melepaskan neurotransmitter sekitar dua milidetik.

Otak secara keseluruhan menggunakan beberapa neurotransmitter, diperkirakan hampir 100 neurotransmitter. Tetapi neurotransmitter itu tidak diproduksi oleh satu sel. Dahulu dianggap bahwa satu neuron hanya melepaskan satu neurotransmitter. Saat ini diduga bahwa satu neuron dapat melepaskan beberapa neurotransmitter

Kolokasi neurotransmitter di otak

Untuk melakukan transmisi sinaps, satu neuron sering menggunakan lebih dari satu neurotransmitter. Dalam satu neuron dapat ditemukan beberapa neurotransmitter, misalnya asam amino, monoamin, atau asetilkolin yang disertai satu atau beberapa neuropeptida. Di lokus seruleus, selain norepinefrin juga terdapat enkefalin, somatostatin, dan atau neuropeptida Y. Peptida dan molekul kecil neurotransmitter dapat ditemukan bersamaan (kolokalisasi) dalam sel yang sama, bahkan mungkin dalam satu bungkus di vesikel yang sama dan dilepaskan secara bersamaan. Misalnya, di medula adrenal terdapat kolokasi norepinefrin, enkefalin, dan beberapa neuropeptida lainnya. Yang sering ditemukan yaitu kolokasi neurotransmitter dibungkus dalam vesikel terpisah dan dilepaskan dari terminal yang sama pada kondisi yang berbeda. Misalnya, neurotransmitter katekolamin dilepaskan melalui penembakan frekuensi rendah sedangkan neurotransmitter katekolamin dengan kolokasi neuropeptida dilepaskan melalui penembakan frekuensi tinggi. Fungsi kolokasi neurotransmitter belum diketahui dengan jelas. Ada dugaan bahwa neurotransmitter peptide mungkin bekerja sebagai modulator yang memodifikasi kerja neurotransmitter lainnya.

Kolokasi Neurotransmitter		
Neurotransmitter Molekul Kecil	Neurotransmitter Peptida	Tempat Kolokasi
GABA	Enkefalin	Neuron Striatum
	<i>Substance P</i>	
Norepinefrin	Somatostatin	Neuron Simpatis
	Neuropeptida Y	Lokus Seruleus
Dopamin	Kolesistokinin	Tegmental Ventral
	Neurotensin	
Asetilkolin	VIP	Saraf Parasimpatis
		Kortek
		Neuron Motorik
Serotonin	<i>Substance P</i>	Neuron Rafe

Reseptor dan aktivitas reseptor neurotransmitter

Reseptor neurotransmitter adalah protein yang memediasi kerja neurotransmitter tertentu pada target neuronnya. Ia terdapat pada membran plasma dendrit, soma, atau terminal akson neuron. Neurotransmitter terikat pada tempat tertentu di reseptor tersebut. Ikatan ini mengakibatkan terjadinya perubahan pada reseptor tersebut yang kemudian menyebabkan terjadinya transduksi sinyal ekstraselular (ikatan neurotransmitter) ke dalam intraselular yang akhirnya mempengaruhi fungsi neuron targetnya.

Perbedaan yang tepat dalam fungsi dan anatomi berbagai sub tipe reseptor neurotransmitter diperlukan. Heterogenitas dalam reseptor neurotransmitter mendasari perbedaan respons neuron terhadap neurotransmitter yang sama. Jadi, meskipun neurotransmiternya sama, neuron akan berrespons berbeda bila reseptornya berbeda. Misalnya, dopamin mempunyai sekitar lima reseptor. Masing-masing reseptor tersebut memiliki fungsi yang berbeda terhadap perilaku. Heterogenitas tersebut memungkinkan perkembangan dalam farmakologi karena meningkatnya spesifisitas kerja obat pada sub tipe reseptor tertentu dapat pula meningkatkan efektivitas dan keamanan obat tersebut.

Reseptor neurotransmitter dibagi menjadi dua kategori besar berdasarkan pengaruhnya secara langsung terhadap aktivitas kanal ion atau tidak langsung melalui intermediet biokimia. Reseptor neurotransmitter merupakan protein yang terletak di membran. Bila neurotransmitter melekat pada reseptor tersebut, reseptor secara langsung membuka kanal dan ini disebut dengan efek ionotropik atau ia dapat pula bekerja secara tidak langsung, lebih lambat tetapi efeknya berlangsung lebih lama dan ini disebut dengan efek metabotropik. Misalnya, asetilkolin memberikan efek ionotropik pada reseptor nikotinik.

Efek ionotropik lebih cepat tetapi berlangsung hanya sebentar, misalnya mulai memberikan respons dalam 10 milidetik dan durasinya 20 milidetik. Sinaps ionotropik berguna menyampaikan informasi rangsangan visual, auditorik, gerakan otot dan lain-lain. Glutamat, merupakan neurotransmitter eksitatori terbanyak dalam otak, mempunyai efek ionotropik pada sebagian besar reseptornya. Neurotransmitter inhibitori terbanyak yaitu GABA. Ia juga memberikan efek ionotropik.

Efek metabotropik diawali dengan sekuensi reaksi metabolik sehingga kerjanya lebih lambat namun berlangsung lebih lama. Efek tersebut bisa muncul setelah 30 milidetik atau beberapa lama setelah pelepasan neurotransmitter tetapi efek tersebut dapat berlangsung bermenit-menit bahkan berjam-jam. Bila neurotransmitter melekat pada reseptor metabotropik, ia mempengaruhi protein sehingga protein dalam neuron bereaksi terhadap molekul lain. Kemudian ia mengaktifkan G-protein yang bergabung dengan guanosiin tripospat (GTP), suatu molekul yang menyimpan energi. Setelah itu, G-protein yang teraktivasi ini meningkatkan konsentrasi *second messenger (SM)*, misalnya *cyclic-adenosine monophosphate (cyclic-AMP)* dalam sel. Sebagai "first messenger", neurotransmitter membawa informasi ke postsinaps, SM berkomunikasi dengan komponen dalam sel. Efek SM bermacam-macam, antara lain membuka atau menutup kanal, mempengaruhi produksi protein, atau mengaktifkan kromosom. Efek ionotropik terlokalisir pada satu titik di membran sedangkan metabotropik, karena kerjanya pada SM, ia mempengaruhi hampir semua aktivitas di postsinaps.

Neurotransmitter mempengaruhi siklik-AMP dan kemudian ia akan mempengaruhi pula fosforilasi protein. Setelah mengaktifkan kinase protein maka terjadi perubahan dalam aktivitas fosfatase protein. Langkah berikutnya adalah mengatur fosforilasi protein untuk masing-masing kinase protein. Fosforoprotein ini disebut dengan *third messenger*. Fosforilasi protein mempunyai berbagai fungsi, misalnya mengontrol kanal ion, mengatur sensitivitas reseptor neurotransmitter, sintesis dan pelepasan neurotransmitter, membawa

aksoplasmik, mengatur aktivitas akson dan dendrit, dan mengembangkan dan mempertahankan karakteristik neuron.

Inaktivasi dan ambilan kembali neurotransmitter

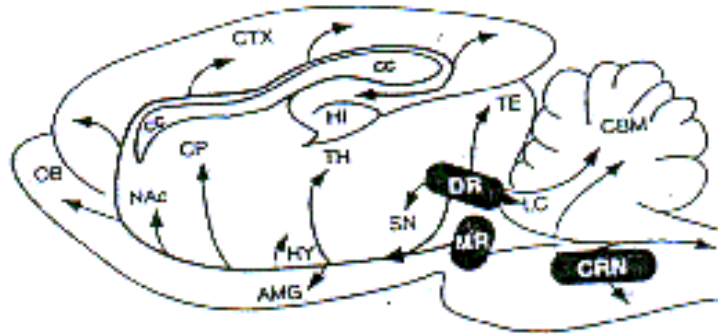
Neurotransmitter tidak selamanya di membran postsinaps. Ia dapat mengeksitasi atau menginhibisi neuron postsinaps dalam waktu yang tidak terbatas. Neurotransmitter diinaktivasi dengan berbagai cara. Misalnya, setelah asetilkolin mengaktivasi reseptor, ia dihancurkan oleh enzim asetilkolinesterase ke dalam dua fragmen yaitu asetat dan kolin. Kolin berdifusi kembali ke presinaps, diambil dan dihubungkan kembali dengan asetat yang tersedia di dalam sel untuk membentuk kembali asetilkolin. Proses daur-ulang ini sangat efisien tetapi tidak sempurna dan cepat. Pada setiap sinaps, tidak hanya menggunakan asetil kolin, suatu seri aksi potensial yang cepat dapat melepaskan lebih cepat daripada proses daur-ulang di presinaps. Hal ini menyebabkan transmisi berhenti.

Bila enzim asetilkolinesterase tidak mencukupi jumlahnya, asetilkolin tetap pada sinaps untuk jangka waktu lama (abnormal) dan terus-menerus mengeksitasi sinaps. Misalnya, obat yang menghambat asetilkolinesterase dapat memperpanjang aktivitas asetilkolin.

Serotonin dan katekolamin (dopamin, norepinefrin, dan epinefrin) tidak dipecah menjadi bentuk inaktif pada membran postsinaps tetapi dilepaskan dari reseptor. Neuron presinaps mengambil kembali molekul neurotransmitter tersebut dalam keadaan utuh dan kemudian digunakan kembali. Proses ini disebut mengambil kembali (*reuptake*) dan neurotransmitter tersebut dibawa kembali oleh pengangkut (*transporter*).

Beberapa molekul serotonin atau katekolamin, baik sebelum atau sesudah mengalami pengambilan kembali diubah menjadi bentuk molekul inaktif yang tidak bisa merangsang reseptor. Enzim yang berfungsi mengubah neurotransmitter katekolamin ke dalam bentuk inaktif yaitu *catechol-o-methyltransferase (COMT)* dan *monoamine oxidase (MAO)*

Jaras-jaras neurotransmitter monoamin



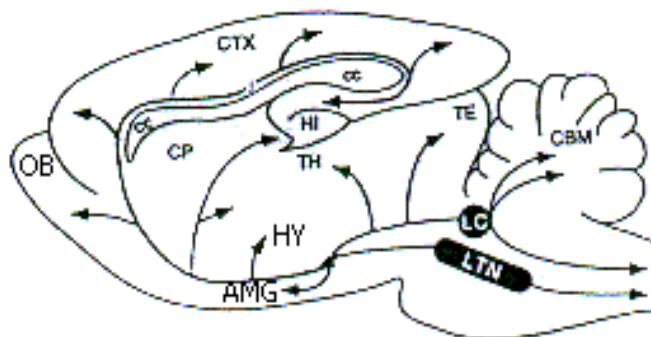
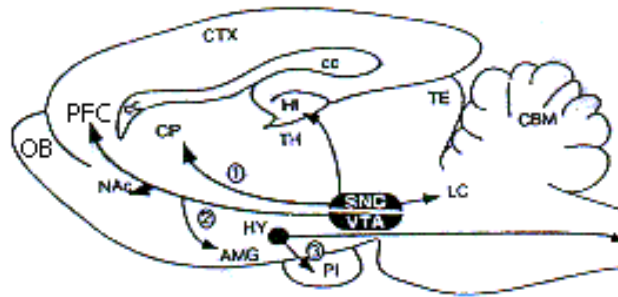
Jaras Serotoninerjik

Dikutip dari. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Hal. 41

OB, olfactory bulb: NAc, nucleus accumbens: CTX, neocortex: CC, corpus callosum: CP, caudatus putamen: HY, hypothalamus: TH, thalamus: AMG, amygdale: HI, hippocampus: TE, tectum: DR, dorsal raphe nucleus: MR, medial raphe nucleus: LC, Locus ceruleus: CBM, cerebellum: BFC, basal forebrain complex: CRN, caudal raphe nucleus: LTN, lateral tegmental noradrenergic nucleus: MPC, mesopontine complex: PFC, prefrontal cortex: PI, pituitary: SCN, substantia nigra pars compacta: TM, tuberomamillary: VTA, ventral tegmental area

Jaras dopaminergik

Dikutip dari: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Hal. 42



Jaras noradrenergik

Dikutip dari. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed. Hal. 42

Neuromodulator

Terdapat perbedaan antar neurotransmitter dengan neuromodulator. Neurotransmitter merupakan zat yang bekerja pada kanal ion dan kemudian secara langsung mendepolarisasi atau hiperpolarisasi membran sedangkan neuromodulator merupakan zat yang bekerja langsung pada SM dan menimbulkan efek yang lebih kompleks.

Beberapa ahli mengatakan bahwa beberapa neurotransmitter, terutama neurotransmitter peptida, adalah neuromodulator. Hal ini karena ia tidak mengeksitasi atau menghambat postsinaps tetapi meningkatkan atau menurunkan pelepasan neurotransmitter lain atau mempengaruhi sensitivitas sel postsinaps. Walaupun demikian, neuromodulator bekerja pada reseptor metabotropik dan ia mirip dengan neurotransmitter yang bekerja pada reseptor metabotropik. Neurotransmitter peptida cenderung berdifusi lebih luas untuk mempengaruhi beberapa sel dan efeknya sering berlangsung lebih lama. Oleh karena itu berdasarkan definisinya, suatu zat dapat berfungsi sebagai neurotransmitter atau neuromodulator bergantung pada jenis sel, subtipe reseptor, dan spesifiknya respons fisiologik.

Neuropeptida

Beberapa peptida juga berfungsi sebagai neurotransmitter. Peptida digunakan oleh neuron hipotalamus untuk mengatur pelepasan hormon dari hipofisis anterior. Selain itu, juga digunakan hipotalamus dan neuron lain di otak sebagai neurotransmitter untuk memediasi kerja sinaps neuron tersebut pada target neuron lainnya. Beberapa neuropeptida bekerja di luar. Misalnya, peptida "usus" yang diidentifikasi di saluran pencernaan berfungsi mengatur proses pencernaan tetapi ia juga berfungsi sebagai neurotransmitter di otak. Meskipun beberapa neuropeptida sudah dikenal sebagai neurotransmitter, untuk menentukan bahwa ia neurotransmitter adalah bila ia diproduksi dalam neuron dan dilepaskan dengan cara depolarisasi terminal presinaps.

Konsentrasi peptida dalam otak sangat rendah dan distribusinya tidak merata. Beberapa peptida ditemukan pada daerah terbatas saja sebagiannya lagi ditemukan di daerah yang cukup luas. Peptida digunakan oleh neuron yang proyeksinya sangat jauh dari otak dan ada pula yang hanya oleh sirkuit lokal. Di bawah ini adalah peptida yang berperan sebagai neurotransmitter pada populasi neuron tertentu di otak.

Neuropeptida

Opioid dan Peptida Terkait	Peptida Hipofisis Posterior
Endorfin	Oksitosin
Enkefalin	Vasopresin
<i>Adenocorticotropic hormone (ACTH)</i>	<i>Hypothalamic-releasing factors</i>
<i>Melanocyte – stimulating hormone (MSH)</i>	<i>Corticotropin-releasing factor (CRF)</i>
Peptida Gut-Brain	<i>Tyrotropin-releasing factor (TRF)</i>
<i>Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)</i>	<i>Growth hormone-releasing factor (GHF)</i>
<i>Cholecystokinin (CCK)</i>	<i>Lutenizing hormone-releasing factor (LHRF)</i>
Sekretin	Lain-Lain
Somatostatin	<i>Calcitonin-gene-related peptide</i>
Neuropeptida Y	Angiotensin
Takikinin Peptida	Neurotensin
<i>Substance P</i>	
<i>Substance K</i>	
Neuromedin	

C. Tempat-Tempat Bekerjanya Obat-Obat Psikofarmaka

Sebagian besar obat-obat psikotropika yaitu mengatur sintesis, penyimpanan, penganalisisan, pengambilan kembali, dan pemecahan neurotransmitter. Ia bekerja sebagai agonis dan antagonis pada reseptor neurotransmitter tertentu. Obat-obat psikotropik bekerja dengan cepat pada neurotransmitter dan reseptor tetapi efek klinisnya terlihat lambat dan memerlukan pemberian cukup lama. Misalnya, antidepresan trisiklik dengan cepat menghambat ambilan kembali neurotransmitter monoamin tetapi efek antidepresannya baru terlihat setelah beberapa minggu. Obat antipsikotika memblokir reseptor dopamin segera setelah diberikan tetapi efek terapeutiknya baru terjadi setelah beberapa hari atau minggu.

Interaksi awal obat dengan reseptornya dalam neuron tidak diketahui. Tertundanya onset terapeutik obat-obat psikotropika dimediasi oleh terjadinya adaptasi jangka panjang yang terjadi dalam neuron tertentu di otak dalam berespons terhadap efek akut obat-obat. Adaptasi ini dimediasi oleh pengaturan sinyal intraselular dan ekspresi *gene* neuron. Pengertian efek jangka panjang obat-obat psikotropik pada fungsi otak berkaitan dengan pendekatan molekular terhadap psikiatri.

Interaksi psikotropika dengan reseptor

Obat-obat yang berefek pada perilaku bekerja pada sinaps. Obat merupakan kunci utama yang dapat mempengaruhi subtipe reseptor. Afinitas terhadap berbagai reseptor

sangat bervariasi. Bervariasinya kerja obat pada reseptor disebabkan oleh struktur molekul obat tersebut didisain agar ia berinteraksi dengan reseptor yang dituju atau diinginkan. Ada beberapa bentuk interaksi obat dengan reseptor:

- a. *Agonis*; kerja obat pada reseptor yang meningkatkan efek neurotransmitter disebut kerja agonis. Ada beberapa tipe kerja agonis pada reseptor yaitu;
 - Agonis sempurna (*full agonist*) yaitu obat mengaktifkan reseptor secara sempurna. Ikatan dengan reseptor menyebabkan kanal ion terbuka sempurna atau lebar.
 - Agonis parsial yaitu mengaktifkan reseptor tetapi tidak sempurna. Kanal ion terbuka tetapi tidak lebar (*extent*). Agonis parsial dapat bekerja agonis atau antagonis. Bila reseptor diduduki oleh pengikat normal, agonis parsial yang terikat pada reseptor tersebut dapat mengaktifkan reseptor tersebut secara parsial. Ini disebut kerja agonis. Sebaliknya, bila reseptor diduduki oleh pengikat endogen, agonis parsial menggantikan agonis sempurna. Ini disebut dengan kerja antagonis.
 - Agonis terbalik yaitu mengaktifkan reseptor tetapi menimbulkan perubahan yang berlawanan dengan kerja obatnya. Kanal ion tertutup.
 - Agonis terbalik parsial yaitu mempunyai efek sama dengan agonis terbalik tetapi kanal ion yang terbuka tidak lebar.
- b. *Antagonis* berarti antiagonis. Obat menghambat efek neurotransmitter disebut antagonis atau obat terikat dengan reseptor tetapi tidak memprakarsai (*initiate*) perubahan intraselular. Antagonis tidak memiliki efek sendiri tetapi dapat mengganggu efek agonis. Obat terikat dengan reseptor tetapi tidak mempengaruhi ukuran kanal. Antagonis dapat menghambat efek agonis parsial atau terbalik. Agonis terbalik menyebabkan kanal ion tertutup tetapi antagonis dapat mengembalikan kanal ion ke posisi semula atau keadaan diam (*resting*). Spektrum kerja obat pada reseptor sangat luas mulai dari kerja seperti neurotransmitter sempurna samapi dengan berkrangnya kerja neurotransmitter, atau tidak ada kerja, atau kerja berlawanan dengan neurotransmitter. Jadi, spektrum agonis meliputi agonis, agonis parsial, antagonis, agonis terbalik parsial, dan antagonis terbalik.
- c. *Campuran agonis-antagonis* yaitu obat yang bekerja agonis pada efek perilaku neurotransmitter dan antagonis terhadap yang lainnya atau bersifat agonis pada dosis tertentu dan antagonis pada dosis lainnya.

Obat mempengaruhi aktivitas sinaps dengan beberapa cara;

- Meningkatkan atau menurunkan sintesis neurotransmitter
- Bocor dari vesikel
- Meningkatkan pelepasan
- Menurunkan ambilan kembali
- Menghambat pemecahannya ke dalam bentuk inaktif
- Secara langsung merangsang atau menghambat postsinaps

Obat juga memiliki afinitas terhadap jenis reseptor tertentu. Ikatannya dengan reseptor seperti gembok dengan kunci. Afinitasnya bervariasi mulai dari yang lemah sampai dengan yang sangat kuat. Efikasi obat ditentukan oleh kecenderungannya mengaktifasi reseptor. Obat yang terikat kuat dengan reseptor tetapi tidak dapat mengaktifkannya maka obat tersebut dikatakan mempunyai afinitas tinggi tetapi efikasinya rendah.

Sesi III. Anatomi Sistem Saraf

Regio Otak yang Termasuk Hemisfer Serebri dan Fungsinya

Hemisfer Serebri	Fungsi
Korteks serebri tdd: frontal, temporal, parietal, oksipital, dan insular	Melokalisir dan menginterpretasikan <i>input</i> sensorik, mengontrol aktivitas otot, ikut serta dalam pengolahan emosi dan intelegensia
Massa abu-abu	Membantu komunikasi antara area otak atau antara korteks, batang otak, dan medula spinalis
Gangglia basalis	Secara tidak langsung membantu menginisiasi dan mengontrol gerakan otot rangka, terlibat dalam kognisi bawah sadar (<i>unconscious</i>)

Regio Otak yang Termasuk Diensefalon dan Fungsinya

Diensefalon	Fungsi
Talamus	Nukleus utamanya terletak dalam otak bagian tengah dan ia menyebarkan impuls saraf sensorik ke kortek serebri; berperan serta dalam pengolahan memori; menyampaikan impuls saraf ke dan dari korteks motorik primer dan gangglia basalis; dan berhubungan timbal balik dengan semua area otak.
Hipotalamus	Memegang peranan penting dalam mempertahankan homeostatis dengan mengontrol saraf otonom; mempengaruhi tekanan darah; pernafasan, kecepatan dan kekuatan kontraksi jantung; mengatur temperatur tubuh; asupan makanan dan keseimbangan cairan; sekresi hormon tertentu; siklus tidur; ritme biologik dan dorongan; produksi oksitosin; menginisiasi sebagian besar ekspresi fisik terkait emosi; dan dorongan biologik. Ia berkaitan dengan kelenjar hipofisis sehingga ia penting dalam pengaturan hormon endokrin.
Epitalamus	Glandula pineal yang berfungsi membantu ritme tubuh; pleksus koroid memproduksi cairan spinal serebri.
Subtalamus	Membantu mengintegrasikan gerakan somatik

Regio Otak yang Termasuk Batang Otak dan Fungsinya

Batang Otak	Fungsi
<i>Basal Forebrain</i>	Terlibat dalam berbagai aspek kognisi.
<i>midbrain</i>	Melakukan impul saraf antara pusat otak lebih tinggi dengan pusat otak lebih rendah; berperan dalam refleks visual dan auditorik, dan jaras subkorteks
Pons	Menyampaikan informasi dari serebri ke serebelum; membantu mengatur ritme pernafasan..
Medula oblongata	Menyalurkan informasi dari pusat otak lebih tinggi dan medula spinalis; membantu mempertahankan homeostasis; mengatur muntah, sendawa, batuk, dan bersin

Regio Otak yang Termasuk Serebelum dan Fungsinya

Serebelum	Fungsi
Formasi retikularis	Nukleus formasio retikularis merupakan sumber neurotransmiter utama seperti asetil kolin, norepinefrin, dopamin, dan serotonin.
Serebelum	Mengolah impuls sensorik dan motorik dan mengirim instruksi ke korteks motorik serebri dan pusat motorik subkortek, membantu koordinasi gerakan halus otot skletal, membantu mempertahankan keseimbangan dan postur.

Sistem limbik

Sistem limbik merupakan suatu jaringan kerja neuron yang tidak semuanya terletak pada satu regio otak tetapi mereka bekerja bersama untuk melakukan tugas spesifik. Ia merupakan bagian otak yang berperanan dalam emosi dan memori. Ia juga berinteraksi dengan kortek lebih tinggi (*higher cortical area*) yang menyebabkan terjadinya hubungan yang erat antara pikiran dan emosi. Adanya hubungan yang baik antara struktur limbik dengan korteks serebri menyebabkan seseorang, karena emosi, tidak mau melakukan tindakan kekerasan di luar batas (*strong violent emotions*) karena pikiran mereka akan menyatakan bahwa perilaku tersebut tidak baik.

Regio Otak yang Termasuk Sistem limbik dan Fungsinya

Sistem limbik	Fungsinya
Diensefalon	Area sentral otak yang mengontrol emosi dan perilaku. Area ini membentuk inti sentral <i>forebrain</i> .
Hipotalamus	Merupakan bagian utama dari diensefalon. Bagian kecil dari otak yang memegang komando penting dalam pengatutan kelenjar (<i>master gland</i>). Ia memegang peranan penting dalam sistem limbik; ia menginisiasi ekspresi fisik terkait emosi.
Girus singulat	Lipatan permukaan korteks serebri yang terlibat dalam reaksi emosi terhadap bau dan nyeri. Ia juga mengatur perilaku agresif
Amigdala	Struktur yang berbentuk buah almon dan terletak di bagian dalam lobus temporalis. Ia berperan dalam menghubungkan emosi dari berbagai memori atau situasi. Selain itu, ia berperan dalam pembelajaran rasa takut (<i>learning fear</i>).
Hipokampus	Struktur yang terletak dalam lobus temporalis. Tugas utamanya adalah dalam memori

Kaitan Stres dengan Sistem Otonom dan Aksi HPA

Istilah stres

Istilah stres masih rancu penggunaannya. Ia kadang-kadang digunakan sebagai subjek (stresor), prediket atau akibat. Stres atau keadaan ketegangan terjadi apabila sesuatu di lingkungan merupakan ancaman terhadap nyawa, bahaya dengan kemungkinan cedera, kehilangan atau kemungkinan kehilangan keamanan, harga diri, atau sumber kehidupan.

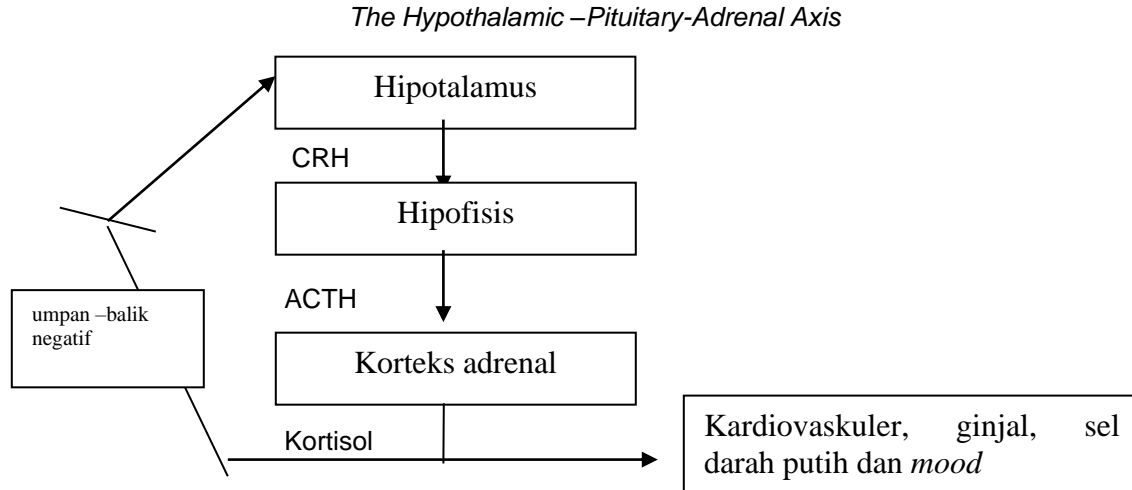
Hans Selye mendefinisikan stres sebagai tanggapan tubuh yang sifatnya tidak spesifik terhadap setiap rangsangan yang menimpanya sehingga dapat menimbulkan gangguan somatik dan psikik.

Dunbar mendefinisikan stres sebagai suatu tenaga yang mendesak yang dapat mengganggu substansi organik dan inorganik, serta mempunyai tingkat toleransi. Apabila ia berlebihan dan melampaui tingkat toleransi, kerusakan sementara atau permanen dapat terjadi. *Mc Grath* mendefinisikan stres sebagai suatu ketidakseimbangan antara tuntutan lingkungan dengan kemampuan berespons seseorang sehingga terjadi kegagalan memenuhi tuntutan tersebut.

Stres terhadap sistem otonom

Stresor dapat mengaktifkan sistem simpatis sehingga meningkatkan eksresi norepinefren dan efrin yang akhirnya dapat meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah.

Skema aksis HPA



Pengaruh stresor terhadap aksis HPA

Stresor diterima dan diinterpretasikan sebagai sesuatu yang menakutkan oleh korteks dan sistem limbik (hipokampus dan amigdala). Sistem ini merangsang aksis HPA sehingga terjadi peningkatan penglepasan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dari hipotalamus. *Corticotropin-releasing hormone* merangsang hipofisis sehingga terjadi hipersekresi *adrenocorticotropin* (ACTH). Kemudian ACTH merangsang kortek adrenal sehingga terjadi peningkatan eksresi glukokortikoid (hiperkortisolemia). Hiperkortisolemia dapat menghambat keluarnya CRH dari hipotalamus (mekanisme umpan-balik negatif yang akhirnya dapat pula menormalkan kembali kadar kortisol).

Kortisol disebut juga dengan hormon stres. Ia dapat memobilisasi energi dan menghambat proses-proses yang tidak penting. Oleh karena itu, dalam keadaan akut ia diperlukan untuk beradaptasi dengan stresor.

Bila stres berlangsung kronik, peningkatan glukokortikoid yang terus-menerus dapat terjadi. Hal ini disebabkan oleh disregulasi sistem umpan-balik aksis HPA secara menyeluruh. Misalnya, fungsi inhibisi umpan-balik glukokortikoid tidak efisien, baik terhadap kortikotrop hipofisis, maupun terhadap neuron CRH *paraventricular nucleus* (PVN) hipotalamus, atau terhadap area otak di luar hipotalamus.

Hiperkortisolemia kronik dapat berdampak buruk, misalnya terjadi gangguan SSP (pelebaran ventrikel, atrofi serebri dan hipokampus). Hal ini terjadi akibat efek neurotoksik kortisol terhadap neuron terutama di hipokampus. Akibat atrofi hipokampus, gangguan *mood* dan fungsi kognitif dapat terjadi.

Neurobiologi skizofrenia

Hipotesis dopamin pada skizofrenia

Sudah sangat banyak penelitian yang dilakukan untuk menentukan etiologi dan patofisiologi skizofrenia. Namun demikian, penyebab pasti belum ditemukan. Hampir pasti bahwa komponen genetika terlibat dalam etiologi skizofrenia. Hasil penelitian keluarga, anak kembar, dan anak adopsi menunjukkan bahwa saudara kandung penderita skizofrenia memiliki risiko lebih besar untuk terjadinya skizofrenia bila dibandingkan dengan populasi umum. Kemungkinan etiologi lain yaitu kejadian-kejadian prenatal atau perinatal seperti hipoksia, infeksi virus prenatal, penyalahgunaan zat oleh ibu hamil, trauma kepala ketika persalinan, dll.

Hipotesis dopamin menyatakan bahwa skizofrenia ditandai dengan rendahnya aktivitas dopamin di neuron yang terletak di lobus prefrontal korteks serebri, yang mengakibatkan hiperaktif dopamin di neuron yang terletak di struktur sentral sistem limbik. Rendahnya aktivitas dopamin di neuron lobus prefrontalis menyebabkan terjadinya simtom negatif skizofrenia dan hiperaktivitas di sistem limbik dikaitkan dengan simtom positif. Hipotesis dopamin ini dilontarkan tahun 1960, yaitu pernyataan bahwa simtom skizofrenia disebabkan oleh hiperaktivitas dopamin di otak. Efikasi antipsikotika tipik mengatasi gejala negatif skizofrenia sangat terbatas. Hal ini menunjukkan bahwa simtom ini tidak disebabkan oleh hiperaktivitas dopamin. Dengan kata lain, skizofrenia mungkin disebabkan oleh interaksi berbagai neurotransmitter.

Abnormalitas struktur otak pada skizofrenia

Studi otak (autopsi) dan penelitian dengan alat pencitraan otak menunjukkan bahwa beberapa struktur otak mengalami abnormalitas pada penderita skizofrenia. Ini menunjukkan adanya gangguan perkembangan neuron. Gangguan perkembangan ini dapat terjadi sebelum, selama atau sesaat setelah lahir. Struktur yng abnormal tersebut dikenal sebagai area yang rentan terhadap skizofrenia.

Interaksi neurotransmitter pada skizofrenia

Penelitian terakhir menduga bahwa etiologi skizofrenia mungkin disebabkan oleh interaksi dopamin dengan neurotransmitter lain. Keberhasilan klopazin, antipsikotika atipik, mengatasi simtom positif dan negatif menimbulkan dugaan bahwa interaksi dopamin dengan serotonin terkait dengan skizofrenia. Karena dopamin dan glutamat terminal presinaptik bertemu pada neuron postsinaps yang sama pada struktur otak yang terkait skizofrenia, menyebabkan timbulnya dugaan bahwa interaksi dopamin-glutamat terlibat pada skizofrenia. Selain itu, berbagai neurotransmitter dan neuropeptida lainnya juga banyak diteliti.

Neurobiologi pada Gangguan Mood Bipolar

Peran genetika pada gangguan *mood* bipolar

Terdapat bukti yang kuat bahwa genetika berperan pada gangguan bipolar. Angka kejadian gangguan bipolar I, pada saudara kandung penderita gangguan bipolar I, lebih tinggi bila dibandingkan dengan populasi umum. Sebanyak 80%-85% pasangan kembar identik mengalami gangguan bipolar bila saudara kembarnya menderita gangguan bipolar. Pada kembar nonidentik, kemungkinannya hanya 20%. Bipolar dikaitkan dengan gangguan pada multipel gen.

Hipotesis neurotransmitter pada gangguan *mood* bipolar

Salah satu teori mengatakan bahwa gangguan kadar satu atau beberapa neurotransmitter dapat menimbulkan mania atau depresi. Suatu fakta menunjukkan bahwa obat yang spesifik untuk norepinefrin dapat berefek seperti anti depresan sedangkan stimulasi dapat mencetuskan mania. Pada studi autopsi ditemukan adanya abnormalitas pada regio otak tertentu, pada pasien dengan bipolar. Tetapi tidak ada kepastian mengenai abnormalitas ini sebagai penyebab bipolar. Ada kemungkinan ia terjadi akibat gangguan *mood* bipolar itu sendiri. Pada pasien bipolar, ada dua area otak, talamus dan batang otak, memiliki 30% lebih banyak sel yang mensinyal (*signaling cell*) - sel yang menggunakan neurotransmitter serotonin, dopamin, norepinefrin – bila dibandingkan dengan otak orang sehat. Hal ini disebabkan neuron berespons terhadap neurotransmitter lebih aktif dibandingkan dengan orang normal yaitu dengan jalan mengaktifkan reseptornya. Hal ini juga dikaitkan dengan lebih rentannya penderita gangguan bipolar terhadap stresor bahkan stresor kecil sekalipun. Penemuan lain menunjukkan bahwa ada bagian otak lainnya yang lebih kecil dan ventrikel lebih lebar. Ini menunjukkan adanya sel yang atrofi atau mati. .

Hipotesis *cell signaling*

Akhir-akhir ini, peneliti fokus kepada malfungsi *cell signaling* sebagai penyebab gangguan bipolar. Hal ini karena adanya bukti bahwa ada obat yang bekerja cukup baik pada pasien gangguan bipolar yaitu litium. Litium tidak berinteraksi dengan neurotransmitter atau pompa *reuptake* atau memiliki efeknya di luar sel membran seperti antidepresan. Litium bekerja di dalam sel.

Apabila neurotransmitter terikat dengan reseptornya, di sel membran, bentuk reseptor akan berubah dan aliran (*cascade*) reaksi intraselular dapat terjadi. Neurotransmitter adalah *first messenger*, protein yang menyampaikan pesan menyeberangi membran dan masuk ke dalam sel dan ini disebut *second messenger*. Litium dapat menghambat enzim yang menyebabkan keluarnya beberapa molekul *second messenger*. Gangguan bipolar diduga akibat kegagalan sistem komunikasi intraseluler dalam neuron yang mengatur *mood* dan emosi.

=====

MODUL III

MODUL PSIKIATRI BIOLOGI (Buku Pegangan Pelatih)

Penyusun: DR. Dr. Nurmiati Amir, SpKJ (K)

IV. LATAR BELAKANG

Sejak dua dekade yang lalu terjadi perubahan paradigma yang signifikan dalam bidang psikiatri. Terdapat pergeseran bentuk pendekatan yaitu dari bentuk psikoanalisis atau psikodinamik ke arah biomedik dan neurobiologik. Begitu pula, dengan ditetapkannya “ Dekade Otak”, pada beberapa tahun yang lalu, terjadi peningkatan perkembangan ilmu psikiatri, khususnya di bidang psikiatri biologi.

Saat ini, beberapa alat pencitraan otak yang digunakan dalam penelitian psikiatri, dapat mengetahui beberapa penyebab dan mekanisme terjadinya gangguan jiwa. Alat-alat tersebut memberikan kesempatan kepada peneliti untuk dapat memvisualisasikan dan mengukur keadaan otak manusia hidup. Selain itu, sarana untuk penelitian genetika molekuler dan neurobiologi yang dapat memetakan genom dan mengidentifikasi dasar-dasar genetika pada berbagai gangguan jiwa tersedia di seluruh penjuru dunia. Penelitian tentang gangguan jiwa, saat ini, terjadi dalam era genom dan era neurosains. Sarana-sarana genetika molekuler, biologi molekuler, neurobiologi, dan pencitraan otak digunakan untuk mengetahui penyebab gangguan jiwa. Daerah-daerah otak dipetakan secara paralel dengan genom. Hasil-hasil penelitian yang menyatakan bahwa gangguan jiwa tertentu didasari oleh gangguan otak ternyata berperan pula dalam menurunkan stigma terhadap gangguan jiwa.

Kepedulian bahwa manusia harus dilihat secara komprehensif merupakan hal yang tidak dapat ditawar lagi. Dalam menghadapi manusia harus disadari bahwa tidak ada dikotomi, misalnya antara jiwa dengan tubuh, medikamentosa dengan psikoterapi, dan *gene* dengan lingkungan.

Pemisahan antara jiwa dengan otak terletak hanya pada bahasa yang digunakan sehari-hari. Otak merujuk pada organ fisik sedangkan jiwa kepada konsep abstrak. Karena tidak dapat diraba, jiwa sering dianggap tidak “nyata”. Sebaliknya, karena dikategorikan hanya gangguan jiwa, otak sering dianggap tidak penting.

Tak ubahnya seperti penari dan tarinya, otak dan jiwa merupakan dua hal yang tidak dapat dipisahkan. Ia merupakan dua kata yang berbeda tetapi merujuk pada satu atau aktivitas yang sama. Dalam kehidupan manusia, tidak akan pernah ada yang satu tanpa yang lainnya. Jiwa merupakan hasil aktivitas yang terjadi di otak mulai tingkat molekuler, seluler, dan anatomi. Hanya dari otak muncul rasa senang, sedih, nyeri, takut, dan benci. Melalui otak, manusia berpikir, melihat, mendengar, dan lain-lain.

Dikotomi yang salah antara jiwa dengan otak menyebabkan kesalahan dalam mengerti manusia. Hal ini dapat menyebabkan pembagian penyakit atas fisik dan jiwa. Penyakit fisik diobati dengan baik sedangkan penyakit jiwa distigma. Sebenarnya, semua penyakit memiliki aspek biologi, psikologi, dan sosial, misalnya diabetes, kanker dan penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, psikiatri biologi perlu dipelajari oleh seseorang yang akan berpraktik sebagai ahli di Bidang Kedokteran Jiwa.

V. WAKTU PEMBELAJARAN

- Waktu pembelajaran keseluruhan modul : 12 jam
Sesi dalam kelas (kuliah, seminar, dan diskusi): 10 jam
Sesi dengan fasilitasi pembimbing : 2 jam

VI. KRITERIA PESERTA DIDIK

Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa, Tahap I, Smester 1-2

VII. KRITERIA PENDIDIK

Modul ini diberikan oleh pengajar yang mendalami psikiatri biologi

VIII. PERSIAPAN SESI

- b. Materi modul (*handout*, bahan presentasi *Power Point*)
- c. Audio visual (LCD, *overhead projector*)
- d. *White board* dan alat tulisnya (spidol)

IX. REFERENSI

6. Kaplan & Sadock's: Comprehensive Textbook of Psychiatry , Sadock BJ, Sadock VA, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, Philadelphia
7. Hyman SE, Nestler EJ: The Molecular Foundation of Psychiatry, American Psychiatric Press, Inc, Washington, DC
8. Schatzberg AF, Nemeroff CB: Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington DC
9. Kalat JW: Biological Psychology. North Carolina State University, Thomson, Wadworth, Australia
10. Jurnal yang terkait dengan modul, misalnya *Biological Psychiatry* , *American Journal of Psychiatry*, dan *British Journal of Psychiatry*

X. TUJUAN PEMBELAJARAN

Tujuan Umum: Memberikan pemahaman mengenai dasar-dasar neurobiologi dan kaitan neurobiologi dengan gangguan jiwa

Tujuan Khusus : Memberikan pemahaman mengenai;

1. Sistem Saraf
2. Komunikasi pada Sinaps
3. Anatomi Sistem Saraf
4. Stres dengan Sistem Otonom
5. Stres dengan *Hypothalamic-pituitary- cortex adrenal-axis (HPA)*

6. Neurobiologi pada Skizofrenia
7. Neurobiologi pada Gangguan *Mood Bipolar*

VIII. KOMPETENSI

Selesai modul diharapkan peserta mampu:

1. Menjelaskan tentang dasar-dasar neurobiologi
2. Menjelaskan tentang kaitan neurobiologi dengan gangguan jiwa

IX. STRATEGI / METODE PEMBELAJARAN UNTUK MENCAPAI TUJUAN

Modul ini diberikan dalam bentuk kuliah, seminar, dan diskusi. Modul diberikan dalam enam sesi dan setiap sesi terdiri dari dua jam. Di bawah ini adalah topik setiap sesi:

- Topik sesi I : Sistem Saraf
- Topik sesi II: Komunikasi pada Sinaps
- Topik sesi III: Anatomi Sistem Saraf
- Topik sesi IV: Stres dengan Sistem Otonom dan
Stres dengan *hypothalamic-pituitary- cortex adrenal-axis (HPA)*
- Topik sesi V: Neurobiologi Skizofrenia
- Topik sesi VI: Neurobiologi Gangguan *Mood Bipolar*

Sesi I. Sistem Saraf

Tujuan Pembelajaran

Peserta didik dapat memperoleh pemahaman kognitif mengenai:

- A. Neuron
- B. Glia
- C. Impuls Saraf

A. Neuron

Must to Know Key Points:

- Istilah, jumlah, bentuk, dan fungsi neuron
- Struktur utama neuron yaitu nukleus, plasma membran, mitokondria, dan ribosom
- Anatomi neuron yaitu soma (badan sel), akson, dendrit, dan terminal presinaps
- Istilah-istilah terkait neuron seperti aferen, eferen, dan intrinsik
- Beda antara neuron motorik dan neuron sensorik
- Sawar otak, fungsi, dan mekanisme kerja sawar otak

B. Glia

Must to Know Key Points:

- Istilah glia, jumlah, ukuran, dan fungsinya.
- Jenis glia, misalnya astrosit, migroglia, oligodendrosit, sel schwan, dan glia radial

C. Impuls saraf

Must to Know Key Points:

- Impuls saraf
- *The resting potential* (potensial diam)
- Kanal ion pada membran neuron
- Polarisasi, hiperpolarisasi, dan depolarisasi
- Aksi potensial dan dasar molekuler aksi potensial
- Hukum *all-or-none*.

Sesi II. Komunikasi pada Sinaps

- A. Kones Sinaps
- B. Peristiwa Kimia pada Sinaps
- C. Kerja Obat pada Sinaps

A. Konsep Sinaps

Must to Know Key Points:

- Istilah dan jenis sinaps
- Komunikasi antar sinaps

B. Peristiwa Kimia pada Sinaps

Must to Know Key Points:

- Sekuensi peristiwa kimia pada sinaps
- Istilah neurotransmiter dan tipenya
- Sintesis neurotransmiter
- Transportasi neurotransmiter
- Pengelepasan dan difusi neurotransmiter
- Kolokasi neurotransmiter di otak
- Aktivitas reseptor postsinap

- Inaktivasi dan ambilan kembali neurotransmitter
- Jaras-jaras neurotransmitter monoamin
- Neuromodulator
- Neuropeptida

C. Tempat-Tempat Bekerjanya Obat-Obat Psikofarmaka

Must to know key points:

Sesi III. Anatomi Sistem Saraf

Must to Know Key Points:

- Regio otak yang termasuk hemisfer serebri dan fungsinya
- Regio otak yang termasuk ke dalam diensefalon dan fungsinya
- Regio otak yang termasuk ke dalam batang otak dan fungsinya
- Regio otak yang termasuk ke dalam serebelum dan fungsinya
- Regio otak yang termasuk ke dalam sistem limbik dan fungsinya

Sesi IV. Kaitan Stres dengan Sistem Otonom dan Aksi HPA

Must to Know Key Points:

- Istilah stres
- Pengaruh stres terhadap sistem otonom
- Pengaruh stres terhadap aksis HPA

Sesi V. Neurobiologi skizofrenia

Must to Know Key Points:

1. Hipotesis dopamin pada skizofrenia
2. Abnormalitas struktur otak
3. Interaksi neurotransmiter pada skizofrenia

Sesi VI. Neurobiologi pada Gangguan Mood Bipolar

Must to Know Key Points:

1. Peran genetika pada Gangguan Mood Bipolar
2. Neurotransmiter pada Gangguan Mood Bipolar
3. Hipotesis *cell signaling* Gangguan Mood Bipolar

X. EVALUASI

Kognitif

Ujian tertulis dalam bentuk esai (bobot 60%).

Contoh Soal:

1. Sebutkanlah empat struktur utama yang membentuk neuron?
2. Apa tugas utama sawar otak?
3. Sebutkanlah zat kimia yang dapat melewati sawar otak dengan bebas?
4. Sebutkanlah zat kimia yang memerlukan transpor aktif untuk melewati sawar otak?
5. Apa beda hiperpolarisasi dengan depolarisasi?
6. Apa hubungan antara ambang dengan aksi potensial?
7. Selama peningkatan aksi potensial apakah ion natrium bergerak ke dalam atau keluar? Mengapa?
8. Apa yang dimaksud dengan neurotransmitter, neuromodulator, dan neuropeptida?
9. Sebutkanlah neurotransmitter yang termasuk monoamin.
10. Apa perbedaan antara sinaps ionotropik dengan metabotropik?
11. Apa yang terjadi pada neurotransmitter setelah ia menstimulasi reseptor postsinaps?
12. Apa yang dimaksud dengan kerja agonis, antagonis, dan parsial agonis.
13. Jelaskanlah pengaruh stres terhadap sistem otonom.
14. Jelaskanlah pengaruh stres terhadap aksis HPA.
15. Jelaskanlah hipotesis dopamin yang terkait dengan skizofrenia.
16. Sebutkanlah peranan hipotalamus.
17. Jelaskanlah fungsi amigdala dan hipokampus.
18. Jelaskanlah peran genetika pada gangguan *mood* bipolar.
19. Jelaskanlah hipotesis neurotransmitter yang terkait dengan gangguan *mood* bipolar.
20. Jelaskanlah tentang hipotesis *cell signaling* pada gangguan *mood* bipolar.

Psikomotor

Kemampuan membuat tinjauan pustaka yang terkait dengan salah satu tujuan modul (bobot 40%). Makalah minimal berisi 3000 kata yang isinya mengenai salah satu yang menjadi tujuan modul. Makalah harus memperlihatkan pencapaian keluaran pembelajaran seperti yang tertera di atas. Daftar judul makalah akan dimasukkan ke dalam *booklet* modul sehingga tidak ada pengulangan judul makalah untuk kelompok berikutnya.

Afektif

Kehadiran dalam mengikuti seminar atau kuliah

Penyelesaian tugas tepat waktu

Keterlibatan dalam kegiatan belajar-mengajar selama pelaksanaan modul

PENUNTUN BELAJAR MODUL PSIKIATRI BIOLOGI

Lakukan penilaian kinerja pada setiap langkah / tugas dengan menggunakan skala penilaian dibawah ini:

- | | | |
|----------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | perlu perbaikan | Langkah atau tugas tidak dikerjakan secara benar, atau dalam urutan yang salah (bila diperlukan) atau diabaikan |
| 2 | mampu | Langkah atau tugas dikerjakan secara benar, dalam urutan yang benar (bila diperlukan), tetapi belum dikerjakan secara lancar |
| 3 | mahir | Langkah atau tugas dikerjakan secara efisien dan dikerjakan dalam urutan yang benar (bila diperlukan) |

Nama Peserta Didik:		Tanggal:				
No	KEGIATAN/LANGKAH	Nilai				
		A	B	C	D	E
	Penguasaan Teori					
1	Memahami Sistem Saraf					
2	Memahami Komunikasi pada Sinaps					
3	Memahami Anatomi Sistem Saraf					
4	Memahami Hubungan Stres dengan Sistem Otonom dan Stres dengan <i>hypothalamic-pituitary- cortex adrenal-axis (HPA)</i>					
5	Memahami Neurobiologi Skizofrenia					
6	Neurobiologi Gangguan <i>Mood</i> Bipolar					

DAFTAR TILIK PENILAIAN KOMPETENSI

Lakukan penilaian kinerja pada setiap langkah / tugas dengan menggunakan skala penilaian dibawah ini:

- Memuaskan** Langkah atau tugas dikerjakan secara efisien dan dikerjakan dalam urutan yang benar (bila diperlukan)
- Perlu perbaikan** Langkah atau tugas tidak dikerjakan secara benar, atau dalam urutan yang salah (bila diperlukan) atau diabaikan
- TD**
Tidak diamati Langkah atau tugas yang ada di dalam daftar tilik tidak dilakukan karena penilai telah menilai sebelumnya atau tidak perlu diperagakan

Nama Peserta Didik:		Tanggal:				
No	DAFTAR TILIK PENILAIAN KOMPETENSI	Nilai				
		A	B	C	D	E
1	Memahami Sistem Saraf					
2	Memahami Komunikasi pada Sinaps					
3	Memahami Anatomi Sistem Saraf					
4	Memahami Hubungan Stres dengan Sistem Otonom dan Stres dengan <i>hypothalamic-pituitary- cortex adrenal-axis (HPA)</i>					
5	Memahami Neurobiologi Skizofrenia					
6	Neurobiologi Gangguan <i>Mood</i> Bipolar					

MODUL III

MODUL PSIKIATRI BIOLOGI (Buku Panduan Peserta)

Penyusun: DR. Dr. Nurmiati Amir, SpKJ (K)

XI. LATAR BELAKANG

Sejak dua dekade yang lalu terjadi perubahan paradigma yang signifikan dalam bidang psikiatri. Terdapat pergeseran bentuk pendekatan yaitu dari bentuk psikoanalisis atau psikodinamik ke arah biomedik dan neurobiologik. Begitu pula, dengan ditetapkannya “ Dekade Otak”, pada beberapa tahun yang lalu, terjadi peningkatan perkembangan ilmu psikiatri, khususnya di bidang psikiatri biologi.

Saat ini, beberapa alat pencitraan otak yang digunakan dalam penelitian psikiatri, dapat mengetahui beberapa penyebab dan mekanisme terjadinya gangguan jiwa. Alat-alat tersebut memberikan kesempatan kepada peneliti untuk dapat memvisualisasikan dan mengukur keadaan otak manusia hidup. Selain itu, sarana untuk penelitian genetika molekuler dan neurobiologi yang dapat memetakan genom dan mengidentifikasi dasar-dasar genetika pada berbagai gangguan jiwa tersedia di seluruh penjuru dunia. Penelitian tentang gangguan jiwa, saat ini, terjadi dalam era genom dan era neurosains. Sarana-sarana genetika molekuler, biologi molekuler, neurobiologi, dan pencitraan otak digunakan untuk mengetahui penyebab gangguan jiwa. Daerah-daerah otak dipetakan secara paralel dengan genom. Hasil-hasil penelitian yang menyatakan bahwa gangguan jiwa tertentu didasari oleh gangguan otak ternyata berperan pula dalam menurunkan stigma terhadap gangguan jiwa.

Kepedulian bahwa manusia harus dilihat secara komprehensif merupakan hal yang tidak dapat ditawar lagi. Dalam menghadapi manusia harus disadari bahwa tidak ada dikotomi, misalnya antara jiwa dengan tubuh, medikamentosa dengan psikoterapi, dan *gene* dengan lingkungan.

Pemisahan antara jiwa dengan otak terletak hanya pada bahasa yang digunakan sehari-hari. Otak merujuk pada organ fisik sedangkan jiwa kepada konsep abstrak. Karena tidak dapat diraba, jiwa sering dianggap tidak “nyata”. Sebaliknya, karena dikategorikan hanya gangguan jiwa, otak sering dianggap tidak penting.

Tak ubahnya seperti penari dan tarinya, otak dan jiwa merupakan dua hal yang tidak dapat dipisahkan. Ia merupakan dua kata yang berbeda tetapi merujuk pada satu atau aktivitas yang sama. Dalam kehidupan manusia, tidak akan pernah ada yang satu tanpa yang lainnya. Jiwa merupakan hasil aktivitas yang terjadi di otak mulai tingkat molekuler, seluler, dan anatomi. Hanya dari otak muncul rasa senang, sedih, nyeri, takut, dan benci. Melalui otak, manusia berpikir, melihat, mendengar, dan lain-lain.

Dikotomi yang salah antara jiwa dengan otak menyebabkan kesalahan dalam mengerti manusia. Hal ini dapat menyebabkan pembagian penyakit atas fisik dan jiwa. Penyakit fisik diobati dengan baik sedangkan penyakit jiwa distigma. Sebenarnya, semua penyakit memiliki aspek biologi, psikologi, dan sosial, misalnya diabetes, kanker dan penyakit kardiovaskular.

Oleh karena itu, psikiatri biologi perlu dipelajari oleh seseorang yang akan berpraktik sebagai ahli di Bidang Kedokteran Jiwa.

XII. WAKTU PEMBELAJARAN

Waktu pembelajaran keseluruhan modul : 12 jam

Sesi dalam kelas (kuliah, seminar, dan diskusi): 10 jam

Sesi dengan fasilitasi pembimbing : 2 jam

XIII. KRITERIA PESERTA DIDIK

Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa, Tahap I, Semester 1-2

XIV. KRITERIA PENDIDIK

Modul ini diberikan oleh staf pengajar yang telah mendalami psikiatri biologi

XV. REFERENSI

11. Kaplan & Sadock's: Comprehensive Textbook of Psychiatry , Sadock BJ, Sadock VA, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, Philadelphia
12. Hyman SE, Nestler EJ: The Molecular Foundation of Psychiatry, American Psychiatric Press, Inc, Washington, DC
13. Schatzberg AF, Nemeroff CB: Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington DC
14. Kalat JW: Biological Psychology. North Carolina State University, Thomson, Wadworth, Australia
15. Jurnal yang terkait dengan modul, misalnya *Biological Psychiatry* , *American Journal of Psychiatry*, dan *British Journal of Psychiatry*

XVI. TUJUAN PEMBELAJARAN

Tujuan Umum: Memberikan pemahaman mengenai dasar-dasar neurobiologi dan kaitan neurobiologi dengan gangguan jiwa

Tujuan Khusus : Memberikan pemahaman mengenai;

1. Sistem Saraf
2. Komunikasi pada Sinaps
3. Anatomi Sistem Saraf
4. Stres dengan Sistem Otonom
5. Stres dengan *Hypothalamic-pituitary- cortex adrenal-axis (HPA)*
6. Neurobiologi pada Skizofrenia
7. Neurobiologi pada Gangguan *Mood Bipolar*

VII. KOMPETENSI

Selesai modul diharapkan peserta mampu:

3. Menjelaskan tentang dasar-dasar neurobiologi
4. Menjelaskan tentang kaitan neurobiologi dengan gangguan jiwa

VIII. STRATEGI / METODE PEMBELAJARAN UNTUK MENCAPAI TUJUAN

Modul ini diberikan dalam bentuk kuliah, seminar, dan diskusi. Modul diberikan dalam enam sesi dan setiap sesi terdiri dari dua jam. Di bawah ini adalah topik setiap sesi:

Sesi I : Sistem Saraf

Sesi II: Komunikasi pada Sinaps

Sesi III: Anatomi Sistem Saraf

Sesi IV: Stres dengan Sistem Otonom dan

Stres dengan *hypothalamic-pituitary- cortex adrenal-axis (HPA)*

Sesi V: Neurobiologi Skizofrenia

Sesi VI: Neurobiologi Gangguan *Mood* Bipolar

Sesi I : Sistem Saraf

Tujuan Pembelajaran

Peserta didik dapat memperoleh pemahaman kognitif mengenai:

- D. Neuron
- E. Glia
- F. Impuls Saraf

A. Neuron

Must to Know Key Points:

- Istilah, jumlah, bentuk, dan fungsi neuron
- Struktur utama neuron yaitu nukleus, plasma membran, mitokondria, dan ribosom
- Anatomi neuron yaitu soma (badan sel), akson, dendrit, dan terminal presinaps
- Istilah-istilah terkait neuron seperti aferen, eferen, dan intrinsik
- Beda antara neuron motorik dan neuron sensorik
- Sawar otak, fungsi, dan mekanisme kerja sawar otak

Sesi II. Komunikasi pada Sinaps

- A. Koneksi Sinaps
- B. Peristiwa Kimia pada Sinaps
- C. Kerja Obat pada Sinaps

A. Konsep Sinaps

Must to Know Key Points:

- Istilah dan jenis sinaps
- Komunikasi antar sinaps

B. Peristiwa Kimia pada Sinaps

Must to Know Key Points:

- Sekuensi peristiwa kimia pada sinaps
- Istilah neurotransmitter dan tipenya
- Sintesis neurotransmitter
- Transportasi neurotransmitter
- Pengelepasan dan difusi neurotransmitter
- Kolokasi neurotransmitter di otak
- Aktivitas reseptor postsinap
- Inaktivasi dan ambilan kembali neurotransmitter
- Jaras-jaras neurotransmitter monoamin
- Neuromodulator
- Neuropeptida

C. Tempat-Tempat Bekerjanya Obat-Obat Psikofarmaka

Must to know key points:

Sesi III. Anatomi Sistem Saraf

Must to Know Key Points:

- Regio otak yang termasuk hemisfer serebri dan fungsinya
- Regio otak yang termasuk ke dalam diensefalon dan fungsinya
- Regio otak yang termasuk ke dalam batang otak dan fungsinya
- Regio otak yang termasuk ke dalam serebelum dan fungsinya
- Regio otak yang termasuk ke dalam sistem limbik dan fungsinya

Sesi IV. Kaitan Stres dengan Sistem Otonom dan Aksi HPA

Must to Know Key Points:

- Istilah stres
- Pengaruh stres terhadap sistem otonom
- Pengaruh stres terhadap aksis HPA

Sesi V. Neurobiologi skizofrenia

Must to Know Key Points:

4. Hipotesis dopamin pada skizofrenia
5. Abnormalitas struktur otak
6. Interaksi neurotransmitter pada skizofrenia

Sesi VI. Neurobiologi pada Gangguan Mood Bipolar

Must to Know Key Points:

1. Peran genetika pada Gangguan Mood Bipolar
2. Neurotransmitter pada Gangguan Mood Bipolar
3. Hipotesis *cell signaling* Gangguan Mood Bipolar

X. EVALUASI

Kognitif

Ujian tertulis dalam bentuk esai (bobot 60%).

Contoh Soal:

21. Sebutkanlah empat struktur utama yang membentuk neuron?
22. Apa tugas utama sawar otak?
23. Sebutkanlah zat kimia yang dapat melewati sawar otak dengan bebas?
24. Sebutkanlah zat kimia yang memerlukan transpor aktif untuk melewati sawar otak?
25. Apa beda hiperpolarisasi dengan depolarisasi
26. Apa hubungan antara ambang dengan aksi potensial?
27. Selama peningkatan aksi potensial apakah ion natrium bergerak ke dalam atau keluar? Mengapa?
28. Apa yang dimaksud dengan neurotransmitter, neuromodulator, dan neuropeptida
29. Sebutkanlah neurotransmitter yang termasuk monoamin
30. Apa perbedaan antara sinaps ionotropik dengan metabotropik
31. Apa yang terjadi pada neurotransmitter setelah ia menstimulasi reseptor postsinaps.
32. Apa yang dimaksud dengan kerja agonis, antagonis, dan parsial agonis.
33. Jelaskanlah pengaruh stres terhadap sistem otonom
34. Jelaskanlah pengaruh stres terhadap aksis HPA
35. Jelaskanlah hipotesis dopamin yang terkait dengan skizofrenia
36. Sebutkanlah peranan hipotalamus

37. Jelaskanlah fungsi amigdala dan hipokampus
38. Jelaskanlah peran genetika pada gangguan *mood* bipolar
39. Jelaskanlah hipotesis neurotransmitter yang terkait dengan gangguan *mood* bipolar
40. Jelaskanlah tentang hipotesis *cell signaling* pada gangguan *mood* bipolar

Psikomotor

Kemampuan membuat Membuat tinjauan pustaka yang terkait dengan salah satu tujuan modul (bobot 40%). Makalah minimal berisi 3000 kata yang isinya mengenai salah satu yang menjadi tujuan modul. Makalah harus memperlihatkan pencapaian keluaran pembelajaran seperti yang tertera di atas. Daftar judul makalah akan dimasukkan ke dalam *booklet* modul sehingga tidak ada pengulangan judul makalah untuk kelompok berikutnya

Afektif

Kehadiran dalam mengikuti seminar atau kuliah

Penyelesaian tugas tepat waktu

Keterlibatan dalam kegiatan belajar-mengajar selama pelaksanaan modul

Penuntun Belajar

**PENUNTUN BELAJAR
MODUL PSIKIATRI BIOLOGI**

Lakukan penilaian kinerja pada setiap langkah / tugas dengan menggunakan skala penilaian dibawah ini:

- 1 perlu perbaikan** Langkah atau tugas tidak dikerjakan secara benar, atau dalam urutan yang salah (bila diperlukan) atau diabaikan
- 2 mampu** Langkah atau tugas dikerjakan secara benar, dalam urutan yang benar (bila diperlukan), tetapi belum dikerjakan secara lancar
- 3 mahir** Langkah atau tugas dikerjakan secara efisien dan dikerjakan dalam urutan yang benar (bila diperlukan)

Nama Peserta Didik:		Tanggal:				
No	KEGIATAN/LANGKAH	Nilai				
		A	B	C	D	E
	Penguasaan Teori					
1	Memahami Sistem Saraf					
2	Memahami Komunikasi pada Sinaps					
3	Memahami Anatomi Sistem Saraf					
4	Memahami Hubungan Stres dengan Sistem Otonom dan Stres dengan <i>hypothalamic-pituitary- cortex adrenal-axis (HPA)</i>					
5	Memahami Neurobiologi Skizofrenia					
6	Neurobiologi Gangguan <i>Mood</i> Bipolar					