

Review: Target Aksi Obat Terhadap Reseptor Dopamin

Angel Novia Fransiska¹, Anggi Ayu Pratama², Tiara Nurayuni³,
Putri Wulanbirru⁴, Datu Muhammad Cordova⁵, Chalisya Vanya Advaita⁶
Jekmal Malau^{7*}, Munir Alinu Mulki⁸

^{1,2,3,4,5,6,7,8} Prodi Farmasi, Universitas Singaperbangsa Karawang

Email : angelnovia199@gmail.com¹, anggiayu1720@gmail.com², tianaryn@gmail.com³,
wulanbirru03@gmail.com⁴, Datufarmasi@gmail.com⁵, chalisvanya@gmail.com⁶,
Jekmal.malau@fikes.unsika.ac.id^{7*}, Munir.alinu@fikes.unsika.ac.id⁸

Abstrak

Reseptor merupakan sebuah makromolekul protein seluler bersifat spesifik yang berikatan langsung dengan ligan. Terapi molekuler reseptor digunakan sebagai target aksi obat dengan hasil efikasi tepat. Reseptor dopamine memiliki peran penting dalam kinerja kontrol pergerakan sebagai fungsi kognitif dan fungsi peredaran. Reseptor dopamine adalah suatu target aksi obat dalam terapi penyakit terapi seperti parkinson dan skizofrenia. Dopamine merupakan senyawa neurotransmitter endokrin pada kelas katekolamin dan memiliki peran sangat penting dalam mengontrol motorik, kognisi, kepuasan, dan gairah. Beberapa subtype terdapat pada reseptor dopamine yaitu pertama D1&D5 sebagai pembentuk cAMP dengan aktivasi merangsang protein G dan kedua D2, D3 & D sebagai menghambat pembentukan cAMP mengaktifkan G-arrestin. Pada target aksi obat glutamat dapat mengurangi aktivitas glutamat yang berhubungan dengan perkembangan gejala skizofrenia. Skizofrenia merupakan seseorang yang mengalami gangguan mental kepribadian dan emosi, penyakit ini menyerang otak. Adapun peran dopamine dalam sistem saraf pusat adalah menunjukkan neuromodulator dalam psikosis penggunaan psikostimulan yang mengakibatkan pelepasan dopamine diselesaikan dengan menggunakan penghambatan dopamine. Dalam mengetahui target aksi obat terhadap reseptor dopamine dengan mengumpulkan beberapa jurnal internasional dari google scholar yang terpublikasikan.

Kata kunci: *reseptor; dopamine; subtype; aksi obat; peran dopamine*

Abstract

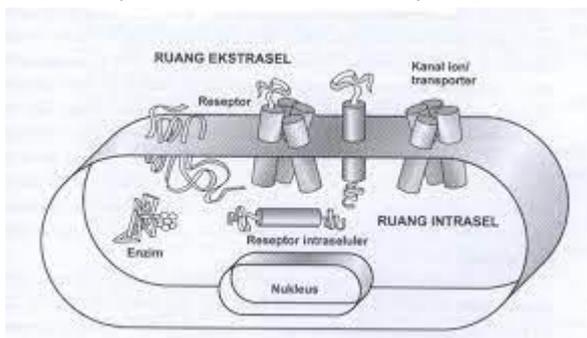
The receptor is a specific cellular protein macromolecule that binds directly to a ligand. Receptor molecular therapy is used as a target of drug action with precise efficacy results. Dopamine receptors have an important role in the performance of movement control as cognitive function and circulatory function. Dopamine receptors are a target of drug action in the treatment of therapeutic diseases such as Parkinson's and schizophrenia. Dopamine is an endocrine neurotransmitter compound in the catecholamine class and has a very important role in motor control, cognition, satisfaction, and arousal. Several subtypes are present in the dopamine receptor, namely firstly D1&D5 as the formation of cAMP by stimulating G protein activation and secondly D2, D3 & D as inhibiting the formation of cAMP activating G-arrestin. The target action of glutamate drugs can reduce glutamate activity associated with the development of schizophrenic symptoms. Schizophrenia is someone who experiences mental personality and emotional disorders, this disease attacks the brain. The role of dopamine in the central nervous system is to show a neuromodulator in psychosis using psychostimulants which results in the

release of dopamine being resolved by using dopamine inhibition. In knowing the target of drug action on dopamine receptors by collecting several published international journals from Google Scholar.

Keywords: *receptor; dopamine; subtype; drug action; the role of dopamine*

PENDAHULUAN

Pada bidang farmakologi molekuler, obat dapat didefinisikan sebagai produk kimia yang dapat berinteraksi selektif dalam menghasilkan efek terapi pada sistem biologi (Prabowo, 2021). Untuk mencapai hasil terapi maksimum, obat harus melalui empat tahapan dasar, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) (Nasution, 2015). Akan tetapi, dalam kerja obat harus tepat dalam mencapai target aksi obatnya, hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya efek samping yang tidak diinginkan oleh konsumen. Terdapat beberapa agen biologis tubuh yang biasa menjadi target kerja obat, seperti kanal ion, enzim, transporter (*carrier*), dan reseptor (Ikawati, 2018).



Reseptor adalah makromolekul protein seluler yang bersifat spesifik dalam berikatan langsung dengan ligan (hormon, neurotransmitter dan obat) (Zullies et al., 2018). Khususnya dalam terapi molekuler, reseptor sering digunakan sebagai target aksi obat dengan hasil efikasi yang tepat. Reseptor dopamin adalah salah satu jenis reseptor *G-protein coupled* yang dapat menstimulasi dan menghambat adenilat siklase. Diketahui bahwa reseptor dopamin memegang peran dalam kinerja kontrol pergerakan, fungsi kognitif dan fungsi peredaran darah. Oleh karena itu, reseptor dopamin menjadi salah satu target aksi obat khususnya dalam terapi penyakit seperti skizofrenia dan parkinson (Fitri, Saleh, & Theodorus, 2022).

Point	Dopamine Family D1		Dopamine Family D2		
	D1	D5	D2	D3	D4
Letak reseptor	Hipotalamu, korteks, ganglia basal.	Hipotalamus, ganglia basal.	Glandula pituitari, korteks, sistem limbik.	Basal ganglia, sistem limbik.	Basal ganglia, sistem limbik.
Protein G	Gs.	Gs.	Gi.	Gi.	Gi.
Transduksi signal	Aktivasi adenilat siklase.	Aktivasi adenilat siklase.	Inhibitor adenilat siklase.	Inhibitor adenilat siklase.	Inhibitor adenilat siklase.

Peranan dalam sistem biologis	Berperan dalam mual dan muntah.	Berperan dalam mual dan muntah.	Berperan dalam penyakit skizofrenia, Parkinson, hiperprolaktin emia mual dan muntah.	Berperan dalam penyakit skizofrenia, Parkinson, hiperprolaktinemia mual dan muntah.	Berperan dalam penyakit skizofrenia, Parkinson, hiperprolaktinemia mual dan muntah.
-------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	--	---	---

Ilmu pengetahuan dalam target aksi obat reseptor dopamin harus digali kembali mengikuti perkembangan riset global. Pada kesempatan ini, kami ingin melakukan pencarian dalam bentuk studi literatur jurnal mengenai target aksi obat reseptor dopamin dari riset skala nasional dan global. Hasil pencarian kami, ditemukan ada 15 jurnal gabungan nasional dan internasional untuk dijadikan literatur lebih dalam mengenai reseptor dopamin dengan obat sebagai salah satu ligannya.

METODE

Metode yang digunakan merupakan studi literatur menggunakan *database Google scholar*. Sumber data primer yang diperoleh berupa jurnal nasional dan jurnal internasional yang selanjutnya dilakukan skrining. Kriteria inklusi yang telah ditetapkan yaitu jurnal yang diterbitkan pada tahun 2010-2022 dengan judul dan isi yang sesuai dengan tujuan penelitian sehingga diperoleh artikel yang relevan.

HASIL & PEMBAHASAN

NO	JUDUL	HASIL
1.	Genetic variants in dopamine receptors influence on heterodimerization in the context of antipsychotic drug action (Varian genetik dalam reseptor dopamine berpengaruh pada heterodimerisasi dalam konteks aksi obat antipsikotik) (2020)	Dopamin klasik dari skizofrenia mengusulkan bahwa hiperaktivitas transmisi dopamin bertanggung jawab atas gejala positif (halusinasi, delusi) yang diamati pada gangguan ini. Pada Gen reseptor dopamin D2 (D2R) manusia memiliki varian polimorfik, tiga di antaranya mengubah urutan asam aminonya: Val96Ala, Pro310Ser dan Ser311Cys. Peran fungsional mereka tidak pernah menjadi objek studi ekstensif, meskipun ada beberapa bukti yang berkorelasi dengan skizofrenia.

2.	Identifikasi Keluhan Peningkatan Berat Badan Subjektif pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik di RSJ HB. Saanin Padang. (2020)	Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi keluhan peningkatan berat badan subjektif pada penderita skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik. Pada tabel 1 diperoleh data penderita skizofrenia terbanyak pada kelompok usia 26-67 tahun, berjenis kelamin laki-laki dan tidak bekerja. Peningkatan berat badan pada subjek penelitian, yang mendapat terapi antipsikotik tipikal, atipikal dan kombinasi.
3.	Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences (Target molekuler antipsikotik atipikal: Dari mekanisme aksi hingga perbedaan klinis). (2018)	Antipsikotik (AP) yaitu obat yang biasa diresepkan untuk mengobati skizofrenia, gangguan bipolar, dan lainnya masalah negatif dan kognitif yang terkait dengan gangguan tersebut, termasuk penurunan motorik yang kuat alasan ini, telah ada upaya kuat dalam komunitas ilmiah biomedis dan farmasi untuk temukan obat baru seefektif clozapine, tetapi tanpa efek samping yang relevan. Penyakit otak yang ditandai dengan ciri psikotik.
4.	Dopamine Receptors and the Kidney: An Overview of Health and Pharmacological-Targeted Implications (Reseptor Dopamin dan Ginjal: Gambaran Umum Implikasi Kesehatan dan Target Farmakologis). (2021)	Sistem dopaminergik dapat beradaptasi dengan berbagai situasi fisiologis atau patologis yang dialami ginjal sepanjang hidup dengan mempertahankan homeostasis natriuresis, volume ekstraseluler, dan tingkat tekanan darah. Peran disfungsi reseptor dopamin pada ginjal sangat jelas ditetapkan dalam patogenesis hipertensi esensial. . Reseptor dopamin yang berbeda (D1-D5) menunjukkan efek perlindungan terhadap hipertensi dan gangguan ginjal.

5.	<p>Improving Current Treatments for Schizophrenia (Meningkatkan Perawatan Saat Ini untuk Skizofrenia). (2016)</p>	<p>Pengobatan skizofrenia pertama yang relatif spesifik dimulai sekitar 60 tahun yang lalu dengan klorpromazin antipsikotik. pengobatan untuk individu yang terkenal termasuk metode yang tidak spesifik, sebagian besar kuat seperti insulin dalam, lobektomi/leukotomi. Reseptor dopamin yang terlibat dalam pengurangan gejala psikosis oleh fenotiazin dan butyrophenone dijelaskan pada tahun 60an dan 70an, bersamaan dengan anggapan bahwa eksaserbasi gejala skizofrenia mengikuti peningkatan aktivitas dopamin dan/atau norepinefrin. Hasil skizofrenia di sekitar 60% dari pasien menerima manfaat kecacatan dalam tahun pertama setelah diagnosis [Ho et al., 1997] dan telah diperkirakan bahwa intervensi saat ini paling banyak dapat mengurangi 25% dari beban penyakit</p>
6.	<p>Altered brainstem responses to modafinil in schizophrenia: implications for adjunctive treatment of cognition (Response batang otak yang berubah terhadap modafinil pada skizofrenia: implikasi untuk pengobatan tambahan kognisi). (2018)</p>	<p>Aktivitas modulasi Modafinil secara di locus coeruleus (LC) dan area ventral tegmental (VTA) pada kelompok pasien. Namun, dibandingkan dengan kelompok pembanding yang sehat, efek ini diubah sebagai fungsi tuntutan tugas: efek obat bebas kontrol pada penonaktifan relatif dilemahkan (lebih dangkal) di LC dan dibesar-besarkan (lebih dalam) di VTA; sebaliknya, sekali lagi dibandingkan dengan kelompok pembanding, efek obat terkait kontrol pada aktivasi positif dilemahkan pada LC, VTA, dan jaringan kontrol kognitif kortikal. Efek yang berubah pada LC dan VTA ini secara signifikan dan spesifik terkait dengan tingkat antagonisme reseptor alfa-2 adrenergik dan dopamin-2, masing-masing, dengan antipsikotik yang diresepkan secara bersamaan. Hasil MRI dalam kelompok skizofrenia Kelompok SZ menunjukkan efek pengobatan independent kontrol yang signifikan (yaitu, di kedua jenis isyarat) di kedua locus coeruleus dan area tegmental ventral.</p>

7.	Dopamine D2 Receptor Modulation of Human Response Inhibition and Error Awareness (Modulasi Reseptor Dopamin D2 Respons Manusia Penghambatan dan Kesadaran Kesalahan). (2013)	Dua peserta lainnya memiliki SSRT yang 2 SD di luar rata-rata dan dikeluarkan dari analisis. Oleh karena itu, analisis akhir didasarkan pada 21 peserta. Tingkat rata-rata persentase penghambatan baik dalam kondisi cabergoline dan plasebo adalah 49,5%, yang menunjukkan bahwa algoritma pelacakan telah berhasil menyatu pada ambang penghambatan kritis 50%. Variabel dependen dari paradigma stop signal diajukan ke uji t sampel berpasangan yang membandingkan efek cabergoline versus plasebo. Ada efek utama yang signifikan dari Kondisi Obat pada SSRT [$t(20) = 2.41$, $p < .05$] sehingga cabergoline mempercepat SSRT ($M = 217$ msec, $SD = 31.7$ msec) dibandingkan dengan plasebo ($M = 232$ msec, $SD = 37,9$ mdet).
8.	Beyond Dopamine Receptor Antagonism: New Targets for Schizophrenia Treatment and Prevention (Melampaui Antagonis Reseptor Dopamin: Target Baru untuk Pengobatan dan Pencegahan Skizofrenia).(2021)	Pengobatan skizofrenia (SCZ) secara historis bergantung pada penggunaan obat antipsikotik untuk mengobati psikosis, dengan semua antipsikotik yang tersedia saat ini bekerja melalui antagonisme reseptor dopamin D2. Meskipun antipsikotik mengurangi gejala psikotik pada banyak pasien, antipsikotik menimbulkan banyak efek yang tidak diinginkan dan tidak efektif melawan gejala negatif dan kognitif.
9.	Polimorfisme Gen DRD2 rs1799732 (-141c) Terhadap Terapi Aripiprazole pada Pasien Skizofrenia.(2022)	Polimorfisme rs1799732 (-141C) terletak di wilayah promotor 5' dari DRD2, di mana SNP ini dapat mempengaruhi modulasi aktivitas transkripsi dan kepadatan reseptor D2. Bertujuan memberikan telaah pustaka mengenai polimorfisme Rs 1799732 (-141C) karena polimorfisme gen ini merupakan polimorfisme gen yang paling banyak dijumpai di seluruh dunia terkait kejadian skizofrenia.
10.	Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. (2015)	Pengobatan skizofrenia dan gangguan mood dan memiliki menggeser konsep modulasi dopamin di luar pendekatan yang mapan dari antagonis reseptor dopamin D2 (D2R) onisme.

Reseptor Dopamin

Dopamin adalah Neurotransmitter yang mengakibatkan RDS (Reward Depletion Syndrome) serta menyusun sintesis dalam asam amino tirosin terminal sinaptik yang kemudian akan dikeluarkan dicelah adaptor. Dopamin merupakan neurotransmitter endokrin milik kelas katekolamin. Dopamin memiliki peranan yang sangat penting untuk mengontrol motorik, motivasi, gairah, kognisi dan Kepuasan, dan sifat tingkat rendah misalnya menyusui dan pornografi.

Terdapat beberapa subtipe reseptor dopamin, yaitu dibagi ke dalam dua kelompok. kelompok yang pertama termasuk merangsang D1 dan D5 Pembentukan cAMP dengan aktivasi merangsang protein G. Grup Kedua Mengandung reseptor D2, D3 dan D. Reseptor D2 menghambat pembentukan cAMP mengaktifkan G-arrestin. Pasien skizofrenia meningkatkan produksi dopamin. Kemudian dari hasil penelitian tersebut, gen dianggap terkait dengan skizofrenia diidentifikasi sebagai reseptor dopamin (gen DRD2) (gen DRD3), transporter dopamin dan serotonin.

Dopamin terlibat dalam banyak proses fisiologis dan perilaku, termasuk kognitif, gerakan, suasana Hati, Motivasi dan Penghargaan abnormalitas sistem dopaminergik sentral menimbulkan berbagai penyakit neuropsikiatri, termasuk penyakit Parkinson, gangguan perhatian hiperaktif (ADHD), Skizofrenia, gangguan bipolar, gangguan makan, dan kecanduan.

Gen DRD2 manusia terletak di Kromosom 11q22-23, tersusun dari delapan Ekson, terdiri dari setidaknya 270 kilobase. Berbagai penelitian telah menunjukkan Antagonis D2 merusak atribusi motivasi nilai-nilai dan menimbulkan respons emosional laporan pribadi. dalam beberapa dekade. Akhirnya banyak ditemukan polimorfisme. Pada gen ini misalnya polimorfisme -141C Sisipkan/hapus. Polimorfisme Ins/Del -141C pada gen DRD2 mungkin terkait dengan kerentanan melawan skizofrenia. Menurut laporan, polimorfisme - 141C Ins/Del (rs1799732) dari DRD2 dikaitkan dengan risiko skizofrenia, tetapi hasilnya tidak konsisten. Penelitian oleh Xiao L et al menemukan bahwa, kemungkinan polimorfisme Ins/Del -141C faktor predisposisi skizofrenia pada populasi Han. Dalam studi varian genetika Reseptor Dopamin D2 dan respons klinis obat antipsikotik: sebuah analisis menemukan hubungan yang signifikan antara -141C polimorfisme Ins/Del dengan respons obat antipsikotik. Disebabkan oleh SNP yang terletak di wilayah promotor 5 'DRD2, di mana itu mempengaruhi aktivitas transkripsi dan regulasi densitas reseptor D2.

Sistem Saraf

Sistem saraf pusat terletak di rongga bagian belakang tubuh, tempat otak berada tengkorak dan sumsum tulang belakang terletak di dalam kanal tulang belakang. Unggul pada vertebrata, otak dilindungi oleh tengkorak, sumsum tulang belakang dilindungi oleh tulang di belakang. otak dan sumsum tulang bagian belakang ditutupi dengan lapisan pelindung disebut meninges. Sistem saraf pusat memiliki fungsi mengkoordinasi semua aktivitas tubuh manusia. dalam koordinasi seluruh aktivitas tubuh manusia, sistem saraf Sistem saraf pusat dibantu oleh sistem saraf tepi adalah hubungan antara sistem pulsa sistem saraf pusat dan sel fisik.

Dopamin 2 adalah umpan balik negatif menyebabkan lepasnya neurotransmitter saat aktivasi. Reseptor alpha 2 juga berada dalam trombosit, yang mediator agregasi platelet dengan mempengaruhi konsentrasi enzim platelet adenylate cyclase. Tentang sistem saraf pusat, menggunakan obat-obatan seperti clonidine atau dexmedetomidine stimulasi 2 postsinaptik meningkat konduksi membran dan hiperpolarisasi, dengan demikian mengurangi pentingnya anestesi. Sistem pensinyalan transmembran termasuk tiga bagian, sebagai berikut: pengenalan website, website efektor atau katalis, dan transduser atau kopling. Peran dopamin menunjukkan neuromodulator dalam psikosis penggunaan psikostimulan mengakibatkan pelepasan dopamin dapat diselesaikan dengan menggunakan penghambat dopamin. Penelitian neuroimaging konfirmasi pasien skizofrenia meningkatkan sintesis dopamin.

Skizofrenia

Skizofrenia adalah mereka yang pernah mengalami mental *breakdown* atau gangguan kepribadian dan emosinya. Skizofrenia dapat disebut juga penyakit menyerang otak. otak memiliki proses mentransfer informasi kimia (neurotransmitter) menyampaikan informasi ke otak. Pada pasien skizofrenia, Dopamin neurotransmitter diproduksi secara alami berlebihan, kadar dopamin akan naik memainkan peran penting dalam produksi kesenangan, berbagai pengalaman bangun. pasien bisa Jika kadar menunjukkan gejala positif dan negatif ketidakseimbangan, kelebihan, atau dopamin tidak memadai.

Beberapa pendapat mengatakan jika aktivitas dopaminergik yang berlebihan menyebabkan skizofrenia. Perkembangan teori ini didasarkan pada dua pengamatan. Pertama, kemanjuran dan kemanjuran sebagian besar antipsikotik (yaitu antagonis reseptor dopamin) terkait dengan kemampuannya untuk bertindak sebagai antagonis reseptor dopamin 2. Kedua, Obat-obatan yang mempromosikan aktivitas Obat dopaminergik, terutama amfetamin, memiliki efek psikometrik. Dopamin memiliki peranan penting dalam patofisiologi.

Pada skizofrenia, perjalanan klinis kemajuan lambat, termasuk beberapa stadium dari yang sudah ada (penyakit primer), stadium keadaan aktif dan keadaan sisa. Berikut adalah penyebab patofisiologi skizofrenia:

- a. Pada skizofrenia, perjalanan klinis kemajuan lambat, termasuk beberapa stadium dari yang sudah ada (penyakit primer), stadium keadaan aktif dan keadaan sisa
- b. Peningkatan, penurunan ukuran ventrikel
Ukuran otak dan asimetri otak. Pengurangan ukuran hipokampus dan penurunan neuropsikiatri dan mengurangi antipsikotik tipikal.
- c. Hipotesis dopaminergik.
Skizofrenia dapat disebabkan oleh aktivitas aktivitas berlebihan atau berkurang dopaminergik dan reseptor dopamin yang tidak normal. reseptor dopamin yang terlalu aktif tengah ekor dengan perkembangan gejala positif. di samping itu, penurunan aktivitas reseptor dopamin korteks prefrontal dan gejala negatif berkembang. dopamin disekresikan oleh neuron dari badan selnya daerah tegmental otak tengah terletak di otak tengah dan otak bawah. Neuron ini menginduksi keadaan hiperaktivitas dopaminergik dalam sistem mesolimbik. dopamin disekresikan bagian medial dan anterior dari sistem limbik, terutama hipokampus, amigdala, nuklir nukleus kaudatus, nukleus dan lobus frontal, merupakan pusat pengendalian perilaku
- d. Disfungsi saluran glutamat.
Mengurangi aktivitas glutamat berhubungan dengan perkembangan gejala skizofrenia
- e. Serotonin (5 HT) gangguan.
Penderita skizofrenia mempertahankan level serotonin 5 HT tinggi. juga berhubungan dengan peningkatan ukuran ventrikel

Antipsikotik

Setelah diidentifikasi skizofrenia merupakan penyakit yang berumur lebih dari satu abad, individu yang terkena dampak, termasuk yang tidak akan diobati secara khusus, ini terutama koma insulin dalam, lobektomi/lobotomi, dll. Merawat skizofrenia sebagai penyakit relatif pertama dan terutama spesifik unit ini diidentifikasi sekitar 60 tahun yang lalu, Setelah menemukan bahwa N-dimethylamino-Propyl Chloro Phenothiazine (4560 RP) dapat digunakan melawan agitasi psikopat. Belakangan, faktanya blokade reseptor dopamine partisipasi fenotiazin mengurangi gejala psikotik Butyrophenone dijelaskan pada tahun 60an, 70an, dengan konsep deteriorasi. Gejala skizofrenia

setelah aktivitas meningkatkan dopamin dan/atau norepinefrin. Sejak itu, evolusi hipotesis dopamine Skizofrenia – Salah satu Gagasan Paling Abadi di Dunia Psikiatri, termasuk beberapa rekonseptualisasi.

Generasi Pertama - FGA: Antagonis Dopamin (obat potensi rendah -- Chlorpromazine; obat potensi tinggi - pimozide, generasi kedua - SGA: antagonis dopamin-serotonin (risperidone, paliperidone) dan antipsikotik poliamina (clozapine, azipine, ziprasidone, quinine, asenapine, iloperidone); generasi ketiga - TGA: selektivitas dopamin fungsional (omeprazole, brexpiprazole, cariprazine).

Meskipun FGA terutama antagonis dopamin D2, itu juga bertindak di situs reseptor lain, termasuk reseptor dopamin D1, D2, D3, dan D4, alfa 1 dan alfa adrenergik, serotonin 5HT2A dan 5HT2C, reseptor histamin dan muskarinik. TGA dianggap sebagai agonis D2 selektif/fungsional parsial ("penstabil dopamin"), kemungkinan bekerja pada situs 5-HT1A dan 5-HT2A. Meskipun peningkatan jumlah obat antipsikotik dapat dianggap bermanfaat, pengobatan gangguan ini masih jauh dari optimal.

Diperkirakan 60% orang dengan skizofrenia menerima tunjangan kecacatan dalam tahun pertama diagnosis, dan telah diperkirakan intervensi saat ini paling baik dapat mengurangi 25% dari beban penyakit. masalah utama antagonis D2 yang kuat, yaitu FGA (haloperidol, fluphenazine) kemampuan terbatas untuk menangani domain penyakit Negatif dan Kognitif, serta Risiko Gejala ekstrapiramidal. Begitu juga dengan perhatian utamanya Obat yang bekerja pada situs reseptor lain, Termasuk dopamin D1, D2, D3 dan D4, alpha 1 dan alpha2 Reseptor adrenergik, 5HT2A dan 5HT2C, dan reseptor histamin muskarin yang terkait dengan penambahan berat badan, Risiko sindrom metabolik dan hilangnya jaringan otak, penilaian risiko-manfaat yang hati-hati terhadap dosis dan durasi pengobatan direkomendasikan untuk setiap pasien.

TGA, terutama aripiprazole, di 2002. Kelompok ini juga termasuk brexpiprazole dan Cariprazine. TGA sebagai agonis D2 parsial dan bekerja pada reseptor 5-HT1A dan 5-HT2A. juga agonis parsial dapat bertindak sebagai lawan, tergantung pada konsentrasi dopamin endogen. memiliki konsentrasi dopamin yang tinggi (misalnya, di area tersebut keterlibatan mesolimbik pada gejala positif), agonis parsial bersaing dengan dopamin dan menyebabkan antagonism hasil parsial perbaikan klinis. Sebaliknya, jika konsentrasi dopamin rendah (misalnya, dalam korteks prefrontal), agonis parsial merangsang reseptor dopamin terakhir. Namun data dari berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa obat tersebut dapat Ini berfungsi sebagai ligan D2 selektif fungsional, di mana aktivitas intrinsiknya sangat bervariasi, tergantung pada lingkungan pensinyalan reseptor D2 (yaitu, mereka memiliki aktivitas fungsional sebagai antagonis reseptor D2 agonis postsinaptik dan parsial reseptor D2 striatal presinaptik), yang menghasilkan aktivitas antipsikotik tanpa Efek samping TGA menurunkan kadar prolaktin dan tidak menimbulkan gangguan menstruasi dibandingkan antipsikotik lainnya, Galaktorea dan efek samping terkait prolactin. Aktivitas antipsikotik yang diharapkan dan kurangnya efek samping olahraga dan efek menguntungkan Tingkat Prolaktin dapat menyebabkan Kepatuhan lebih baik dengan obat ini.

Semua antipsikotik yang sudah disetujui saat ini dapat memblokir reseptor dopamin, menunjukkan fungsi manipulatif agen dopaminergik mendasari respons terapeutik dalam psikosis. Namun, blokade D2 yang memadai oleh obat-obatan antipsikotik diperlukan tetapi tidak selalu cukup antipsikotik. bekerja lebih keras untuk ini terus merancang molekul yang efisien dan aman fokus pada tar selain reseptor DA (5HT, AMPA, NMDA, GlyT, CB1, dll.). Saat merancang obat baru, perawatan skizofrenia akan mendapat manfaat dari beberapa pertimbangan tambahan.

Pertama, karena FGA dan SGA sebagian besar memblokir transmisi postsinaptik dari obat dopamin ini juga mengurangi dopamin sinaptik basal blok postsinaptik yang mengarah ke upregulasi reseptor DA dan mengurangi efektivitas. Jika ada kesepakatan seperti itu mengobati disfungsi presinaptik untuk keseimbangan transmisi DA pada skizofrenia adalah protokol yang optimal terapi,

kemudian FGA dan SGA bekerja dengan memblokir neurotransmisi postsinaptik dapat dianggap sebagai penginduksi "ketidakcocokan" dalam jalur dopaminergik otak. kebanyakan perawatan mungkin sebagian besar antipsikotik terdaftar tidak menargetkan sinapsis optimalitas dipertanyakan. Ada juga bukti bahwa beberapa orang menderita skizofrenia memiliki proses neurodegeneratif yang lebih menonjol telah menjadi bahan perdebatan sengit. Jika hilangnya perkembangan jaringan otak terlihat pada beberapa pasien itu disebabkan oleh antipsikotik daripada proses patologis tambahan, ini perlu menemukan proxy yang juga merupakan sifat perlindungan saraf.

Kedua, metode penemuan obat saat ini masih berpusat pada tujuan, di mana tujuannya adalah untuk mengoptimalkan senyawa dengan afinitas tinggi dan selektivitas spesifik target saat ini, tidak ada target molekuler yang jelas jaringan kompleks ditentukan untuk setiap dimensi skizofrenia atau sub tipenya.

Sebaliknya, obat antipsikotik yang disetujui telah diuji pada pasien diagnosis berdasarkan konsep tunggal skizofrenia. ini meremehkan fakta bahwa sub tipe skizofrenia berbeda sifat obat spesifik diperlukan di luar antagonisme reseptor D2 digunakan untuk dimensi gejala yang saat ini belum terselesaikan. Target baru dengan dasar teori reseptor glutamat, protein pensinyalan intraseluler, atau produk gen risiko sedang diselidiki dan penerapannya dalam subpopulasi berbeda, bukan survei kelompok skizofrenia heterogenitas terlihat menjanjikan.

Ketiga, perlu diperhatikan saat gejala muncul diagnosis pertama psikosis, proses neurobiologisnya penyakit yang mendasarinya tetap ada bertahun-tahun. Oleh karena itu, perlu kita lakukan campur tangan sebelum "jendela peluang" ditutup dan meluncur, yang kognitif khususnya sebagian besar tidak dapat diubah

SIMPULAN

Dopamin merupakan suatu neurotransmitter yang bertanggung jawab untuk RDS atau *reward depletion syndrome*. Untuk membentuk senyawa yang disintesis dari asam amino tirosin yang berada di terminal sinaptik yang kemudian dilepaskan di celah persimpangan. Dopamin ini dapat menunjukkan bahwa skizofrenia disebabkan oleh overaktivitas jalur dopaminergik mesolimbik. Amfetamin dapat meningkatkan pelepasan dopamin pada skizofrenia, dan antipsikotik bekerja dengan memblokir reseptor dopamin (reseptor D2) pada pasien skizofrenia.

Skizofrenia atau penyakit yang menyerang otak disebabkan oleh aktivitas dopaminergik yang berlebihan. Gangguan dopaminergik pada pasien skizofrenia pertama kali dianggap sebagai akibat dari transmisi yang berlebihan reseptor dopamin, yang kemudian bertindak untuk mengurangi aktivitas dopaminergik. Generasi Pertama yaitu FGA (Antagonis Dopamin : Chlorpromazine, pimozide). Generasi kedua yaitu SGA (antagonis dopamin-serotonin : risperidone, paliperidone dan antipsikotik poliamina : clozapine, azipine, ziprasidone, quinine, asenapine, iloperidone). Generasi ketiga (TGA : omeprazole, brexpiprazole, cariprazine).

DAFTAR PUSTAKA

- Fitri, S. I. (2022). Literature Review: Polimorfisme Gen DRD2 rs1799732 (-141c) Terhadap Terapi Aripiprazole pada Pasien Skizofrenia. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 214-221.
- Ikawati, Z. (2018). *Farmakologi Molekuler Target Aksi Obat dan Mekanisme Molekulernya*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Maric, N. P., Jovicic, M. J., Mihaljevic, M., & Miljevic, C. (2016). Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Development Research*.
- Nasution, A. (2015). *Farmakokinetika Klinis*. Medan: USU Press.
- WL, P. (2021). Teori Tentang Pengetahuan Peresepan Obat. *Jurnal Medika Utama*, 402-406.

- Aringhieri, S., Carli, M., Kolachalam, S., Verdesca, V., Cini, E., Rossi, M., & McCormick, P. J. (2018). Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & Therapeutics*, 20-41.
- Beaulieu, J.-M. &. (2011). The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*, 182-217.
- De Bartolomeis, A. T. (2015). Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs*, 773-779.
- Faron-Górecka, A. K.-W. (2019). Genetic Variants in Dopamine Receptors Influence on Heterodimerization in The Context of Antipsychotic Drug Action. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*.
- Fitri, S. I. (2022). Literatur Review: Polimorfisme Gen DRD2 rs1799732 (-141c) Terhadap Terapi Aripiprazole pada Pasien Skizofrenia. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 214-221.
- Gomes, F. V. (2021). Beyond Dopamine Receptor Antagonism: New Targets for Schizophrenia Treatment and Prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 4467.
- Hamon, M. &. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 54-63.
- Ikawati, Z. (2018). *Farmakologi Molekuler Target Aksi Obat dan Mekanisme Molekulernya*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Maric, N. P., Jovicic, M. J., Mihaljevic, M., & Miljevic, C. (2016). Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Development Research*.
- Minzenberg, M. J. (2018). Altered brainstem responses to modafinil in schizophrenia: implications for adjunctive treatment of cognition. *Translational Psychiatry*.
- Nandam, L. S., Hester, R., Wagner, J., Dean, A. J., Messer, C., Honeysett, A., Bellgrove, M. A. (2013). Dopamine D2 Receptor Modulation of Human Response. *Journal of Cognitive Neuroscience*.
- Nasution, A. (2015). *Farmakokinetika Klinis*. Medan: USU Press.
- Olivares-Hernández, A. F.-P.-H.-M.-G. (2021). Dopamine Receptors and the Kidney: An Overview of Health-and Pharmacological-Targeted Implications. *Biomolecules*, 254.
- Sona, A., Hasni, D., Annisa, M., & Heppy, F. (2020). Identifikasi Keluhan Peningkatan Berat Badan Subjektif pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*.
- WL, P. (2021). Teori Tentang Pengetahuan Perespan Obat. *Jurnal Medika Utama*, 402-406.