



BUKU AJAR FARMAKOLOGI

**NEUFARMAKOLOGI – ASETILKOLIN
DAN NORE EFINEFRIN**

Dr.dr. Asep Sukohar, M.Kes

NIP 196905152001121004

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS LAMPUNG

HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul Buku : Buku Ajar Farmakologi: Neufarmakologi Asetilkolin dan Nore Efinefrin
2. Penulis :
- Nama : Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes
- NIP : 196905152001121004
- Pangkat/ Jabatan : IIIc/ Lektor

Bandar Lampung, 22Desember2014

Mengetahui:

Dekan Fakultas Kedokteran Unila

Penulis

Dr. Sutyarso, M. Biomed
NIP 19570424 198703 1 001

Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes.
NIP 196905152001121004

Mengetahui:
Ketua UPT Pelayanan Pembelajaran
Universitas Lampung

Dr. Karomani, M.Si.
NIP 196112301988031002

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
BAB I ASETILKOLIN.....	1
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Komponen Seluler.....	1
1.2 Sifat Listrik Sel Saraf	3
1.3 Transmisi Sinaps	6
1.3.1 Neurotransmitter	7
1.3.2 Aktivitas Post-Synaptic Neurotransmitter	9
1.4 Perubahan Efisiensi Sinaps	10
2. PEMBAHASAN	11
2.1 Tinjauan Umum Asetilkolin	13
2.2 Sintesis Asetilkolin	13
2.3 Reseptor Asetilkolin.....	15
2.4 <i>Cholinoceptor-Activating and Cholinesterase-</i> <i>Inhibiting Drugs</i>	16
2.4.1 Direct Acting Cholinoceptor Stimulant	18
2.4.1.1 <i>Choline Esters</i>	18
2.4.1.2 <i>Cholinomimetic Alkaloid</i>	20
2.4.2 <i>Indirect Acting Cholinomimetic Agents</i>	22
2.5 <i>Cholinoceptor-Blocking Drugs</i>	24
2.5.1 <i>Muscarinic Receptor-Blocking Drugs</i>	24
2.5.2 <i>Neuromuscular Junction Blockers</i>	29
2.5.3 <i>Ganglionic Blocking Agents</i>	33
RINGKASAN	35
LATIHAN	35
DAFTAR PUSTAKA	36

BAB II	NERO EPINEFRIN.....	37
	1. PENDAHULUAN.....	37
	2. PEMBAHASAN	40
	2.1 Epinefrin (Adrenalin).....	40
	2.1.1 Sumber Epinefrin	40
	2.1.2 Pembuatan, Penyimpanan dan Pelepasan Epinefrin.....	42
	2.1.3 Regulasi Epinefrin.....	43
	2.1.4 Penghentian Kerja Epinefrin	44
	2.1.5 Respon Organ Efektor terhadap Impuls Sistem Adrenergik	45
	2.1.6 Modifikasi Farmakologi pada Fungsi Otonom	48
	2.1.6.1 Agonis Adrenergik	49
	2.1.6.2 Antagonis Adrenergik	54
	RINGKASAN	58
	LATIHAN	58
	DAFTAR PUSTAKA	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Komponen Sel Saraf	2
Tabel 2.	Substansi yang Berperan sebagai Neurotransmitter pada Otak Mamalia	8
Tabel 3.	Subtipe Karakteristik Kolinoseptor	15
Tabel 4.	Kelompok Choline Esters	18
Tabel 5.	Efek Direct Acting Cholinoseptor Stimulants pada Organ	21
Tabel 6.	Klasifikasi Indirect Acting Cholinomimetic Agents	22
Tabel 7.	Penggunaan Cholinesterase Inhibitors	24
Tabel 8.	Perbandingan Penyekat Depolarisasi (Succinylcholine) dan Penyekat Non-Depolarisasi	32
Tabel 9.	<i>Characteristics of Subtypes of Adrenergic Receptors</i>	45
Tabel 10.	<i>Adrenergic Receptors and Their Effector System</i>	46
Tabel 11.	<i>Responses of Effector Organs to Autonomic Nerve Impulses</i>	47
Tabel 12.	<i>Distribution of Adrenoceptor</i>	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Morfologi Sel Saraf	1
Gambar 2.	Potensial Aksi	4
Gambar 3.	Rangkaian Proses yang terjadi selama Potensial Aksi	5
Gambar 4.	Sinaps	6
Gambar 5.	Organisasi Sistem Saraf	11
Gambar 6.	Neuron Eferen Sistem Saraf Otonom	12
Gambar 7.	Pelepasan Neurotransmitter dan Jenis Reseptor yang Digunakan dalam Sistem Saraf Somatik dan Otonom	13
Gambar 8.	Sintesis dan Pelepasan Asetilkolin dari Neuron Kolinergik	14
Gambar 9.	Struktur <i>Seven Transmembrane Protein G</i>	17
Gambar 10.	<i>Ligand-gated Ion Chanel</i>	17
Gambar 11.	Struktur Molekul Kelompok Choline Esters	19
Gambar 12.	Struktur Molekul Cholinomimetic Alkaliod	20
Gambar 13.	Struktur Kimia <i>Indirect Acting Cholinomimetic Agents</i>	22
Gambar 14.	<i>Neuromuscular Junction</i>	29
Gambar 15.	Struktur Molekul <i>Acetylcholine, Succinylcholine</i> dan Pancuronium	30
Gambar 16.	Diagram Skematik Interaksi Obat pada Reseptor Ach di <i>End Plate Chanel</i>	31
Gambar 17.	Struktur Molekul Ganglionic-Blocking Agents	34
Gambar 18.	Organisasi Sistem Saraf	38
Gambar 19.	Transmisi Sinyal Sistem Saraf Otonom pada Kelompok Saraf Eferen	38
Gambar 20.	Pelepasan Neurotransmitter Sistem Saraf Otonom, Sistem Saraf Somatis dan Tipe Reseptornya	39
Gambar 21.	Struktur Kimiawi Epinefrin	40
Gambar 22.	Sumber Epinefrin : Saraf Simpatis Postganglionik dan Kelenjar Adrenalmedulla	41
Gambar 23.	Biosintesis Epinefrin.....	42
Gambar 24.	Metabolisme Norepinefrin oleh Enzim COMT dan MAO	44
Gambar 25.	Struktur Kimiawi Katekolamin	49
Gambar 26.	Struktur Kimiawi Epinefrin	51

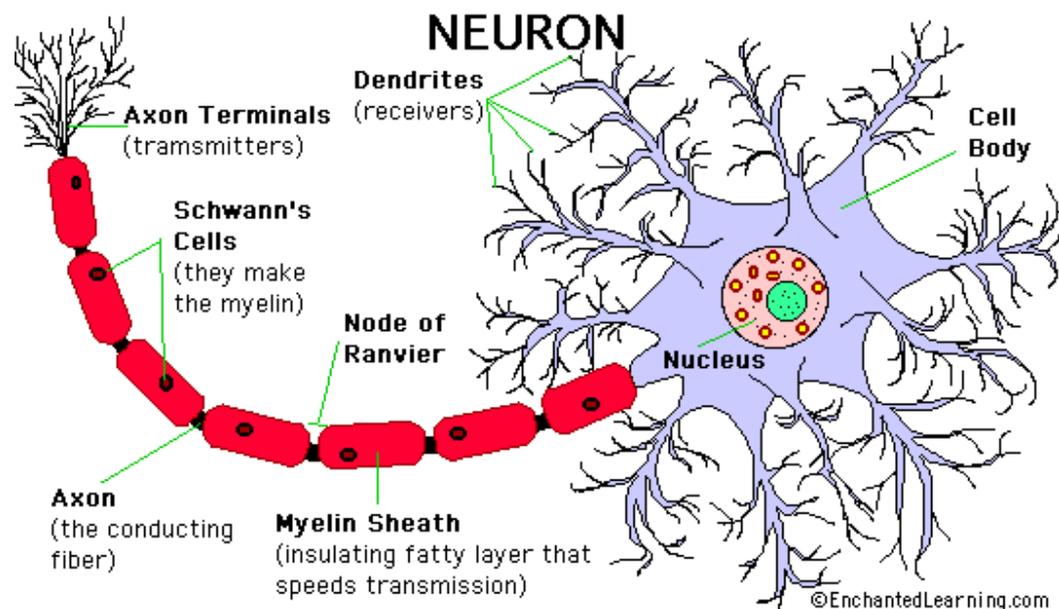
BAB I ASETILKOLIN

1. PENDAHULUAN

Pentingnya pemahaman mengenai fisiologi seluler dan biokimiawi otak berkaitan erat dengan pemahaman kerja obat pada susunan saraf pusat. Transmisi yang terjadi pada sinaps merupakan tempat utama terjadinya transfer informasi dan integrasi, selain itu sinaps merupakan target ideal dimana fungsi otak dapat dipengaruhi.¹

1.1 Komponen Seluler

Komponen sel utama yang terdapat pada susunan saraf pusat adalah neuron dan glia. Neuron memiliki beberapa bentuk, namun secara morfologi terdiri atas empat bagian, yaitu badan sel, dendrite, axon dan axon terminal.¹



Gambar 1. Morfologi Sel Saraf

(Sumber : www.EnhancedLearning.com, 2006)

Tabel 1. Komponen Sel Saraf

<i>Bagian Sel</i>	<i>Keterangan</i>
<i>Badan Sel (soma)</i>	<i>Daerah di sekeliling inti sel, dimana terdapat organela-organela utama pada sitoplasmanya yang menjalankan proses-proses yang penting untuk mempertahankan sel.</i>
<i>Dendrit</i>	<i>Muncul sebagai percabangan dari badan sel, yang menerima informasi dari sel saraf lainnya.</i> <i>Mengandung mitokondria sebagai sumber energi</i>
<i>Axon</i>	<i>'tabung' yang panjangnya dapat mencapai lebih dari 1 meter, yang juga muncul dari badan sel.</i> <i>Mengandung banyak neurofilamen dan mikrotubulus yang berperan dalam transport substansi antar sel saraf.</i>
<i>Axon Terminal (synaptic bouton)</i>	<i>Struktur yang terdapat pada ujung sel saraf.</i> <i>Berperan dalam pelepasan neurotransmitter, juga mengandung mitokondria.</i>

(Sumber : Minneman, 2005)

Sel glia yang terdapat pada susunan saraf pusat terdiri atas :

- Astrosit, yang berfungsi sebagai (1) pemisah antar saraf dan jalannya saraf, (2) membantu perbaikan cedera saraf, (3) memodulasi lingkungan mikro metabolik dan ionik sel saraf.
- Oligodendrosit, yang memiliki cabang lebih sedikit dan lebih halus daripada astrosit, berperan dalam pembentukan selubung myelin di sekitar axon.

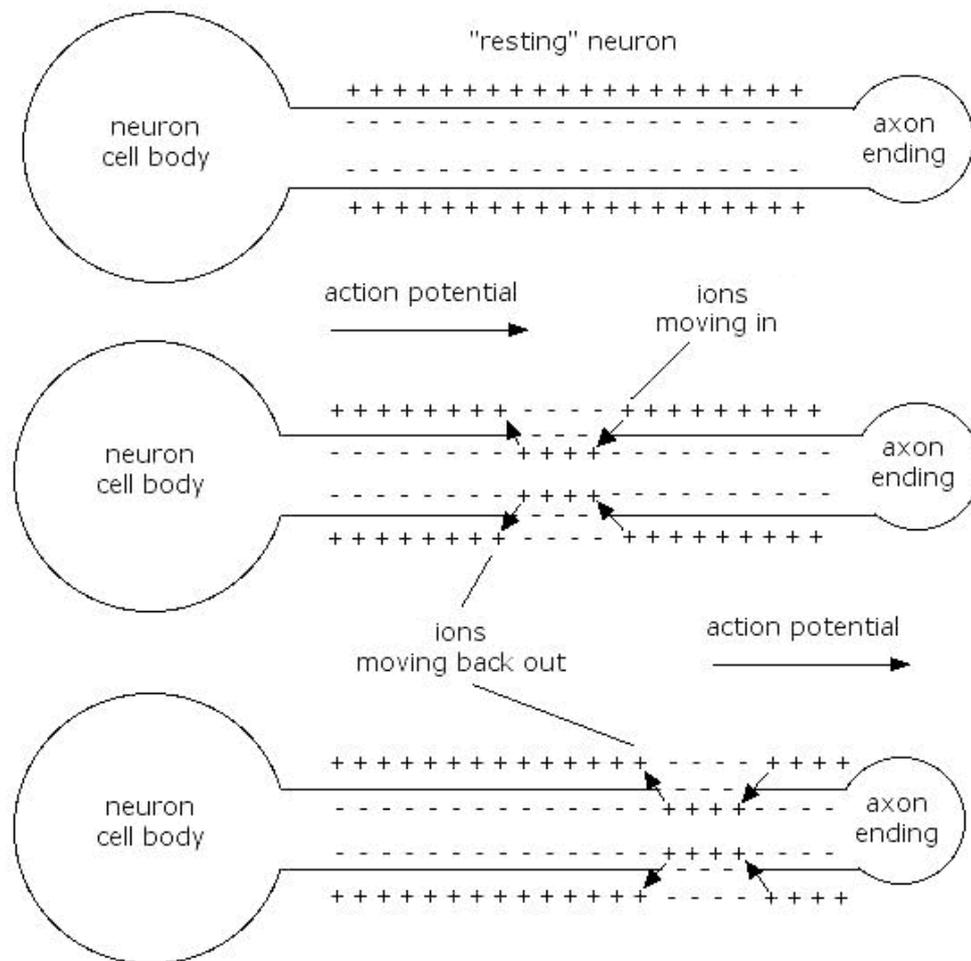
- Mikroglia, merupakan sel kecil yang tersebar dan akan berproliferasi setelah terjadi cedera ataupun proses degeneratif. Sel ini dapat membentuk makrofag dan menyingkirkan debris pada tempat terjadinya cedera.¹

Sel-sel glia membantu kontrol lingkungan di sekitar neuron dan memiliki peran penting pada banyak fungsi saraf. Sel saraf harus bekerja dengan cepat dan berulang-ulang untuk mentransmisikan informasi, dan penting untuk selalu menyuplai neurotransmitter pada axon terminal. Kebanyakan sel saraf mensintesis neurotransmitter secara lokal di bagian terminal, kecuali neurotransmitter golongan peptide, yang disintesis sebagai molekul prekursor besar di sel tubuh dan ditransportasikan ke axon terminal.¹

1.2. Sifat Listrik Sel Saraf

Membran sel saraf membentuk barrier fisik untuk meniadakan difusi molekul larut antara kompartemen intraseluler dan ekstraseluler. Sifat listrik sel saraf ini terbentuk dari kemampuan permukaan membrannya untuk mengontrol perpindahan molekul bermuatan (ion) dan secara selektif memusatkannya pada salah satu sisi membran sel. Total gradien ion menghasilkan perbedaan muatan (voltage) antara sisi membran, yang dikenal sebagai potensial membran. Ini merupakan mekanisme utama dimana informasi disimpan dan diproses di susunan saraf pusat.¹

Pumps dan *channels* merupakan dua mekanisme utama perpindahan molekul melalui membran, yang tujuan utamanya adalah mengontrol perpindahan ion. Disamping itu dikenal pula *leak current*, merupakan sifat dan permeabilitas yang relatif kecil dan konstan dari membran sel terhadap ion. Distribusi ion Na^+ , K^+ dan Cl^- merupakan penentu utama potensial membran pada susunan saraf pusat.¹



Gambar 2. Potensial Aksi

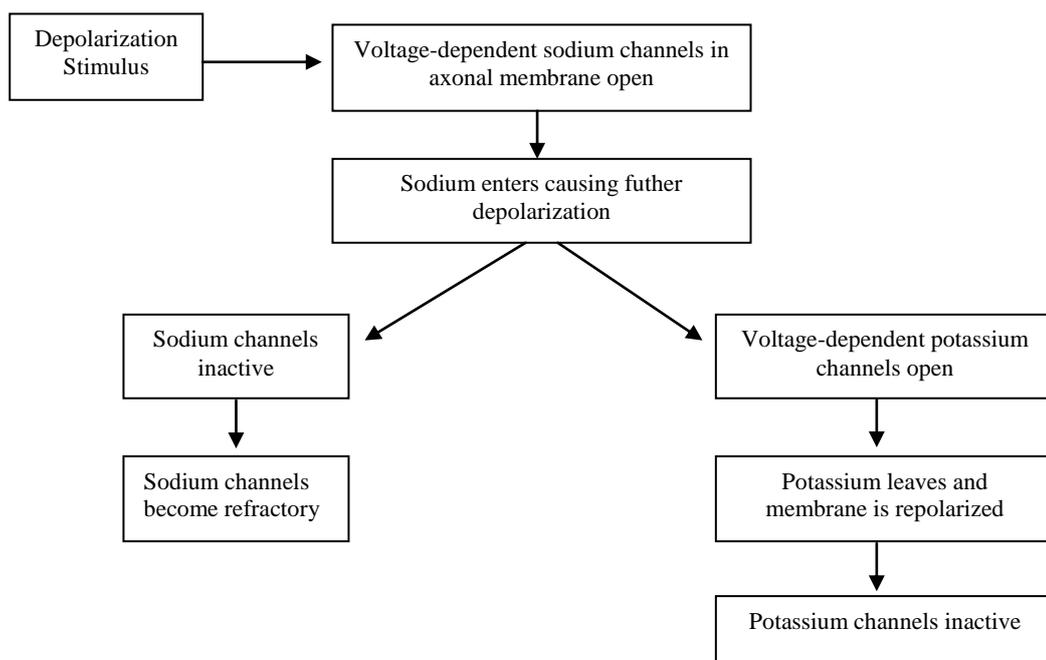
(Sumber : www.EnhancedLearning.com, 2006)

Na^+ dan Cl^- ditemukan dalam konsentrasi yang tinggi di luar sel, sedangkan K^+ konsentrasinya tinggi di dalam sel. Gradien konsentrasi ini mendorong Na^+ untuk masuk ke dalam sel dan K^+ ke luar sel. Proses ini didukung oleh pompa $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$, yang menukarkan 3 ion Na^+ dengan 2 ion K^+ dan menghasilkan distribusi muatan yang sedikit berbeda antara sisi membran dan mempertahankan *resting membrane potential*. Ion Cl^- didistribusikan secara luas melalui kebanyakan membran sel saraf, namun hanya memberikan sedikit peranan pada *resting membrane potential*, namun penting untuk menentukan respon elektrik terhadap sinyal yang datang.¹

Pada saat istirahat, membran sel saraf permeabel terhadap K^+ karena sebagian besar *channel* Na^+ tertutup, namun banyak *channel* K^+ yang terbuka. Hal ini menyebabkan bagian dalam sel saraf menjadi lebih negatif. Meskipun *resting membrane potential* ini dianggap sebagai akibat dari permeabilitas selektif terhadap K^+ , beberapa *channel* Na^+ pun terbuka pada saat istirahat. Hal ini menyebabkan beberapa Na^+ masuk ke dalam sel dan mengurangi besarnya *resting membrane potential*, yang menunjukkan kisaran angka -90 sampai -40 mV, tergantung aktivitas relatif berbagai *pumps* dan *channel*.¹

Potensial Aksi

Potensial aksi memungkinkan sel saraf membawa sinyal listrik dalam jarak yang panjang tanpa kehilangan kekuatan sinyalnya. Impuls listrik secara aktif dan cepat disebarkan melalui axon sampai ke terminal saraf, dan dikenal dengan *all-or-non phenomenon*. Potensial aksi dihasilkan dari perubahan permeabilitas ion channel pada membran sel.



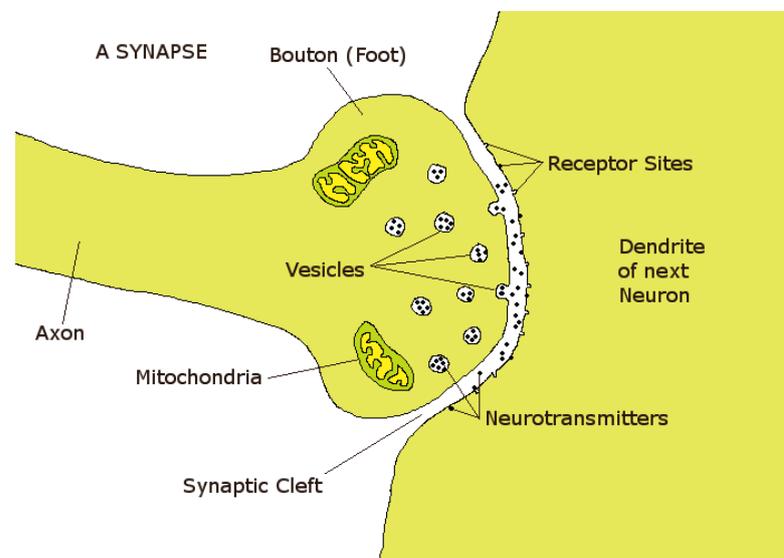
Gambar 3. Rangkaian Proses yang Terjadi Selama Potensial Aksi

(Sumber: Minneman, 2005)

1.3. Transmisi Sinaps

Axon terminal dipisahkan dari sel yang berdekatan dengan celah sebesar 20 nm, dan sinyal yang datang harus mampu melewati celah tersebut. Hal ini mampu dicapai oleh area khusus untuk komunikasi axon terminal, yang dikenal sebagai sinaps.

Setelah axon mencapai titik terminalnya, axon akan mengeluarkan berbagai macam materi subseluler khusus, antara lain *varicosities* dan axon terminal yang mengandung mitokondria dan sejumlah sinaptik vesikel. Bagian terminal ini membentuk area kontak khusus dengan sel yang berdekatan, yang disebut sel *post-synaptic*. Depolarisasi yang terjadi pada axon terminal dapat secara langsung mempengaruhi potensial membran pada sel *post-synaptic*.¹



Gambar 4. Sinaps

(Sumber : www.EnhancedLearning.com, 2006)

Telah diketahui 2 jenis sinaps, yaitu sinaps elektrik dan sinaps kimia. Pada sinaps elektrik, channel protein yang besar menjadi penghubung celah antara membran *pre-* dan *post-synaptic*. Hal tersebut memungkinkan adanya aliran ion dan molekul kecil lainnya dari bagian dalam satu sel ke bagian dalam sel yang lain. Ketika potensial aksi memasuki sinaps elektrik, influks muatan positif yang dihasilkan pada terminal *pre-synaptic* dapat secara langsung mengalir ke sel *post-synaptic* dan menyebabkan terjadinya depolarisasi lokal.¹

Kebanyakan sinaps pada mamalia menunjukkan bahwa sinaps elektrik bukanlah hal yang utama, karena terminal *pre-synaptic* yang ditemukan pada susunan saraf pusat mamalia ukurannya sangat kecil, dan tidak memungkinkan aliran secara langsung untuk menimbulkan depolarisasi pada sel *post-synaptic*. Kebanyakan sinaps pada otak manusia menggunakan sinaps kimia untuk mengantarkan pesan melalui sambungan sinaps. Depolarisasi yang terjadi pada terminal *pre-synaptic* menyebabkan pelepasan mediator kimia (neurotransmitter) ke dalam cairan ekstraseluler antara celah sinaps.

Sinaps kimia memiliki kekhususan yang lebih besar dibandingkan dengan sinaps elektrik. Terminal *pre-synaptic* harus memiliki mekanisme penyimpanan neurotransmitter dan juga pelepasannya sebagai respons terhadap rangsang depolarisasi. Sedangkan sel *post-synaptic* harus memiliki reseptor untuk dapat mendeteksi keberadaan sekaligus mengidentifikasi neurotransmitter yang berbeda-beda dan memulai perubahan yang tepat terhadap fisiologi dan metabolisme sel.¹

Kriteria lain yang dapat digunakan untuk mengklasifikasikan sinaps adalah jarak antara terminal *pre-synaptic* dan target *post-synaptic*. Dikenal adanya sinaps langsung dan sinaps tidak langsung. Sinaps *neuromuscular junction* antara saraf motorik somatik dan otot skelet adalah contoh sinaps langsung. Dalam hal ini, terminal *pre-synaptic* dan membran *post-synaptic* berjerak sangat dekat (sekitar 20 sampai 20 nm), yang dapat menyebarkan informasi secara luas ke sekitar terminal dan juga membatasi difusi neurotransmitter asetilkolin. Sedangkan sinaps yang terjadi antara saraf simpatis postganglion dan target organnya pada system saraf otonom merupakan contoh sinaps tidak langsung. Dalam hal ini, neurotransmitter norepinefrin dilepaskan dengan jarak lebih dari 400 nm.

1.3.1 Neurotransmitter

Neurotransmitter merupakan substansi sel saraf yang digunakan untuk berkomunikasi dengan sel saraf lainnya. Substansi yang dikenal sebagai neurotransmitter pada berbagai sinaps yang terdapat pada otak mamalia tersusun atas campuran yang sangat heterogen. Mulai dari dua molekul kecil karbon asam amino glisin sampai peptide besar yang terdiri atas 30 sampai 40 ikatan kovalen asam amino, dan neurotransmitter ini diklasifikasikan berdasarkan struktur kimianya.¹

Tabel 2. Substansi yang Berperan sebagai Neurotransmitter pada Otak Mamalia

BIOGENIC AMINES	PEPTIDES
Acetylcholine	Carnosine
Dopamine	Thyrotropin-releasing hormone
Norepinephrine	Enkephalins
Epinephrine	Angiotensin II
Histamine	Cholecystokinin
Serotonin	Oxytocin
Amino Acids	Vasopressin
Gaba	Bradykinin
Glutamate	Dynorphin
Glycine	Luteinizing hormone-releasing hormone
Aspartate	Substance P
Nucleotides, Nucleosides	Substance K
Adenosine	Neurotensin
ATP	α -Melanocyte-stimulating hormone
	Bombesin
	Somatostatin
	Secretin
	Vasoactive intestinal peptide
	β -Endorphin
	Glucagon
	Calcitonin gene-related peptide
	Neuropeptide Y
	Adrenocorticotrophic hormone
	Corticotropin-releasing factor
	Insulin

(Sumber: Minneman, 2005)

1.3.2 Aktivitas *Post-synaptic* Neurotransmitter

Setelah dilepaskan, neurotransmitter hanya akan efektif bila berinteraksi dengan reseptornya pada sel target. Spesifisitas interaksi neuronal ini ditentukan oleh jenis transmitter yang dilepaskan dan jenis reseptor.

Reseptor merupakan alat yang dapat mendeteksi informasi yang masuk ke dalam sel. Reseptor telah diketahui memiliki tempat ikatan dengan struktur yang kaku. Reseptor biasanya berikatan hanya dengan satu jenis transmitter, walaupun substansi alami dan sintesis lainnya dapat berikatan dengan afinitas yang tinggi. Namun demikian, setiap jenis transmitter dapat mengaktivasi lebih dari satu jenis reseptor.

Keberadaan reseptor dapat dilihat dari ada atau tidaknya respon suatu area sel atau membrane sel terhadap transmitter. Kebanyakan reseptor terletak pada plasma membrane eksternal, yang memungkinkan cepatnya penerimaan informasi dan juga pemindahan neurotransmitternya. Neurotransmitter juga dapat mengaktifkan reseptor yang terdapat pada terminal saraf yang melepaskan neurotransmitter tersebut. Jenis reseptor ini disebut autoreseptor.

Respon suatu sel saraf terhadap neurotransmitter tergantung pada berapa banyak jenis reseptor yang tersedia untuk setiap jenis neurotransmitter yang dilepaskan. Penting untuk diketahui bahwa pemberian neurotransmitter atau obat tidak selalu menghasilkan efek *post-synaptic* yang sama. Sebagai contoh, pada sistem saraf perifer, pelepasan asetilkolin menyebabkan relaksasi otot jantung dan sub tipe reseptor yang berbeda akan menimbulkan efek kontraksi otot skelet.

Pada sistem saraf pusat, mekanisme transduksi sinyal yang utama terjadi pada membran sel eksterna, dan pengaruh utama aktivasi reseptor merupakan pengaruh langsung pada channel ion atau aktivasi salah satu protein pengatur golongan nukleotida guanine, yaitu protein G. Aktivasi protein G yang berbeda-beda dapat mengaktifkan channel ion spesifik, atau secara umum, merubah aktivitas membrane terikat enzim yang mensintesis atau melepaskan *second messenger* di dalam sel. Second messenger ini menghasilkan efek metabolic pada sel, terutama aktivasi fosforilasi protein oleh protein kinase dan pelepasan kalsium intraseluler.

Setiap transmitter dapat mengaktivasi reseptor yang berbeda-beda melalui mekanisme transduksi sinyal yang jelas, oleh karena itu, satu transmitter dapat menghasilkan pengaruh yang berbeda pada tiap sel yang berbeda pula. Sebagai contoh, asetilkolin menyebabkan depolarisasi *resting membrane potential* pada satu sel melalui aktivasi reseptor nikotik, yang menyebabkan influks Na^+ . Pada sel yang lain, asetilkolin menyebabkan hiperpolarisasi melalui aktivasi reseptor muskarinik dan terjadi effluks K^+ .¹

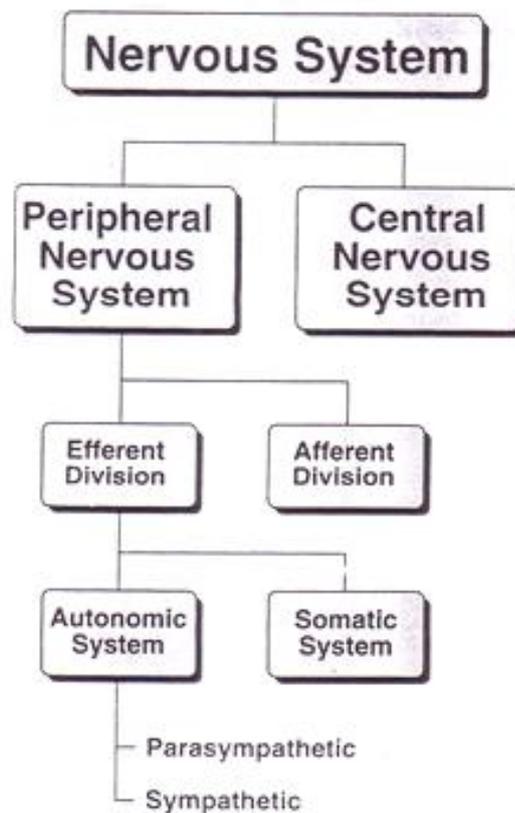
1.4. Perubahan Efisiensi Sinaps

Perubahan efisiensi sinaps ini mencakup perubahan pada pelepasan transmitter dan sensitivitas *post-synaptic*. Besarnya jumlah transmitter yang dilepaskan terhadap adanya rangsang depolarisasi diatur oleh dua faktor, yaitu (1) konsentrasi kalsium intrasel dan (2) availabilitas transmitter. Kekuatan hubungan sinaps dapat berubah sebagai akibat dari perlakuan terhadap sel. Untuk ini dikenal istilah habituasi. Habituasi merupakan penurunan potensial *post-synaptic* akibat rangsang berulang terhadap satu sinaps.

Respons terhadap input tunggal dapat bervariasi karena adanya perubahan pada sel *post-synaptic*. Sel dapat meningkatkan atau menurunkan responsnya terhadap transmitter sebagai tanggapan terhadap perubahan input sinaps. Bila rangsang yang datang lebih cepat dari keadaan normal, sel *post-synaptic* akan menerima lebih banyak transmitter dan seringkali mengurangi responsnya terhadap input berikutnya. Fenomena semacam ini dikenal sebagai desensitasi atau subsensitivitas, yang dapat melindungi sel dari rangsang yang berlebihan. Sebaliknya, dapat pula terjadi supersensitivitas, bila terjadi penurunan impuls yang normal yang mengakibatkan peningkatan respons seluler.¹

2. PEMBAHASAN

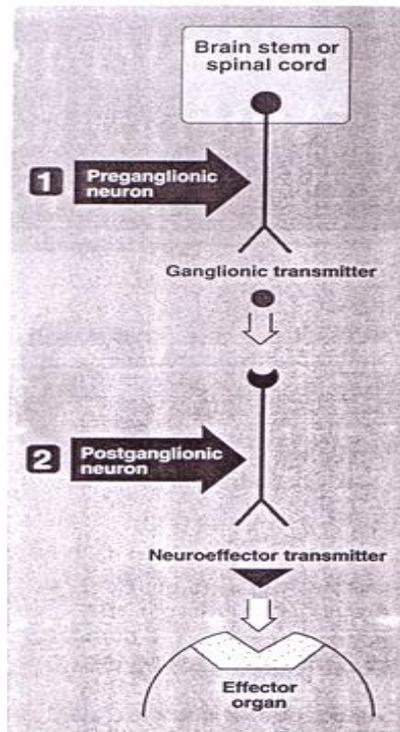
Asetilkolin (ACh) adalah salah satu neurotransmitter yang sangat berperan dalam fungsi sistem saraf otonom. Sistem saraf otonom adalah sistem involunter yang berfungsi untuk mengontrol kebutuhan dan aktivitas tubuh sehari-hari tanpa pengaruh kesadaran kita. Sistem ini terutama berperan pada sel saraf motorik *visceral* yang mempersarafi otot polos organ dalam, otot jantung dan kelenjar eksokrin.



Gambar 5. Organisasi Sistem Saraf

(Sumber : Mycek, Harvey and Champe, 1997)

Sistem saraf otonom membawa impuls saraf dari sistem saraf pusat menuju efektor organ melalui dua tipe neuron efektor.



Gambar 6. Neuron Eferen Sistem Saraf Otonom
(Sumber : Mycek, Harvey and Champe, 1997)

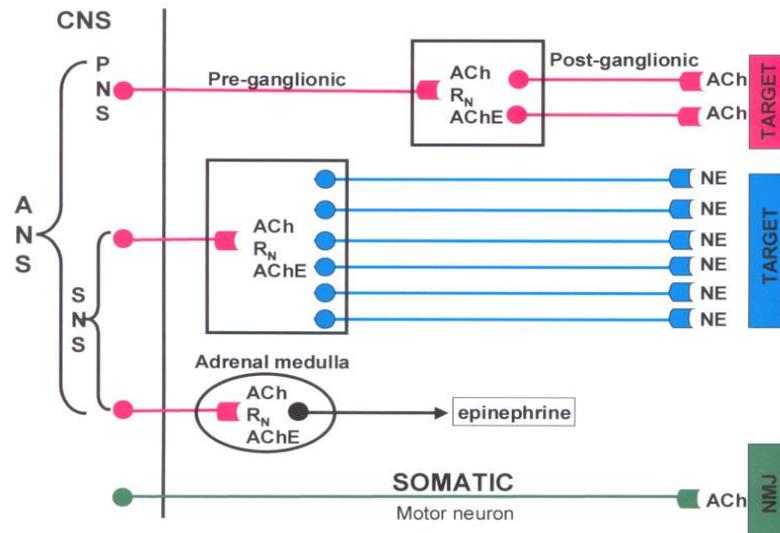
Neuron yang pertama disebut neuron preganglionik. Sel ini terdapat pada sistem saraf pusat. Neuron preganglionik keluar dari batang otak atau spinal cord dan membuat hubungan sinaptik dalam sebuah ganglion, yaitu kumpulan neuron yang terdapat di sistem saraf perifer. Ganglion-ganglion ini berfungsi sebagai stasiun *relay* antara neuron preganglion dan neuron yang kedua yaitu neuron postganglionik. Badan sel neuron ini terdapat di dalam ganglion. Neuron postganglionik berakhir pada otot polos di organ-organ dalam, otot jantung dan sel eksokrin.

Serabut-serabut sel eferen sistem saraf otonom dibagi menjadi dua, yaitu :

- Sistem saraf simpatis. Saraf-saraf preganglion sistem saraf simpatis keluar dari segmen thoracic dan lumbar, bersinaps di dua ganglion yang berjalan paralel pada dua sisi medulla spinalis.
- Sistem saraf parasimpatis. Serabut saraf preganglionnya keluar dari area kranial dan sakral, bersinaps di ganglion dekat organ efektor.

2.1 Tinjauan Umum Asetilkolin

Serabut preganglionik yang berakhir pada medulla adrenalis, ganglia otonom (simpatis dan parasimpatis), dan serabut pasca ganglionik dari divisi parasimpatis menggunakan ACh sebagai suatu neurotransmitter.^{1,2,3}



Gambar 7. Pelepasan Neurotransmitter dan Jenis Reseptor yang Digunakan dalam Sistem Saraf Somatik dan Otonom
(Sumber : www.EnhancedLearning.com, 2006)

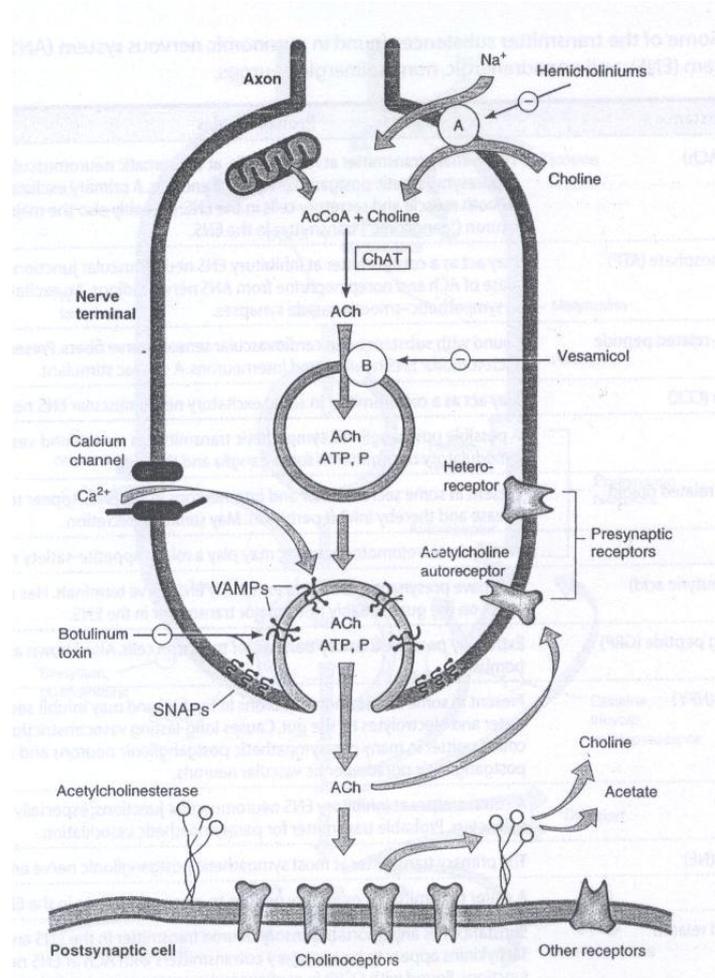
Transmisi yang diperantarai ACh ini disebut saraf kolinergik dan ACh disebut sebagai neuron kolinergik.

2.2 Sintesis Asetilkolin

ACh disintesis dalam sitoplasma dari *Acetyl-CoA* dan *Choline* melalui proses katalisis oleh enzim *choline acetyltransferase* (ChAT). *Acetyl-CoA* disintesis di mitokondria yang terdapat dalam jumlah banyak pada ujung-ujung saraf (*nerve ending*). *Choline* ditranspor dari cairan ekstraseluler ke neuron terminal oleh *Na-dependent carrier membrane*. *Carrier* ini dapat diblok oleh kelompok obat yang bernama hemicholinium.

Setelah disintesis, ACh ditranspor dari sitoplasma ke vesikel-vesikel oleh *antiporter* yang memindahkan proton (*carrier B*). Transporter ini dapat diblok oleh *vesamicol*. ACh diproduksi dalam jumlah banyak, dalam satu vesikel dapat mencapai 1000-50000 molekul.

Pelepasan transmitter tergantung pada kadar Ca^{2+} ekstraseluler dan terjadi pada saat potensial aksi mencapai terminal dan merangsang influks sejumlah ion Ca^{2+} . Meningkatnya kadar Ca^{2+} mengubah stabilisasi vesikel melalui interaksi protein khusus (*vesicle associated membrane protein, VAMPs*) seperti synaptotagmin dan synaptobrevin dengan protein-protein dari terminal membrane (*synaptosome associated protein, SNAPs*) seperti SNAP-25 dan syntaxin. Kemudian vesikel berfusi dengan membrane dan menimbulkan ekspulsi eksositosis sejumlah ACh ke celah sinaps. Proses pelepasan vesikel ACh diblok oleh toxin *botulinum* melalui proses enzimatik dengan memindahkan dua asam amino dari satu atau lebih protein yang berfusi.



Gambar 8. Sintesis dan Pelepasan Asetilkolin dari Neuron Kolinergik
(Sumber : Katzung, 2004)

Setelah keluar dari terminal presinaptik, molekul ACh akan terikat pada reseptor dan mengaktifkan reseptor ACh (kolinoseptor). ACh yang dilepaskan secara cepat akan dipecah oleh *asetilkolinesterase* (AChE) menjadi kolin dan asetat, yang mengakhiri kerja ACh. Kebanyakan sinaps kolinergik memiliki AChE dalam jumlah banyak, sehingga waktu paruh ACh pada sinaps sangat pendek. AChE juga ditemukan di jaringan lain, seperti sel darah merah. Kolinesterase lain dengan spesifisitas lebih rendah yaitu *butylcholinesterase* ditemukan di plasma, liver dan glia.

2.3 Reseptor Asetilkolin

Dikenal dua reseptor asetilkolin (kolinoseptor), yaitu muskarinik dan nikotinik. Keduanya dibedakan berdasarkan perbedaan afinitasnya terhadap zat yang menyerupai kerja asetilkolin (*cholinomimetic agents/parasimpatomimetic agents*).

Tabel 3. Subtipe dan Karakteristik Kolinoseptor

Tipe	Nama Lain	Letak	Gambaran Struktur	Mekanisme Post-reseptor
M ₁	M _{1a}	Saraf	7 segmen transmembran, G-protein linked	IP ₃ , DAG cascade
M ₂	M _{2a} , otot jantung	Jantung, saraf, otot polos	7 segmen transmembran, G-protein linked	Inhibisi produksi cAMP, aktivasi channel K ⁺
M ₃	M _{2b} , kelenjar	Kelenjar, otot polos, endotel	7 segmen transmembran, G-protein linked	IP ₃ , DAG cascade
M ₄		CNS (?)	7 segmen transmembran, G-protein linked	Inhibisi produksi cAMP
M ₅		CNS (?)	7 segmen transmembran, G-protein linked	IP ₃ , DAG cascade

N _M	Tipe otot, end plate receptor	Otot skelet, neuromuscular junction	Pentamer ($\alpha_2\beta\delta\gamma$) ²	Depolarisasi channel ion Na ⁺ , K ⁺
N _N	Tipe neuronal, reseptor ganglion	Badan sel post-ganglion, dendrite	Subunit α dan β	Depolarisasi channel ion Na ⁺ , K ⁺

(Sumber: Katzung, 2004)

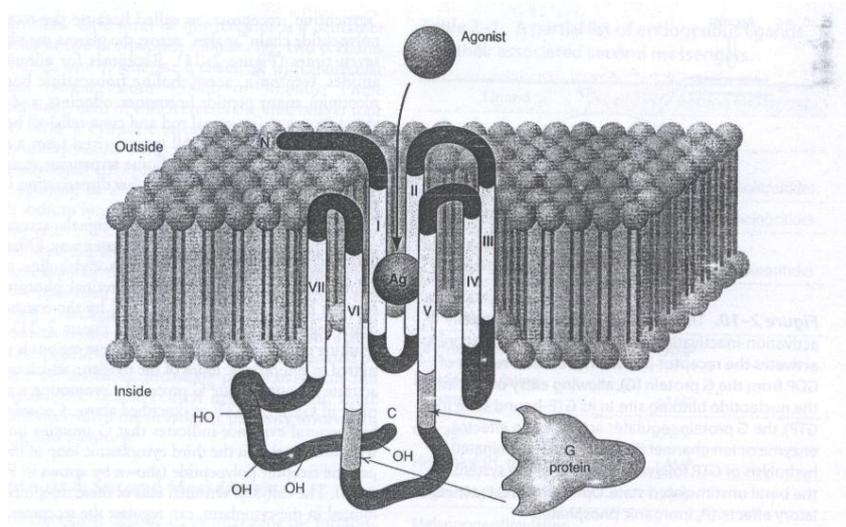
2.4 Cholinoceptor-Activating and Cholinesterase-Inhibiting Drugs

Obat-obat yang merangsang reseptor ACh dan menghambat cholinesterase (*Ch-esterase-inhibitor*) bekerja menyerupai ACh (*cholinomimetic agents*). Stimulasi *cholinoceptor* diklasifikasikan secara farmakologis berdasarkan tipe reseptornya; yaitu stimulasi terhadap reseptor muskarinik atau nikotinik. Kelompok obat ini juga diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya. Hal ini dikarenakan beberapa obat cholinomimetik terikat secara langsung dan mengaktifkan *cholinoceptor*, sedangkan yang lainnya bekerja tidak langsung melalui hambatan terhadap hidrolisis dari ACh endogen.⁵

Suatu alkaloid muskarinik bekerja menyerupai efek parasimpatis, sehingga disebut sebagai parasimpatomimetik. Aplikasi langsung muskarinik pada ganglia dan jaringan efektor otonom (otot polos, jantung dan kelenjar eksokrin) menunjukkan adanya efek parasimpatomimetik dari alkaloid yang diperantarai oleh reseptor pada sel-sel efektor. Karenanya, efek-efek ACh dan obat-obat cholinomimetik pada *autonomic neuroeffector junction* disebut sebagai efek parasimpatimimetik yang diperantarai oleh reseptor muskarinik. Di sisi lain, suatu alkaloid nikotin, merangsang ganglia otonom dan *neuromuscular junction* otot rangka.

Reseptor muskarinik dan nikotinik dikenal sebagai subtype dari *cholinoceptor* karena ACh diidentifikasi sebagai transmitter fisiologis pada neuron-neuron tersebut. Secara biomolekuler, kedua reseptor tersebut dapat dibedakan dari strukturnya. Reseptor muskarinik merupakan *G-protein linked* yang terdiri dari 7 transmembran domain, dimana loop sitoplasma yang ketiga berikatan pada protein G yang berfungsi sebagai *transducer membrane*. Secara

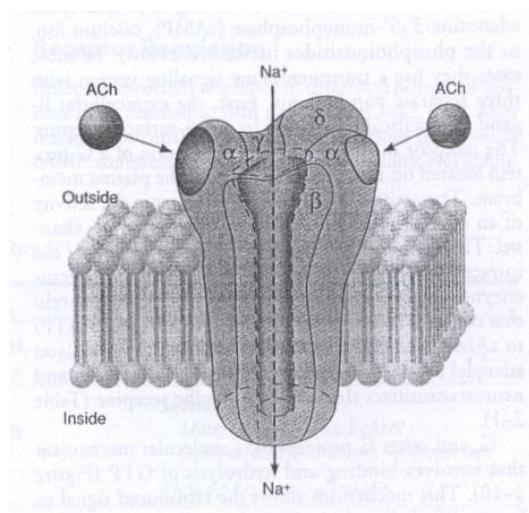
umum, reseptor ini mengatur produksi second messenger intrasel. Selektivitas agonis ditentukan oleh subtype dari reseptor muskarinik dan protein-G yang terdapat pada sel-sel yang bersangkutan.



Gambar 9. Struktur *Seven Transmembrane Protein G*

(Sumber : Bourne&Zastrow, 2004)

Reseptor nikotinik adalah bagian dari polipeptida transmembran yang subunitnya membentuk *cation-selective ion channel*. Reseptor ini terdapat pada plasma membrane sel-sel postganglionic di seluruh ganglion otonom, otot-otot yang dipersarafi oleh serabut-serabut motorik dan beberapa sel saraf sistem saraf pusat.



Gambar 10. Ligand-gated Ion Channel

(Sumber : Bourne&Zastrow, 2004)

Mekanisme Kerja Cholinomimetic Agents

Obat-obat yang bekerja sebagai cholinomimetic kerja langsung (*direct acting cholinomimetic*), secara langsung berikatan dengan reseptor muskarinik atau nikotinik dan mengaktifkannya. Sedangkan obat-obat yang bersifat *indirect acting cholinomimetic* menghasilkan efek primer melalui hambatan terhadap *acetylcholinesterase* yang mengahidrolisis ACh menjadi *choline* dan *acetic acid*. Dengan adanya penghambatan terhadap *acetylcholinesterase*, kelompok obat ini meningkatkan konsentrasi ACh endogen pada celah sinaps dan *neuroeffector junction*. ACh yang berlebihan ini pada akhirnya akan merangsang *cholinoceptor* untuk menimbulkan respon-respon yang meningkat.

2.4.1. Direct Acting Cholinoceptor Stimulant

Kelompok obat ini dibagi berdasarkan struktur kimianya menjadi : (1) bentuk ester dari choline (termasuk asetilkolin), yaitu *acetylcholine*, *ethacoline*, *carbachol* dan *bethanecol*, dan (2) alkaloid (muskarinik dan nikotinik).

2.4.1.1 Choline Esters

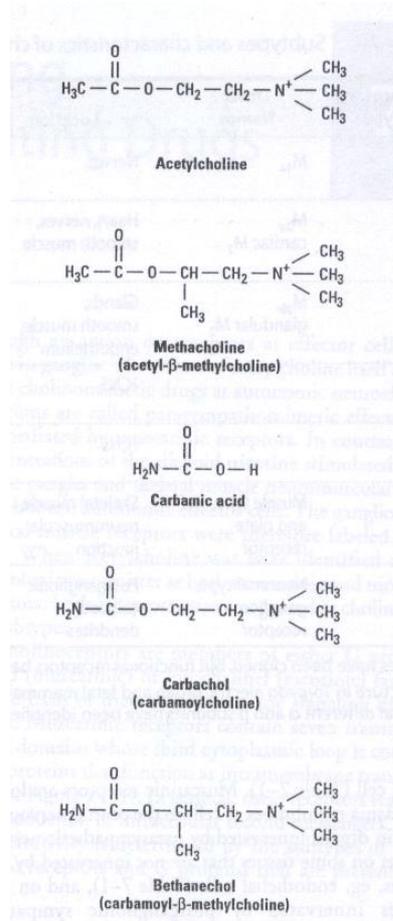
Tabel berikut ini menunjukkan kelompok choline esters, beserta aktifitasnya pada reseptor muskarinik dan nikotinik.

Tabel 4. Kelompok *Choline Esters*

Choline Esters	Susceptibility to Cholinesterase	Muscarinic Action	Nicotinic Action
Acetylcholine chloride	++++	+++	+++
Methacoline chloride	+	++++	none
Carbachol chloride	negligible	++	+++
Bethanecol chloride	negligible	++	none

(Sumber : Pappano, 2004)

Berikut ini merupakan struktur molekul empat golongan utama choline esters, yaitu *acetylcholine*, *methacoline*, *carbachol*, dan *bethanechol*.



Gambar 11. Struktur Molekul Kelompok Choline Esters
(Sumber : Pappano, 2004)

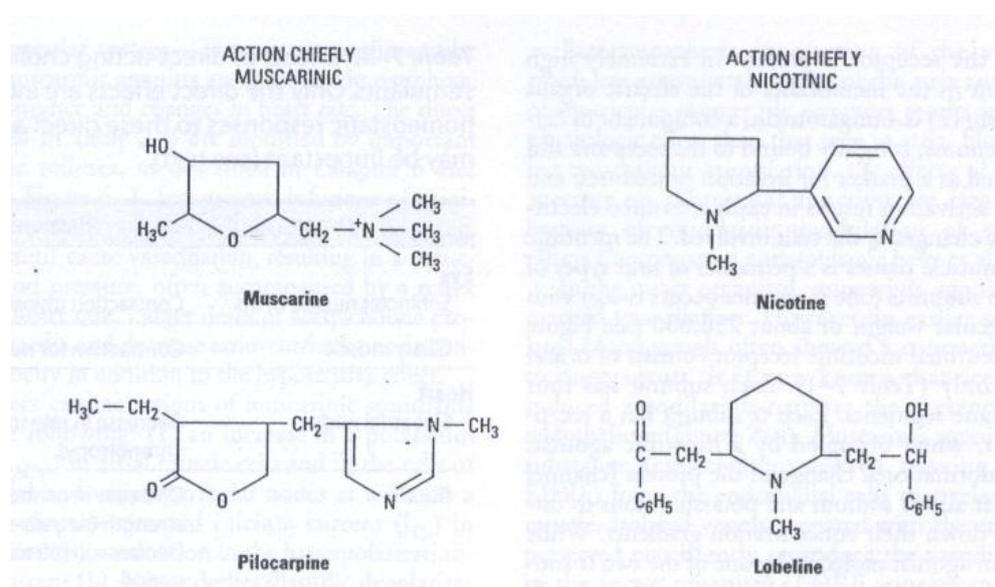
Absorpsi, Distribusi dan Metabolisme

Choline esters diabsorpsi buruk dan kurang terdistribusi ke sistem saraf pusat, hal ini disebabkan karena sifatnya yang hidrofilik. Walaupun terhidrolisis di traktus gastrointestinal, kelompok obat ini mudah dibedakan dari kerentanannya terhadap hidrolisis oleh *cholinesterase* di dalam tubuh. *Acetylcholine* sangat cepat dihidrolisis, sehingga dosis yang sangat besar harus diberikan secara intravena, untuk mencapai konsentrasi yang cukup tinggi agar timbul efek yang dapat dideteksi. Bolus dalam jumlah besar yang diberikan secara intravena dapat menimbulkan efek yang nyata dalam waktu 5-20 detik; pemberian

secara intramuskuler dan subkutan hanya akan memberikan efek lokal. Methacoline bersifat lebih resisten terhadap hidrolisis, sedangkan carbachol dan bethanechol cenderung lebih resisten lagi, dengan masa kerja yang lebih panjang. Kelompok β -methyl (*methacholine* dan *bethanechol*) tidak berpotensi pada reseptor nikotik.⁵

2.4.1.2 Cholinomimetic Alkaloid

Termasuk ke dalam kelompok ini adalah *muscarine*, *nicotine*, *pilocarpine* dan *lobeline*.



Gambar 12. Struktur Molekul *Cholinomimetic Alkaloid*
(Sumber: Pappano, 2004)

Kelompok obat ini diabsorpsi dengan baik dari beberapa tempat pemberian obat. Nicotine cair lebih larut dalam lemak dan diabsorpsi melalui kulit. Sedangkan muscarine diabsorpsi lebih sedikit dari traktus gastrointestinal, tetapi sangat beracun bila dicerna (misalnya pada beberapa jamur) dan kadang-kadang dapat mencapai otak. *Lobeline* sifatnya menyerupai niktin. Kelompok obat ini terutama diekskresikan melalui ginjal.

Efek obat kelompok *direct acting cholinceptor stimulants* dapat dilihat pada tabel 5. berikut

Tabel 5. *Efek Direct Acting Cholinoceptor Stimulants* pada Organ

Organ	Response
Eye	
Sphincter muscle of iris	Contraction (miosis)
Ciliary muscle	Contraction for near vision
Heart	
Sinoatrial node	Decrease in rate (negative chronotropy)
Atria	Decrease in contractile strength (negative inotropy). Decrease in refractory period
Atrioventricular node	Decrease in conduction velocity (negative dromotropy). Increase in refractory period
Ventricles	Small decrease in contractile strength
Blood vessels	
Arteries	Dilation (via EDRF). Constriction (high-dose direct effect)
Veins	Dilation (via EDRF). Constriction (high-dose direct effect)
Lung	
Bronchial muscle	Contraction (bronchoconstriction)
Bronchial glands	Stimulation
Gastrointestinal tract	
Motility	Increase
Sphincters	Relaxation
Secretion	Stimulation
Urinary bladder	
Detrusor	Contraction
Trigone and sphincter	Relaxation
Glands	
Sweat, salivary, lacrimal, nasopharyngeal	Secretion

(Sumber: Pappano, 2004)

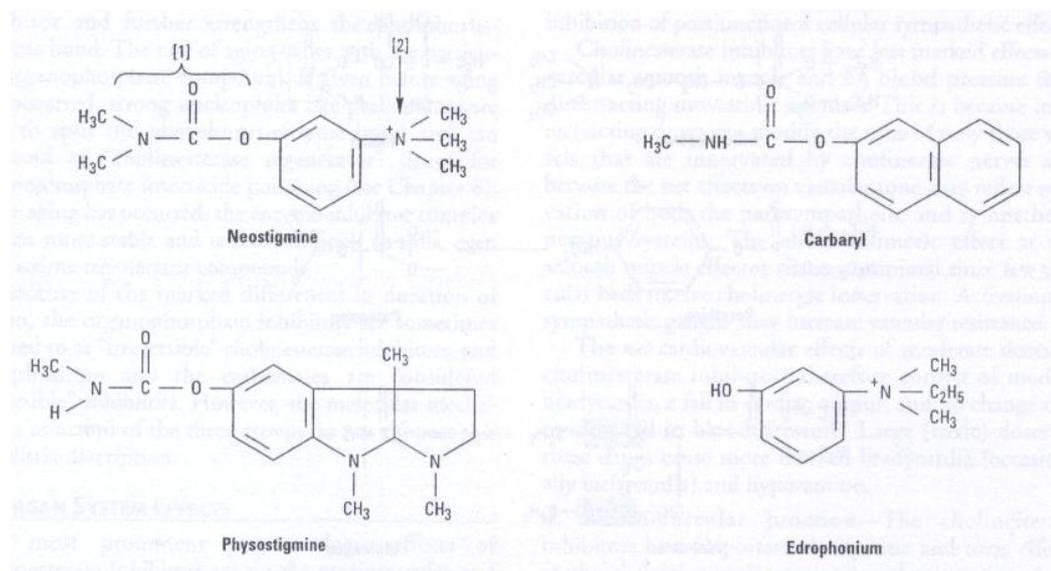
2.4.2 Indirect Acting Cholinomimetic Agents

Kerja ACh yang dilepaskan oleh saraf-saraf motorik somatik dan otonom diterminasi oleh penghancuran secara enzimatik terhadap molekul-molekul ACh. Hidrolisis dilakukan oleh *acetylcholinesterase* yang terdapat dalam jumlah besar pada sinaps-sinaps *cholinergic*. Perbedaan yang utama dari kelompok ini adalah struktur kimia dan farmakokinetiknya, sedangkan farmakodinamiknya hampir sama antara satu dan lainnya.⁵⁻⁷

Tabel 6. Klasifikasi *Indirect Acting Cholinomimetic Agents*

Klasifikasi	Contoh
Simple alkaloid	Edrophonium
Carbamic acid ester	carbamate, neostigmine, pyridostigmine, physostigmine, ambenonium, demecanium
Organo phosphate	Echotiopate

(Sumber : Pappano, 2004)



Gambar 13. Struktur kimia *Indirect Acting Cholinomimetic Agents*

(Sumber : Pappano, 2004)

- Farmakokinetik. Absorpsi kelompok carbamate quartener dari konjungtiva, kulit dan paru sangat buruk. Dosis yang lebih besar dibutuhkan pada pemberian oral daripada injeksi. Distribusi kelompok ini pada sistem saraf pusat buruk.

Sebaliknya, physostigmine diabsorpsi dengan baik dari semua tempat dan dapat digunakan secara topikal pada mata. *Physostigmine* terdistribusi ke sistem saraf pusat dan lebih toksik daripada *polar carbamate quarterner*. Karbamat relatif lebih stabil pada pelarut aqueous dan dapat dimetabolisme oleh esterase nonspesifik seperti cholinesterase. Kelompok *organophosphate* diabsorpsi dengan baik dari kulit, paru, usus dan konjungtiva; karenanya kelompok ini sangat berbahaya bagi manusia dan sangat efektif sebagai insektisida. *Organophosphate* relatif kurang stabil bila dibandingkan karbamat saat dilarutkan dalam air dan memiliki waktu paruh yang terbatas pada lingkungan (dibandingkan dengan hidrokarbon halogen, seperti Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane(DDT)). *Echothiopate* bersifat sangat polar dan lebih stabil dibandingkan *organophosphate* lain dan dapat dibuat sebagai larutan untuk penggunaan pada mata dan memiliki efek yang bertahan sampai berminggu-minggu.

Insektisida *thiophosphate* (parathion, malathion) sangat larut dalam lemak dan cepat diabsorpsi dari berbagai organ. Zat itu harus diaktivasi terlebih dahulu dalam tubuh melalui konversi menjadi analog oksigen. Parathion lebih berbahaya dibandingkan dengan malathion; hal ini dikarenakan parathion tidak mengalami detoksifikasi dalam tubuh manusia.

- Penggunaan Klinis. Penggunaan utama *cholinomimetic* ini adalah sebagai pengobatan untuk mata (seperti glaukoma), traktus gastrointestinal dan urinarius, juga pada *neuromuscular junction*. Inhibitor *cholinesterase* juga digunakan pada keadaan overdosis atropine.

Tabel 7. Penggunaan *Cholinesterase Inhibitors*

Uses		Approximate Duration of Action
Alcohols		
Edrophonium	Myasthenia gravis, ileus, arrhythmias	5-15 minutes
Carbamates and related agents		
Neostigmine	Myasthenia gravis, ileus	0.5-2 hours
Pyridostigmine	Myasthenia gravis	3-6 hours
Physostigmine	Glaucoma	0.5-2 hours
Ambenonium	Myasthenia gravis	4-8 hours
Demecarium	Glaucoma	4-6 hours
Organophosphates		
Echothiophate	Glaucoma	100 hours

(Sumber : Pappano, 2004)

2.5 *Cholinoceptor-Blocking Drugs*

Antagonis kolinoseptor dibagi menjadi subgroup muskarinik dan nikotik sesuai dengan dasar spesifisitas dan afinitas reseptornya.

2.5.1 *Muscarinic Receptor-Blocking Drugs*

Antagonis muskarinik menyekat efek persarafan parasimpatis, oleh karena itu sering disebut sebagai parasimpatolitik. Termasuk ke dalam golongan obat-obatan ini yaitu : (1) Alkaloid alam; atropine dan skopolamin (2) Derivat semisintetis alkaloid, dan (3) Derivat sintetis, yang beberapa di antaranya memperlihatkan selektivitas terhadap reseptor muskarinik subtype tertentu.^{3,5-7}

Antagonis reseptor muskarinik menyekat efek asetilkolin dengan memblok ikatan ACh dan reseptor kolinergik muskarinik pada neuroefektor yang terdapat pada otot polos, otot jantung dan sel kelenjar di ganglia perifer dan juga pada sistem saraf pusat.

- Susunan Kimia. Bentuk alami dari Atropin dan Skopolamin adalah tanaman belladonna, yang telah dikenal sejak jaman Hindu kuno dan digunakan oleh para ahli selama beberapa ratus tahun. Atropin dan Skopolamin dibentuk oleh senyawa ester dengan kombinasi asam aromatic, asam tropic dan kompleks basa organic, baik tropine maupun scopine. Perbedaan keduanya terletak pada atom oksigen yang dimiliki tropine pada ujung hubungan antara atom karbon 6 dan 7.³
- Mekanisme Kerja. Atropin dan campuran lain yang satu golongan dengannya berkompetisi dengan asetilkolin (juga agonis muskarinik lainnya) untuk berikatan dengan reseptor muskarinik. Antagonis atropine yang bersifat kompetitif ini dapat diatasi bila konsentrasi asetilkolin pada reseptor di organ efektor bertambah. Hambatan reseptor antagonis muskarinik terhadap rangsang saraf post-ganglionik parasimpatik lebih lambat daripada hambatannya terhadap injeksi *choline esters*. Hal ini disebabkan karena pelepasan asetilkolin oleh ujung saraf kolinergik dekat dengan reseptor sehingga konsentrasi transmitter yang tinggi menyebabkan peningkatan reseptor pada neuroefektor.^{3,6}
- Kerja Farmakologis. Atropin dan skopolamin berbeda secara kuantitatif dalam kerja antimuskarinik, terutama pada kemampuannya menimbulkan efek pada sistem saraf pusat. Efek atropin pada susunan saraf pusat hampir tidak dapat ditemukan pada dosis yang lazim digunakan secara klinis. Sedangkan skopolamin memperlihatkan efek yang nyata, bahkan bila digunakan pada dosis rendah sekalipun. Perbedaan mendasar ini disebabkan karena sifat skopolamin yang dapat menembus sawar darah-otak, dan untuk tujuan itu, skopolamin lebih banyak digunakan.
 1. *Sistem Saraf Pusat*. Pada dosis terapi, atropine menyebabkan eksitasi vagal ringan sebagai akibat rangsangan terhadap medulla dan pusat serebral. Pada dosis yang lebih tinggi, stimulasi dapat disertai depresi, kolaps sirkulasi dan kegagalan pernapasan setelah mengalami paralisis dan koma. Sedangkan skopolamin, pada dosis terapi menyebabkan depresi susunan saraf pusat, yang bermanifestasi sebagai mengantuk, amnesia, lemah dan gangguan fisiologis tidur. Alkaloid beladonna dan golongan antagonis

reseptor muskarinik lainnya telah lama digunakan sebagai terapi parkinson's. *Scopolamine* digunakan pada keadaan motion sickness, dapat diberikan secara oral, parenteral dan transdermal.

2. *Mata*. Antagonis reseptor muskarinik memblok respons otot sphincter pupil dan muskulus siliaris terhadap stimulus kolinergik, selanjutnya dapat menyebabkan dilatasi pupil (midriasis) dan paralysis akomodasi (*cycloplegia*). Dilatasi pupil ini berakibat fotophobia, lensa terfiksasi pada penglihatan jarak jauh sehingga objek yang dekat terlihat kabur dan berukuran lebih kecil dari ukuran sebenarnya.
3. *Sistem Kardiovaskular*. Perubahan denyut jantung yang dominan pada pemberian atropine adalah takikardi, walaupun penurunan denyut jantung juga sering terjadi pada dosis yang lazim diberikan (0,4-0,6 mg). Dosis atropin yang lebih tinggi dapat menyebabkan takikardi dengan memblok efek vagal pada reseptor M_2 di *Sinoatrial* (SA) node. Pemberian atropine dapat meningkatkan denyut ventrikel pada pasien dengan fibrilasi ventrikel. Atropin dan skopolamin dapat memperbaiki kondisi klinis pasien dengan infark miokard dengan mengurangi derajat sinus bradikardi atau blok *Atrioventricular*(AV). Pada dosis klinis, pemberian atropine menghalangi terjadinya vasodilatasi perifer dan penurunan tekanan darah yang drastis akibat kolin ester.^{3,5,8}
4. *Sistem Pernapasan*. Sistem parasimpatis berperan penting dalam pengaturan tonus bronkomotor. Berbagai rangsang dapat meningkatkan refleks parasimpatis dan menyebabkan konstiksi bronkus. Sinaps serabut vagal dan pengaktifan reseptor nikotinik dan muskarinik (M_1) pada ganglion parasimpatis terletak pada dinding saluran napas. Serabut post-ganglionik pendek melepaskan asetilkolin, yang bekerja pada reseptor M_3 di otot polos saluran napas. Penggunaan atropine menjadi bagian penting dari medikasi preoperatif (anestesi), karena iritasi yang disebabkan oleh obat-obat anestesi menyebabkan peningkatan sekresi saluran napas dan berhubungan dengan terjadinya spasme laring. Injeksi preanestesi atropine dan scopolamine dapat mencegah terjadinya efek yang berbahaya tersebut.

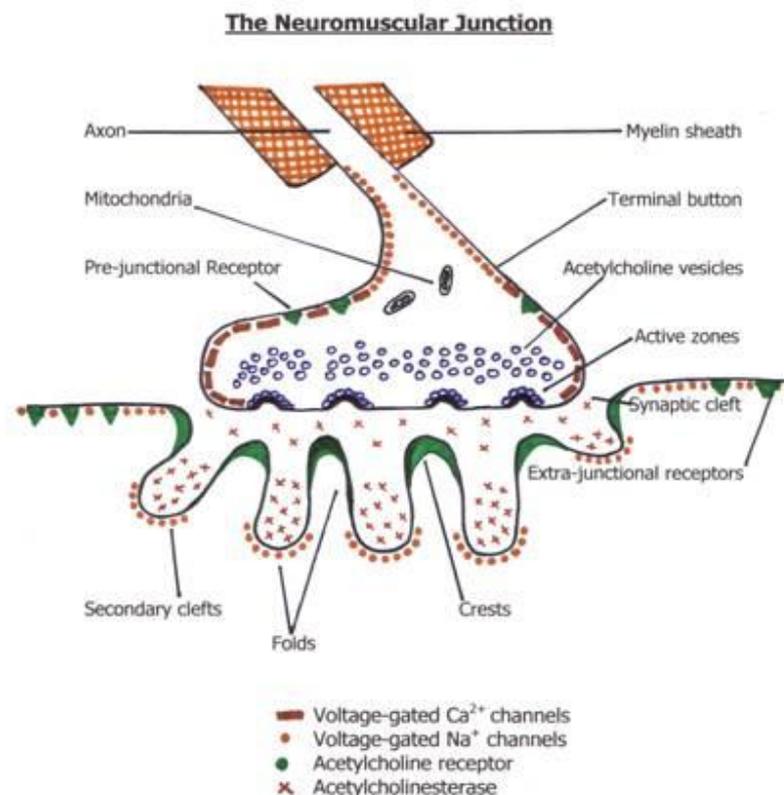
5. *Gastrointestinal*. Kerja antagonis reseptor muskarinik di lambung dan usus digunakan sebagai antispasme pada gangguan gastrointestinal dan ulkus peptikum. Sekresi saliva diperantarai oleh reseptor M₃ dan sangat sensitive terhadap antagonis reseptor muskarinik, akibatnya mulut menjadi kering dan mengalami kesulitan menelan dan berbicara.
 6. *Saluran Kemih*. Atropin mengurangi tonus normal dan kontraksi ureter dan kandung kemih. Kontrol kontraksi kandung kemih diperantarai oleh reseptor M₂ dan M₃. *Prophanteline*, *oxybutinedan dicyclomine* digunakan pada keadaan *spasme* kandung kemih dan enuresis.
 7. *Traktus Biliaris*. Atropin menghasilkan efek antispasmodik ringan pada kandung empedu dan duktus biliaris. Walaupun demikian, efek ini tidak cukup efektif untuk menghilangkan atau mencegah spasme dan meningkatnya tekanan pada duktus biliaris yang diinduksi oleh opioid. Untuk tujuan ini, nitrit lebih sering digunakan.
- Farmakokinetik. Alkaloid belladonna, sintetis tertier dan derivat semisintetis diserap dengan cepat dari saluran cerna. Absorpsi melalui saluran cerna terbatas, walaupun absorpsi yang efisien terjadi di regio postaurikular. Minimal efek ditimbulkan dari absorpsi sistemik antagonis reseptor muskarinik kuartener, dan derivat ammonium kuartener alkaloid belladonna diabsorpsi dengan lemah setelah pemberian secara oral. Atropine terdistribusi secara luas di dalam tubuh. Kadarnya yang signifikan pada sistem saraf pusat dicapai setelah pemberian 30 menit sampai 1 jam. Waktu paruh atropin adalah sekitar 4 jam.
 - Penggunaan Terapi
 1. *Gastrointestinal*. Antagonis reseptor muskarinik pernah digunakan secara luas sebagai pengobatan ulkus peptikum. Walaupun obat ini dapat mengurangi motilitas lambung dan sekresi asam lambung, dosis yang digunakan menimbulkan efek samping, yaitu mulut menjadi kering, hilangnya akomodasi visual, fotophobia dan kesulitan berkemih. Sebagai konsekuensinya, kesediaan pasien untuk melanjutkan terapi jangka

panjang menjadi buruk. Pirenzepin merupakan antagonis selektif reseptor muskarinik M_1 , dan pemberiannya memberikan perbaikan dibandingkan dengan atropine. Walaupun antagonis reseptor H_2 dan inhibitor pompa proton dijadikan pilihan terapi untuk mengurangi sekresi asam lambung, banyak penelitian menunjukkan bahwa pirenzepin memiliki angka kesembuhan yang sama terhadap ulkus duodenum, seperti halnya penggunaan antagonis reseptor H_2 (simetidin/ranitidin). Pirenzepin juga efektif mencegah kekambuhan ulkus.³

2. *Oftalmologi*. Penggunaan antagonis reseptor muskarinik secara lokal pada mata menimbulkan efek midriasis dan sikloplegik. Sikloplegik tidak dapat dicapai tanpa midriasis dan membutuhkan konsentrasi serta jangka waktu penggunaan yang lebih lama. Midriasis dibutuhkan pada pemeriksaan retina dan discus optikus dan juga pada terapi iridosiklitis dan keratitis.
3. *Sistem Pernapasan*. Atropin dan alkaloid belladonna lainnya mengurangi sekresi pada saluran napas atas dan bawah. Pada nasofaring, efek ini memberikan penyembuhan simptomatis terhadap rhinitis akut yang berhubungan dengan *coryza* dan *hay fever*. Pemberian alkaloid belladonna secara sistemik pada asma bronchial dan penyakit paru obstruktif menimbulkan kerugian karena mengentalkan secret sehingga sulit dikeluarkan dari saluran pernapasan dan menyumbat aliran udara. Antagonis reseptor muskarinik efektif pada penyakit paru obstruktif kronis.
4. *Kardiovaskular*. Atropin digunakan sebagai terapi awal pada pasien infark miokard akut dengan rangsang yang meningkat pada tonus vagal, sehingga menimbulkan sinus bradikardi. Atropin mencegah perburukan akibat peningkatan tonus vagal ataupun blok AV dengan memperbaiki denyut jantung sampai pada level yang cukup untuk menjaga status hemodinamik dan menghilangkan blok AV.
5. *Sistem Saraf Pusat*. Alkaloid belladonna dan juga senyawa sintetisnya digunakan sebagai terapi pada penyakit Parkinson. Senyawa yang bekerja sentral, seperti benztropin menunjukkan efikasi dalam mencegah dystonia dan gejala Parkinson pada pasien yang diterapi dengan obat-obatan antipsikotik.

6. *Saluran Kemih.* Atropin diberikan bersamaan dengan opioid sebagai terapi pada kolik renal, dan kombinasi ini diharapkan dapat merelaksasi otot polos uretra. Sintetik terbaru atropine, seperti tolterodin, digunakan sebagai enuresis pada anak-anak, terutama bila tujuannya adalah meningkatkan kapasitas kandung kemih.

2.5.2 Neuromuscular Junction Blockers

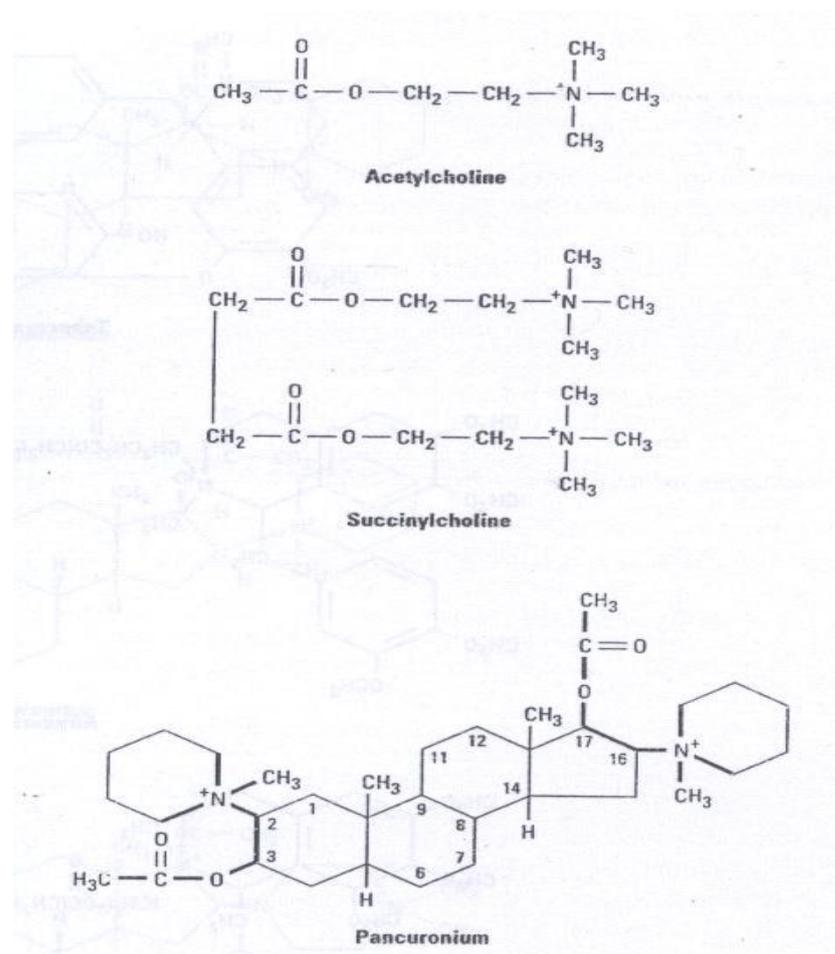


Gambar 14. Neuromuscular Junction

(Sumber : www.EnhancedLearning.com, 2006)

Obat-obat golongan penyekat neuromuscular mempengaruhi transmisi pada ujung saraf motorik. Obat-obatan ini mencegah peningkatan transmitter pada reseptornya dan mencegah depolarisasi. Dua kelompok utama golongan obat-obatan ini adalah penyekat nondepolarisasi (kompetitif) dan penyekat depolarisasi. Penyekat neuromuscular ini digunakan sebagai tambahan pada pemberian anestesi umum.^{8, 10}

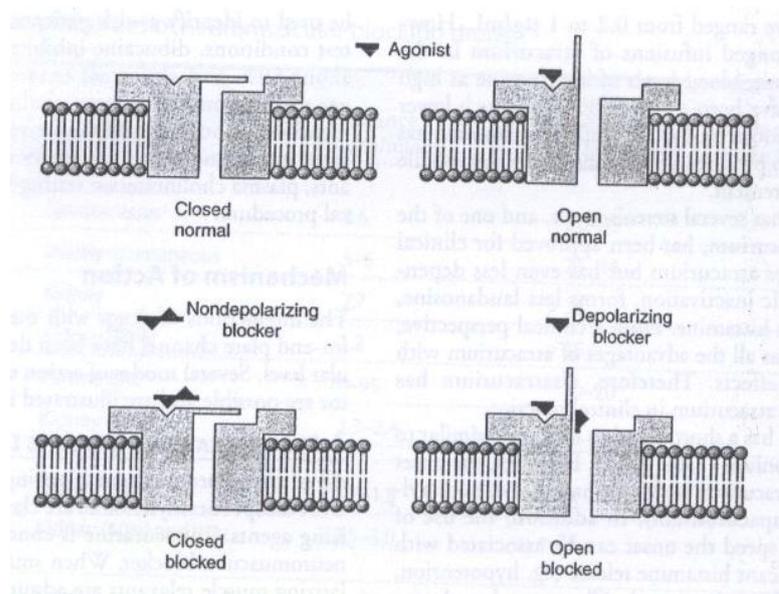
- Susunan Kimia. Semua golongan penyekat neuromuscular memiliki struktur mirip asetilkolin. Bahkan suksinilkolin adalah dua molekul asetilkolin yang memiliki ikatan antara kedua ujungnya. Beberapa gambaran struktural menunjukkan perbedaan antara penyekat kompetitif dan penyekat depolarisasi. Struktur penyekat kompetitif relative besar dan molekulnya kaku, sedangkan penyekat depolarisasi strukturnya lebih fleksibel dan memungkinkan terjadinya rotasi ikatan bebas.



Gambar 15. Struktur Molekul Acetylcholine, Succinylcholine dan Pancuronium

(Sumber : White&Katzung, 2004)

- Mekanisme Kerja



Gambar 16. Diagram Skematik Interaksi Obat pada Reseptor ACh di *End Plate Channel*

(Sumber : White&Katzung, 2004)

a. Penyekat Nondepolarisasi (kompetitif)

Tubocurarin adalah prototip golongan ini. Setelah pemberian penyekat nondepolarisasi, obat ini bekerja pada tempat ikatan reseptor nikotik untuk berkompetisi dengan asetilkolin. Pada dosis yang lebih tinggi, penyekat nondepolarisasi juga memasuki celah ion channel dan menyebabkan blockade motorik yang lebih berat. Lebih jauh, hal ini menyebabkan melemahnya transmisi neuromuscular dan mengurangi aktivitas asetilkolinesterase inhibitor untuk melawan efek penyekat nondepolarisasi.^{8, 10}

b. Penyekat Depolarisasi

1. Fase I (depolarisasi). Seperti halnya kerja asetilkolin, penyekat depolarisasi berkerja pada reseptor nikotik, namun dengan efek yang lebih lama. Golongan obat ini berikatan dengan reseptor nikotik untuk membuka channel dan menyebabkan depolarisasi ujung saraf motorik, yang kemudian diteruskan ke membrane yang berdekatan dan menyebabkan kontraksi otot.

2. Fase II (desensitasi). Depolarisasi ujung saraf menurun dengan paparan yang terus-menerus terhadap penyekat depolarisasi, sehingga membrane dalam keadaan repolarisasi, dan tidak mudah mengalami depolarisasi kembali.

Tabel 8. Perbandingan Penyekat Depolarisasi (*Succinylcholine*) dan Penyekat Non-depolarisasi (*Rocuronium*)

	Rocuronium	Succinylcholine	
		Phase I	Phase II
Administration of tubocurarine	Additive	Antagonistic	Augmented ¹
Administration of succinylcholine	Antagonistic	Additive	Augmented ¹
Effect of neostigmine	Antagonistic	Augmented ¹	Antagonistic
Initial excitatory effect on skeletal muscle	None	Fasciculations	None
Response to a tetanic stimulus	Unsustained (fade)	Sustained ² (no fade)	Unsustained (fade)
Posttetanic facilitation	Yes	No	Yes
Rate of recovery	30-60 min ³	4-8 min	> 20 min ³

¹It is not known whether this interaction is additive or synergistic (superadditive).
²The amplitude is decreased, but the response is sustained.
³The rate depends on the dose and on the completeness of neuromuscular blockade.

(Sumber : White&Katzung, 2004)

- Farmakokinetik

Semua penyekat neuromuscular bersifat sangat polar dan inaktif bila diberikan per oral. Oleh sebab itu, golongan obat ini diberikan intravena atau intramuskular.

Penyekat kompetitif, seperti d-tubocurarine dan pancuronium, efek blockade akan berkurang dalam 30 menit dikarenakan redistribusi obat dan kadarnya dalam plasma dapat bertahan dalam waktu yang lama. Obat ini dapat terakumulasi dalam tubuh dengan dosis yang berlipat ganda. Atrakurium diubah menjadi metabolit yang kurang aktif oleh plasma esterase dan degradasi spontan. Alternatif rute metabolisme ini membuat waktu paruh atrakurium tidak meningkat.

Masa kerja suksinilkolin yang sangat singkat (5-10 menit) harus diikuti dengan kecepatan hidrolisis oleh kolinesterase plasma (butyrylcholinesterase, pseudocholinesterase), yaitu enzim yang terdapat pada hepar dan plasma. Oleh karena itu, jumlah kolinesterase plasma mempengaruhi masa kerja suksinilkolin dengan menentukan jumlah obat sebenarnya yang mencapai ujung saraf motorik.

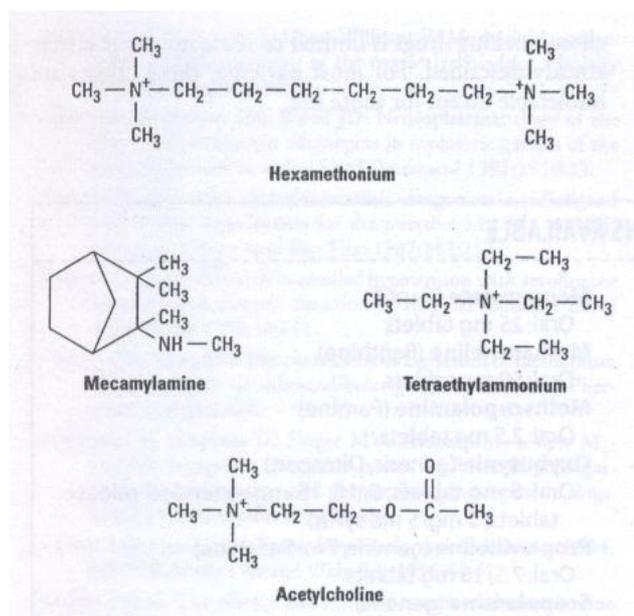
- **Penggunaan Terapi**

Kegunaan klinis utama dari golongan antagonis reseptor nikotik ini adalah sebagai tambahan pada teknik anestesi bedah untuk memperoleh relaksasi otot skelet, terutama dinding abdomen, sehingga dapat membantu kelancaran operasi. Relaksasi yang tidak tergantung sepenuhnya pada anestesi umum, dapat mengurangi penggunaan obat anestesi. Hal ini merupakan keadaan yang menguntungkan karena depresi terhadap pernapasan dan kardiovaskuler dapat dikurangi, dan mempercepat penyembuhan postanestesi.

2.5.3 Ganglionic Blocking Agents

Obat-obat golongan ini memblok kerja asetilkolin dan agonis pada reseptor nikotik, baik pada ganglion simpatis maupun parasimpatis. Beberapa di antaranya juga memblok ion channel yang diperantarai oleh kolinoseptor nikotik. Walaupun demikian, tidak adanya selektivitas menyebabkan timbulnya efek yang tidak diinginkan, sehingga obat-obatan ini jarang digunakan untuk kepentingan klinis.

- **Struktur Kimia.** Semua golongan penyekat ganglionik merupakan amino sintetik. Yang pertama kali dikenal memiliki aktivitas penyekat ganglionik adalah *tetraethylammonium* (TEA). Masa kerja TEA yang sangat singkat mendorong pengembangan dan penggunaan hexametonium dalam kedokteran klinik sebagai terapi hipertensi. Dan saat ini telah ada trimethaphan (penyekat ganglion kerja singkat) yang inaktif secara oral dan diberikan intravena.^{5, 8}



Gambar 17. Struktur Molekul Ganglionic-Blocking Agents
(Sumber : Pappano&Katzung, 2004)

- Mekanisme Kerja. Hexamethonium bekerja sebagai penyekat dengan menempati ion channel yang diatur oleh reseptor asetilkolin, bukan dengan cara menempati kolinoseptor. Sedangkan trimethaphan bekerja dengan menduduki reseptor nikotinik.
- Kerja Farmakologis
 1. *Sistem Saraf Pusat.* Senyawa amin kuartener dan trimethaphan memiliki efek yang lemah di system saraf pusat, karena ketidakmampuannya melewati sawar darah-otak.
 2. *Mata.* Timbulsikloplegik dengan penurunan akomodasi. Hal ini disebabkan karena muskulus siliaris menerima persarafan utama dari saraf parasimpatis.
 3. *Kardiovaskuler.* Pembuluh darah menerima serabut vasokonstriktor melalui persarafan simpatis. Blokade pada system saraf ini menyebabkan penurunan tonus arteriolar dan tonomotor. Sering timbul hipotensi postural, akibat blok refleks postural yang secara normal mempertahankan *pooling* vena.
 4. *Gastrointestinal.* Terjadi penurunan sekresi, motilitas usus dihambat dan terjadi konstipasi.

- Farmakokinetik. Absorpsi ammonium kuarterner dan senyawa sulfa pada usus tidak dapat diprediksi. Hal ini disebabkan karena adanya keterbatasan ionisasi substansi tersebut agar dapat melewati membrane sel. Setelah diabsorpsi, senyawa ini diekskresikan oleh ginjal dalam bentuk yang tidak berubah.
- Penggunaan Terapi
Obat-obatan penyekat ganglionik digunakan sebagai pengobatan untuk hipertensi kronik, mengontrol hipotensi, dan mengurangi kehilangan darah yang berlebihan pada kasus operasi. Sebagai *infuse*, trimethaphan dapat digunakan sebagai alternatif atau kombinasi dengan *sodium nitroprusside*. Trimethaphan juga digunakan sebagai terapi pada hiperrefleksia otonom atau distrofi refleksi simpatis.^{5, 8, 11}

Ringkasan

1. Acetylcholine merupakan neurotransmitter endogen pada sinaps kolinergik dan *neuroeffector junction* pada system saraf pusat dan sistem saraf tepi.
2. Kerja *acetylcholine* diperantarai oleh reseptor kolinergik nikotinic dan muskarinic, yang meneruskan sinyal melalui mekanisme tertentu. Dengan menggunakan obat yang dapat menyerupai atau menghambat kerja neurotransmitter, dapat dilakukan modifikasi terhadap fungsi saraf otonom. Fungsi tersebut meliputi berbagai jaringan efektor, termasuk otot jantung, otot polos, endothelium vaskuler, kelenjar eksokrin dan terminal saraf presinaps.
3. Obat-obatan otonom dapat digunakan pada berbagai kondisi klinis, namun obat-obatan ini juga memiliki efek samping yang harus diperhitungkan dalam penggunaannya.

Latihan

1. Substansi yang Berperan sebagai Neurotransmitter pada Otak Mamalia
2. Jelaskan sintesa dan metabolisme Ach.
3. Gambarlah nerumuscular junction dan jelaskan mekanisme neurotransmitter pada ujung saraf motorik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Minneman, Kenneth P. 2005. Pharmacological Organization of The CNS in Human Pharmacology Molecular to Clinical Fourth Edition Page 313-337. USA : Mosby-Year Book, Inc.
2. Mycek, Mary J; Harvey, Richard A; Champe, Pamela C. 1997. Pharmacology Second Edition. USA : Lippincott-Raven Publishers.
3. Brown, Joan Heller; Taylor, Palmer. 2001. Muscarinic Receptor Agonist and Antagonist in Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Tenth Edition Page 155-173. USA : McGraw Hill.
4. Taylor, Palmer. 2001. Agents Acting At The Neuromuscular Junction and Autonomic Ganglia in Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Tenth Edition Page 193-213. USA : McGraw Hill.
5. Pappano, Achilles J. 2004. Cholinoceptor-Activating and Cholinesterases-Inhibiting Drugs in Basic and Clinical Pharmacology Ninth Edition Page 94-108. USA : McGraw Hill.
6. Wonderlin, William F. 2004. Directly and Indirectly Acting Cholinomimetics in Modern Pharmacology with Clinical Applications Sixth Edition Page 121-133. USA : Lippincott Williams&Wilkins.
7. Wonderlin, William F. 2004. Muscarinic Blocking Drugs in Modern Pharmacology with Clinical Applications Sixth Edition Page 134-140. USA : Lippincott Williams&Wilkins.
8. Katzung, Bertram G. 2004. Introduction to Autonomic Pharmacology in Basic and Clinical Pharmacology Ninth Edition Page 75-93. USA : McGraw Hill.
9. Pappano, Achilles J; Katzung, Bertram G. 2004. Cholinoceptor-Blocking Drugs in Basic and Clinical Pharmacology Ninth Edition Page 109-121. USA: McGraw Hill.
10. White, Paul F; Katzung, Bertram G. 2004. Skeletal Muscle Relaxants in Basic and Clinical Pharmacology Ninth Edition Page 428-445. USA : McGraw Hill.
11. Westfall, Thomas C. 2004. Ganglionic Blocking Drugs and Nicotine in Modern Pharmacology with Clinical Applications Sixth Edition Page 141-147. USA : Lippincott Williams&Wilkins.
12. Bourne, Henry R; Zastrow, Mark Von. 2004. Drug Receptors and Pharmacodynamics in Basic and Clinical Pharmacology Ninth Edition Page 11-33. USA : McGraw Hill.

BAB II

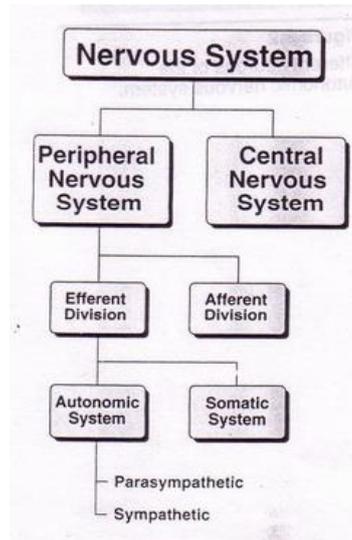
NOREPINEFRIN

1. PENDAHULUAN

Sistem saraf berkoordinasi dengan sistem endokrin untuk mengatur dan mengintegrasikan fungsi tubuh. Sistem endokrin mengirim sinyal kepada target jaringan melalui kandungan hormon yang bervariasi di dalam darah. Sedangkan sistem saraf, mengirimkan sinyalnya dengan transmisi yang cepat melalui impuls listrik yang melewati serabut saraf dan berakhir pada sel efektor.¹ Kedua sistem ini mempunyai integrasi tingkat tinggi di otak dan mempunyai kemampuan untuk mempengaruhi proses yang letaknya relatif jauh dalam tubuh, sertamenggunakan zat kimia untuk mentransmisikan informasi.²

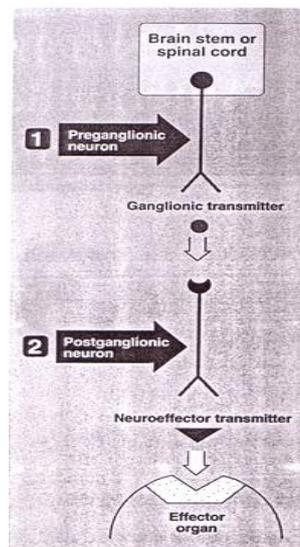
Setiap neuron merupakan suatu satuan unit anatomi yang pada umumnya tidak mempunyai kontinuitas struktural satu dengan lainnya. Komunikasi antar neuron, maupun antara neuron dan sel efektor terjadi melalui pelepasan sinyal kimia spesifik, yang disebut neurotransmitter. Meskipun terdapat lebih dari 50 sinyal kimia spesifik yang dilepaskan neuron dan berhasil diidentifikasi, terdapat 6 neurotransmitter yang paling sering terlibat dalam kerja terapi melalui obat-obatan, yaitu: norepinefrin, epinefrin, asetilkolin, dopamin, serotonin, histamin dan γ - amino butiric acid (GABA).¹

Sistem saraf keseluruhan secara anatomis dibagi dua, yang pertama adalah Sistem Saraf Pusat (SSP) yang terdiri dari otak dan medulla spinalis, yang kedua adalah Sistem Saraf Perifer, mencakup seluruh saraf yang masuk maupun keluar dari Sistem Saraf Pusat. Sistem Saraf Perifer dapat dibagi menjadi kelompok saraf efferen yaitu saraf yang membawa sinyal dari SSP menuju perifer dan kelompok saraf afferen yaitu saraf yang membawa sinyal dari perifer menuju SSP. Kelompok saraf efferen dibagi menjadi dua kelompok yaitu Sistem Saraf Somatis yang kerjanya dipengaruhi kontrol kesadaran dan Sistem Saraf Otonom yang bekerja tanpa dipengaruhi kontrol kesadaran(gambar 1.1). Pada sistem saraf otonom, neurotransmitter kolinergik dan neurotransmitter adrenergik memegang peranan utama sebagai sinyal kimia spesifik.¹



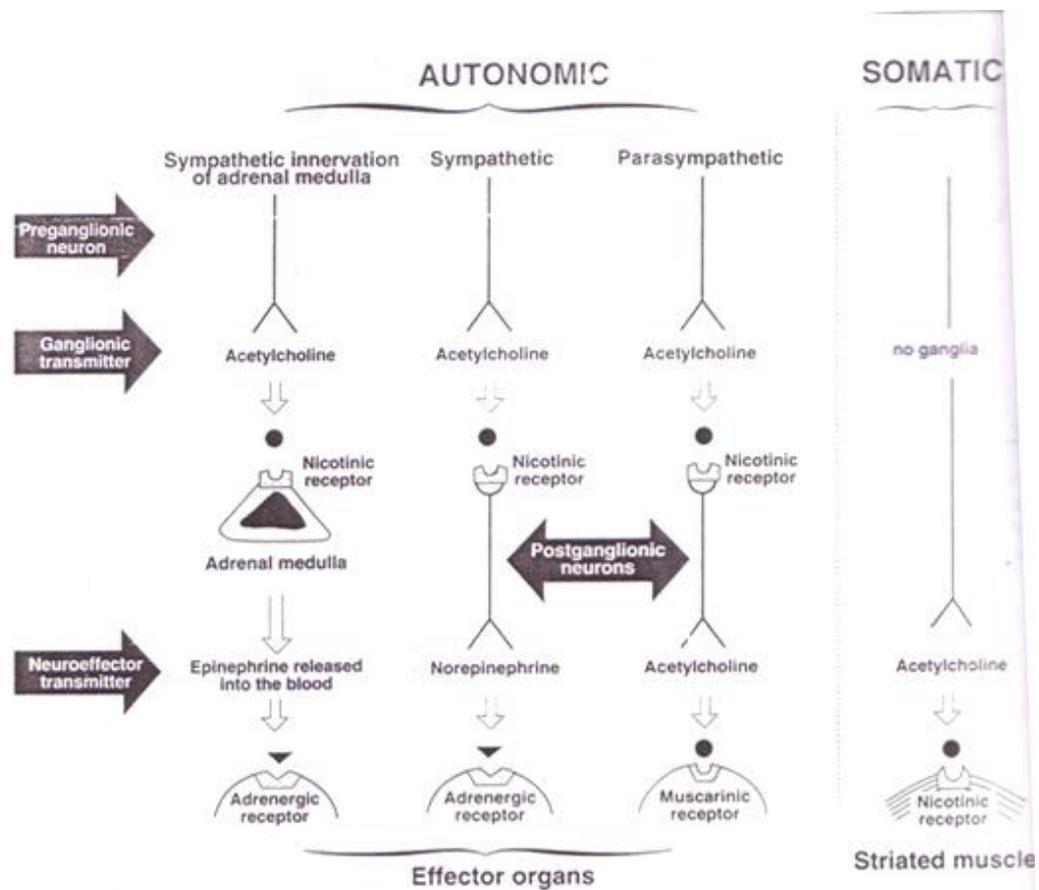
Gambar 18. Organisasi Sistem Saraf
(Sumber: Mycek, Harvey, and Champe,2000)

Sistem Saraf Otonom membawa sinyal saraf dari SSP menuju organ efektor melalui dua tipe saraf eferen. (gambar.1.2). Tipe yang pertama adalah saraf preganglionik, dendritnya terletak di SSP. Saraf preganglionik keluar dari *brain stem* maupun *medulla spinalis* dan membentuk hubungan sinaptik dalam *ganglia*. Ganglia ini merupakan stasiun *relay* antara saraf preganglionik dengan tipe saraf yang kedua, saraf postganglionik. Saraf postganglionik mempunyai dendrit yang berada dalam ganglia kemudian neuritnya berakhir pada organ efektor.¹



Gambar 19. Transmisi Sinyal Sistem Saraf Otonom pada Kelompok Saraf Eferen
(Sumber: Mycek, Harvey, and Champe,2000)

Antara saraf preganglionik dan saraf postganglionik juga terjadi transmisi sinyal menggunakan neurotransmitter. Neurotransmitter yang dilepaskan bagian terminal saraf preganglionik melewati hubungan sinaptik kedua saraf tersebut kemudian berikatan dengan reseptor spesifik. (gambar 1.3).



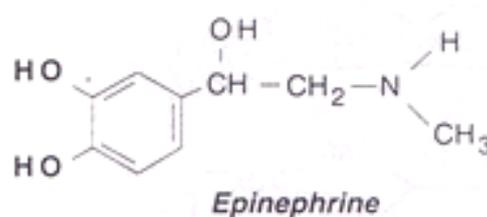
Gambar 20. Pelepasan Neurotransmitter Sistem Saraf Otonom, Sistem Saraf Somatis dan Tipe Reseptornya (Sumber: Mycek, Harvey, Champe and Katzung, 2004)

Saraf otonom yang mensintesis dan melepaskan asetilkolin sebagai neurotransmitter neuron disebut kolinergik. Sedangkan saraf otonom yang mensintesis dan melepaskan adrenalin/epinefrin sebagai neurotransmitter disebut neuron adrenergik.² Selanjutnya, pada buku ajar ini pembahasan difokuskan kepada saraf adrenergis, neurotransmitter adrenalin dan sejumlah obat yang mempengaruhinya.

2. PEMBAHASAN

2.1 Epinefrin (Adrenalin)

Epinefrin merupakan neurotransmitter sistem saraf, tergolong katekolamin. Epinefrin sebagian besar dihasilkan oleh serabut postganglionik simpatis, perannya pada divisi simpatis Sistem Saraf Otonom. Epinefrin yang tergolong katekolamin, merupakan gugus amin yang berikatan dengan kelompok 3,4 – *dihydroxybenzene* dan mempunyai ikatan metil pada rantai nitrogen amin, bersifat simpatomimetik. (gambar 2.1)¹



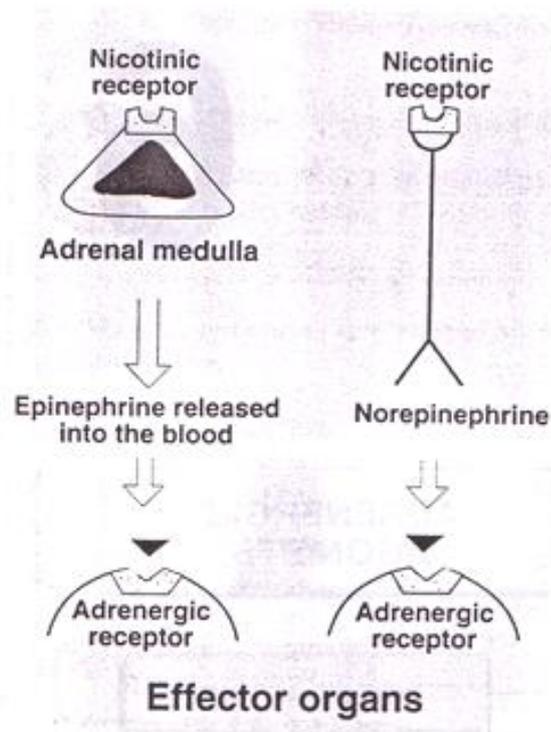
Gambar 21 Struktur Kimiawi Epinefrin
(Sumber: Mycek, Harvey, and Champe, 2004)

Epinefrin yang berperan dominan pada saraf simpatis, dilepaskan dalam jumlah relatif lebih besar ketika tubuh memberikan respon terhadap stimulus "*fight or flight*". Istilah ini dipakai untuk menggambarkan ketika tubuh mengalami perubahan dalam keadaan stres, keadaan bersifat gawat, seperti trauma, ketakutan, hipoglikemi, kedinginan dan olahraga.¹ Istilah lain yang dipakai adalah ergotropik yaitu suatu keadaan di mana tubuh memerlukan energi yang bersifat mendadak dan tercukupi.²

2.1.1 Sumber Epinefrin

Epinefrin dihasilkan oleh sebagian besar saraf simpatis postganglionik, sehingga seringkali saraf ini juga disebut saraf adrenergik. Selain oleh serabut simpatis postganglionik, epinefrin juga dikeluarkan oleh kelenjar medulla adrenal dan berfungsi sebagai hormon. Sel-sel medulla adrenal secara embriologis

merupakan analog terhadap saraf simpatis postganglionik, sehingga mampu membuat dan melepaskan epinefrin dan norepinefrin.² (gambar 2.2) Di dalam medulla adrenal, norepinefrin dimetilasi menjadi epinefrin, kemudian epinefrin dan norepinefrin disimpan dalam sel-sel kromafin. Ketika medulla adrenal terstimulasi, maka epinefrin keluar sebanyak 85% dan norepinefrin sebanyak 15%.



Gambar 22 Sumber Epinefrin: saraf simpatis postganglionik dan kelenjar adrenalmedulla

(Sumber: Mycek, Harvey, and Champe,2000)

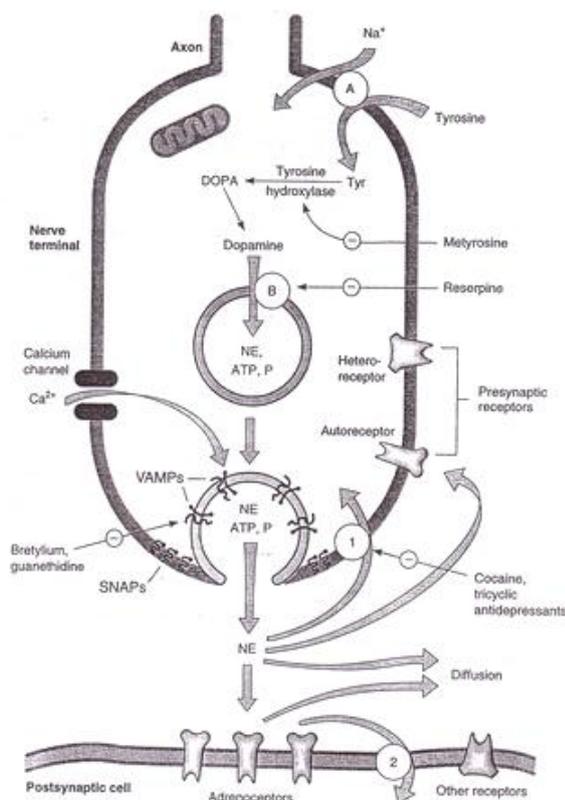
Hal yang juga penting untuk diperhatikan bahwa epinefrin juga dilepaskan bersama dengan *co-transmitter* lain dalam jumlah kecil, diantaranya ATP, *dopamine- β -hydroxylase* dan senyawa peptida.^{1,2,4}

Di susunan saraf pusat neuron noradrenergik terdapat di pons dan formatio retikularis. Serabut saraf ini mempersarafi korteks serebri, subkortikal dan spinomedularis. Norepinefrin ditemukan dalam jumlah banyak di dalam hipotalamus dan area sistem limbik. Katekolamin endogen di area otak dikonversi menjadi epinefrin.^{1,4,5}

2.1.2 Pembuatan, Penyimpanan dan Pelepasan Epinefrin^{1,2,4}

Tirosin merupakan salah satu asam amino esensial yang dapat masuk ke dalam sitoplasma akson serabut simpatis *postganglionik* mekemudiani *sodium-dependent carrier*, kemudian dihidroksilasi oleh enzim tirosin hidroksilase, sehingga menghasilkan dihidroksifenilalanin (DOPA). Perubahan ini dapat dihambat oleh analog tirosin yaitu *metirosine*. DOPA terdekarboksilasi sehingga dihasilkan Dopamin.

Dopamin yang terbentuk, masuk ke dalam vesikel mekemudiani *amine transporter system* yang terdapat pada dinding vesikel. Protein *carrier* ini dapat dihambat oleh reserpin alkaloid. Selanjutnya, di dalam vesikel, dopamin dihidroksilasi oleh enzim *dopamine-β-hydroxylase* menjadi norepinefrin. Norepinefrin yang terbentuk disimpan dalam vesikel sampai terjadi stimulasi. Tidak semua norepinefrin disimpan dalam vesikel, beberapa diantaranya terdapat pada sitoplasma (gambar. 2.3).



Gambar 23 Biosintesis Epinefrin

(Sumber: Katzung,2004)

Catatan : mekanisme dan tempat kerja obat adrenergik

1. Reserpin: meng-inhibisi up take dopamine ke dalam vesikel
2. Guanetidin dan bretylium : meng-inhibisi pelepasan NE
3. Imipramin dan kokain: menginhibisi perpindahan NE dari reseptor

Pelepasan transmitter tergantung dari kadar ion kalsium ekstraseluler. Pelepasan akan terjadi ketika potensial aksi mencapai terminal akson dan menyebabkan terjadinya *influks* ion Ca^{2+} . Peningkatan kadar ion Ca^{2+} intraseluler menyebabkan tidak stabilnya vesikel, ion-ion ini berinteraksi dengan protein pada membran vesikel. Akibatnya terjadi fusi antar membran vesikel dengan membran terminal akson. Dijelaskan sebagai berikut, telah terjadi interaksi antara VAMPs (*vesicle-associated membrane proteins*) dengan *synaptotagmin* dan *synaptobrevin* dan beberapa protein dari membran terminal akson- SNAPs (*synaptosome-associated proteins*), SNAP-25 dan *syntaxin*. Adanya fusi tersebut, menyebabkan vesikel mengeluarkan transmitter dan *co-transmitter* ATP, *dopamine- β -hydroxylase* dan senyawa peptida dalam jumlah kecil ke dalam sinaps. Proses pelepasan ini dapat dihambat oleh *guanethidine*.^{1,4}

2.1.3 Regulasi Epinefrin

Regulasi presinaptik

Regulasi ini berupa *negative feedback* kemudian ikatan NE dengan reseptor α_2 yang terdapat pada saraf noradrenergic terminal. Reseptor ini teraktivasi dengan NE dan molekul yang mirip dengan NE, aktivasinya menghentikan pelepasan NE lebih lanjut. Di lain pihak reseptor β presinaptik memfasilitasi pelepasan NE. Reseptor ini disebut autoreseptor.^{1,3}

Regulasi pascasinaptik

Regulasi paska sinaptik berlangsung dengan dua mekanisme:

1. Aktivitas reseptor primer

Aktivitas ini berupa *up atau down-regulation*: termasuk perubahan jumlah dan desensitisasi (perubahan efisiensi) reseptor.

Mekanisme ini merupakan respon terhadap penurunan atau peningkatan aktivitas reseptor

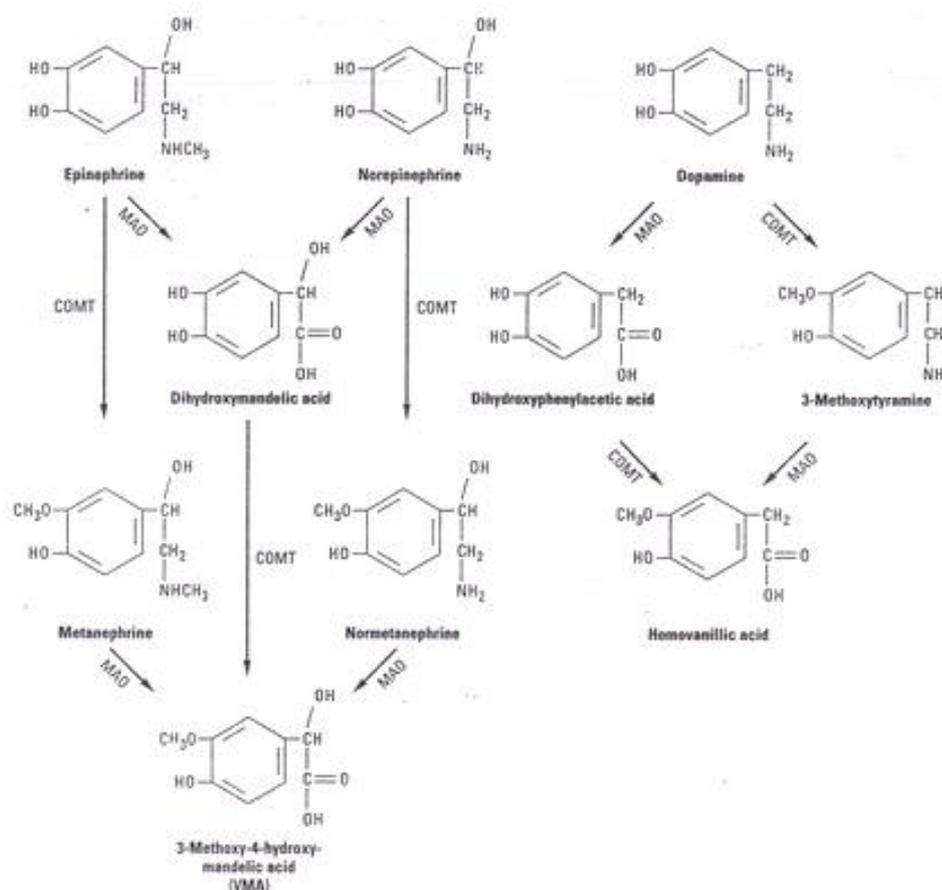
2. Regulasi temporer berkaitan dengan kejadian tertentu

Regulasi ini melibatkan modalitas reseptor-transmitter primer yang setiap tahapnya diinduksi oleh transmitter yang sama ataupun yang berbeda pada reseptor paska sinaptik yang berbeda. ¹

2.1.4 Penghentian Kerja Epinefrin

Norepinefrin dapat berhenti memberikan efeknya dengan beberapa cara, diantaranya :

1. Berdifusi keluar dari ruang sinaps, kemudian memasuki sirkulasi darah.
2. Dimetabolisme oleh enzim *catechol-O-methyl transferase (COMT)*, yang berhubungan dengan sel membran *postsynaptic* di ruang sinaps (gambar 2.4).



Gambar 24 Metabolisme Norepinefrin oleh Enzim COMT dan MAO

(Sumber: Katzung,2004)

3. Diambil oleh sistem *re-uptake*, kembali memasuki neuron. Proses pengambilan ini melibatkan Na^+ - K^+ *activated* ATPase, yang dapat dihambat oleh *cocaine* dan antidepresan trisiklik seperti *imipramine*. Ketika norepinefrin kembali memasuki sitoplasma, norepinefrin dapat dipindahkan ke dalam vesikel adrenergik melalui protein *carrier* ataupun dimetabolisme di dalam mitokondria oleh enzim *monoamine oxidase (MAO)* (Gambar 2.4) Metabolitnya dibuang melalui urine dalam bentuk metanefrin, normetanefrin dan *vanillylmandelic acid (VMA)*. Sehingga, seringkali perkiraan perubahan katekolamin dapat diukur dari urine 24 jam.⁴

2.1.5 Respon Organ Efektor terhadap Impuls Sistem Adrenergik

Respon organ terhadap impuls sistem adrenergik diperantarai berbagai adrenergik reseptor. Karakteristik sub tipe reseptor adrenergik⁴

Tabel 9. *Characteristics of Subtypes of Adrenergic Receptors*

RECEPTOR	AGONISTS	ANTAGONISTS	TISSUE	RESPONSES
Alpha 1	Epi ≥ NE >> Iso Phenylephrine	Prazosin	Vascular smooth muscle	Contraction
			Genitourinary smooth muscle	Contraction
			Liver ³	Glycogenolysis; gluconeogenesis
			Intestinal smooth muscle	Hyperpolarization and relaxation
Alpha 2	Epi ≥ NE >> Iso Clonidine	Yohimbine	Heart	Increased contractile force; arrhythmias
			Pancreatic islets (β cells)	Decreased insulin secretion
			Platelets	Aggregation
Beta 1	Iso > Epi = NE Dobutamine	Metoprolol CGP 20712A	Nerve terminals	Decreased release of NE
			Vascular smooth muscle	Contraction
Beta 2	Iso > Epi >> NE Terbutaline	ICI 118551	Heart	Increased force and rate of contraction and AV nodal conduction velocity
			Juxtaglomerular cells	Increased renin secretion
			Smooth muscle (vascular, bronchial, gastrointestinal, and genitourinary)	Relaxation
Beta 3	Iso = NE > Epi BRL 37344	ICI 118551 CGP 20712A	Skeletal muscle	Glycogenolysis; uptake of K ⁺
			Liver ³	Glycogenolysis; gluconeogenesis
			Adipose tissue	Lipolysis

(Sumber: Hoffman BB and Taylor P, 2005)

Untuk dapat mengerti perbedaan efek dari katekolamin dan obat simpatomimetiknya, maka pengertian klasifikasi dan karakteristik tipe-tipe adreseptor sangatlah penting. Berdasarkan potensi afinitasnya terhadap agonis adrenergik, maka dibagi menjadi adreseptor α dan β . Urutan potensi afinitas adreseptor α adalah epinefrin \geq norepinefrin \gg isoproterenol, sedangkan untuk β adalah isoproterenol $>$ epinefrin \geq norepinefrin. Selanjutnya adreseptor tersebut dibagi berdasarkan afinitasnya terhadap antagonis adrenergik yaitu α_1 , α_2 , β_1 dan β_2 . Informasi terkini diketahui adanya β_3 yang lebih sensitif terhadap norepinefrin dibandingkan epinefrin dan relatif resisten untuk dihambat oleh antagonis adrenergik seperti propranolol akan tetapi peranannya dalam regulasi lipolisis pada manusia tidak menentu. Diduga reseptor ini berhubungan dengan risiko obesitas atau diabetes tipe 2.^{1,4}

Secara struktur masing-masing reseptor menimbulkan proses fisiologi berbeda dengan mengatur sintesa atau pelepasan berbagai *second messenger*.^{1,4}

Tabel 10. *Adrenergic Receptors and Their Effector System*

ADRENERGIC RECEPTOR	G PROTEIN	EXAMPLES OF SOME BIOCHEMICAL EFFECTORS
β_1	G_s	\uparrow adenylyl cyclase, \uparrow L-type Ca^{2+} channels
β_2	G_s	\uparrow adenylyl cyclase
β_3	G_s	\uparrow adenylyl cyclase
α_1 Subtypes	G_q	\uparrow phospholipase C
	G_q	\uparrow phospholipase D
	$G_q, G_i/G_o$	\uparrow phospholipase A_2
	G_q	? \uparrow Ca^{2+} channels
α_2 Subtypes	G_i 1, 2, or 3	\downarrow adenylyl cyclase
	G_i ($\beta\gamma$ subunits)	\uparrow K^+ channels
	G_o	\downarrow Ca^{2+} channels (L- and N-type)
	?	\uparrow PLC, PLA_2

(Sumber: Hoffman BB and Taylor P, 2005)

Norepinefrin yang dilepaskan berdifusi melewati sinaps dan berikatan dengan reseptor *postsinaps* (*uptake2*) pada organ efektor maupun reseptor *presinaps* (*uptake1*) pada membran terminal akson. Pengenalan transmitter oleh membran reseptor menginisiasi terjadinya kaskade pembentukan *second messenger*. Reseptor adrenergik menggunakan sistem *second messenger* siklik AMP dan siklik fosfoinositida untuk meneruskan sinyal dan menghasilkan efek.^{2,4}

Tabel 11. Responses of Effector Organs to Autonomic Nerve Impulses

Effector Organs	Adrenergic Impulses ¹	
	RECEPTOR TYPE ²	RESPONSES ³
<i>Eye</i>		
Radial muscle, iris	α_1	Contraction (mydriasis) ++
Sphincter muscle, iris		—
Ciliary muscle	β_2	Relaxation for far vision +
Lacrimal glands	α	Secretion +
<i>Heart⁴</i>		
SA node	β_1, β_2	Increase in heart rate ++
Atria	β_1, β_2	Increase in contractility and conduction velocity ++
AV node	β_1, β_2	Increase in automaticity and conduction velocity ++
His-Purkinje system	β_1, β_2	Increase in automaticity and conduction velocity +++
Ventricles	β_1, β_2	Increase in contractility, conduction velocity, automaticity, and rate of idioventricular pacemakers +++
<i>Arterioles</i>		
Coronary	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Constriction +; dilation ⁵ ++
Skin and mucosa	α_1, α_2	Constriction +++
Skeletal muscle	$\alpha; \beta_2$	Constriction ++; dilation ^{5,7} ++
Cerebral	α_1	Constriction (slight)
Pulmonary	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction +; dilation ⁵
Abdominal viscera	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction +++; dilation ⁷ +
Salivary glands	α_1, α_2	Constriction +++
Renal	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Constriction +++; dilation ⁷ +
<i>Veins (Systemic)</i>		
	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Constriction ++; dilation ++
<i>Lung</i>		
Tracheal and bronchial muscle	β_2	Relaxation +
Bronchial glands	$\alpha_1; \beta_2$	Decreased secretion; increased secretion
<i>Stomach</i>		
Motility and tone	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Decrease (usually) ⁹ +
Sphincters	α_1	Contraction (usually) +
Secretion		Inhibition (?)
<i>Intestine</i>		
Motility and tone	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Decrease ⁹ +
Sphincters	α_1	Contraction (usually) +
Secretion	α_2	Inhibition
<i>Gallbladder and Ducts</i>		
	β_2	Relaxation +
<i>Kidney</i>		
Renin secretion	$\alpha_1; \beta_1$	Decrease +; increase ++
<i>Urinary bladder</i>		
Detrusor	β_2	Relaxation (usually) +
Trigone and sphincter	α_1	Contraction ++

(Sumber: Hoffman BB and Taylor P, 2005)

Tabel 12. *Distribution of Adrenoceptor*

Type	Tissue	Actions
α_1	Most vascular smooth muscle (innervated)	Contraction
	Pupillary dilator muscle	Contraction (dilates pupil)
	Pilomotor smooth muscle	Erects hair
	Prostate	Contraction
	Heart	Increases force of contraction
α_2	Postsynaptic CNS adrenoceptors	Probably multiple
	Platelets	Aggregation
	Adrenergic and cholinergic nerve terminals	Inhibition of transmitter release
	Some vascular smooth muscle	Contraction
	Fat cells	Inhibition of lipolysis
β_1	Heart	Increases force and rate of contraction
β_2	Respiratory, uterine, and vascular smooth muscle	Promotes smooth muscle relaxation
	Skeletal muscle	Promotes potassium uptake
	Human liver	Activates glycogenolysis
β_3	Fat cells	Activates lipolysis
D_1	Smooth muscle	Dilates renal blood vessels
D_2	Nerve endings	Modulates transmitter release

(Katzung, B, 2004)

2.1.6 Modifikasi Farmakologik pada Fungsi Otonom

Obat adrenergik adalah obat yang mempengaruhi sistem adrenergik, termasuk simpatomimetik yang efeknya menyerupai aksi system simpatis dan simpatolitik yang efeknya menghambat atau menekan aksi sistem simpatis.²

Mekanisme kerja obat simpatomimetik (Agonis adrenergik):⁵

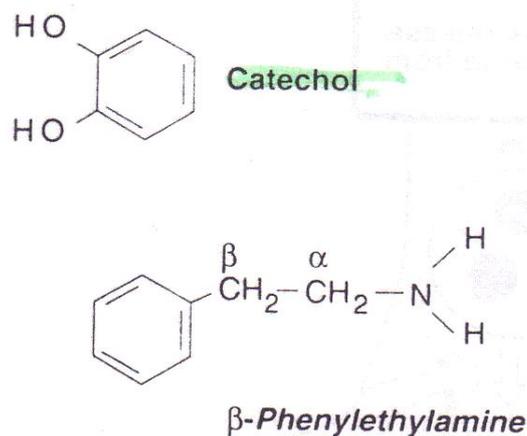
1. Memfasilitasi pelepasan neurotransmitter (amfetamin)
2. Menghambat re-uptake (reserpin)
3. Agonis reseptor (fenilefrin)

Mekanisme kerja obat simpatolitik (Antagonis adrenergik):

1. Menghambat sintesa neurotransmitter (carbidopa)
2. Mengganggu penyimpanan di dalam vesikel (guanetidin)
3. Antagonis reseptor (femtolamin)

2.1.6.1 Agonis Adrenergik¹

Sebagian besar obat agonis adrenergik adalah derivat dari β - feniletilamin. Substitusi pada cincin *benzene* atau pada rantai etilamin menghasilkan variasi struktur yang mempengaruhi kemampuannya untuk berikatan dengan reseptor α dan β .



Gambar 25 Gambar struktur kimiawi katekolamin
(Sumber: Mycek, Harvey, and Champe,2000)

Agonis adrenergik terdiri dari golongan katekolamin dan juga non-katekolamin. Golongan katekolamin yang terdiri dari epinefrin, norepinefrin, isoproterenol, dopamin, tidak akan efektif ketika memasuki tubuh melalui per

oral. Golongan katekolamin ini akan dimetabolisme oleh enzim COMT (*catechol-O-methyl transferase*) yang terdapat di dinding usus dan enzim MAO (*Mono amin Oksidase*) yang terdapat di hepar dan dinding usus. Berbeda dengan golongan non-katekolamin seperti; fenilefrin, efedrin dan amfetamin yang tidak dimetabolisme oleh kedua enzim tersebut sehingga mempunyai (*duration of action*) DOA yang lebih panjang.

a. Klasifikasi Agonis Adrenergik¹

1. *Direct-acting agonists*

Obat golongan ini langsung berikatan dengan reseptor α dan β , menghasilkan efek yang sama dengan stimulus saraf simpatis ataupun efek yang dihasilkan hormon epinefrin yang disekresikan oleh kelenjar adrenal medula. Yang termasuk golongan obat ini adalah: epinefrin, norepinefrin, isoproterenol, dopamin dan fenilefrin.

2. *Indirect-acting agonists*

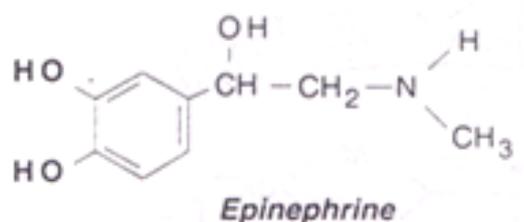
Obat golongan ini mampu memasuki neuron presinaptik dan merangsang pelepasan norepinefrin dari sitoplasma neuron maupun dari vesikel penyimpanan. Akibat stimulus ini, norepinefrin dilepaskan kemudian berikatan dengan reseptor dan menghasilkan efek simpatomimetik. Yang termasuk golongan ini adalah: Amfetamin dan tiramin.

3. *Mixed-action agonist*

Beberapa obat agonis adrenergic mempunyai kemampuan untuk berikatan langsung dengan reseptor α , β maupun menstimulus pelepasan norepinefrin dari neuron pre sinaptik. Yang termasuk golongan ini adalah efedrin dan metaraminol.

b. Efek Farmakologi Agonis Adrenergik

1. Epinefrin¹



Gambar 26. gambar struktur kimiawi epinefrin

(Sumber: Mycek, Harvey, and Champe,2004)

Epinefrin mampu berikatan dengan reseptor α (α_1 , α_2) dan reseptor β (β_1 , β_2) dengan baik.

a) Efek Kardiovaskular

Epinefrin mempunyai kemampuan meningkatkan kekuatan kontraktilitas otot jantung (inotropik positif (+)) dan juga meningkatkan frekuensi denyut jantung (kronotropik +), sesuai dengan efek stimulasinya terhadap reseptor β_1 . Akibatnya, *cardiac output* pun meningkat. Efek ini mengakibatkan permintaan miokard terhadap oksigen semakin meningkat.

Selain itu, epinefrin juga mampu mengakibatkan vasokonstriksi arteriola yang terdapat di kulit, membran mukosa dan viscera. Efek α_1 mampu menyebabkan dilatasi pembuluh darah di sekitar otot skelet. Efek-efek ini berakumulasi dan menyebabkan peningkatan tekanan sistolik dan juga penurunan diastolik

b) Efek Respiratori

Epinefrin menyebabkan bronkhodilatasi dengan berikatan langsung dengan reseptor β_2 . Efek ini mampu menanggulangi bronkhokonstriksi akibat stimulasi histamin (alergi), maupun dalam kasus syok anafilaktik. Selain itu, efek epinefrin mampu menanggulangi keadaan *dyspneu* pada serangan asma akut dan meningkatkan volume tidal pernafasan.

c) Hiperglikemia

Epinefrin mempunyai efek hiperglikemik yang cukup signifikan, diakibatkan kemampuannya untuk berikatan dengan reseptor β_2 sehingga meningkatkan glikogenolisis dalam hepar, meningkatkan pelepasan glukagon dan menurunkan pelepasan insulin (efek α_2). Efek ini dimediasi oleh mekanisme siklik AMP.

d) Lipolisis

Epinefrin mampu menginisiasi lipolisis pada jaringan adiposa, akibat ikatannya pada reseptor β_1 . Setelah berikatan dengan reseptor tersebut, epinefrin mampu mengaktifasi *adenyil siklase* untuk meningkatkan siklik AMP, sehingga kadar siklik AMP yang tinggi mampu menstimulasi lipase yang bekerja untuk menghidrolisis triasilgliserol menjadi asam lemak bebas dan gliserol.

Farmakokinetik

Epinefrin seperti halnya katekolamin yang lain dimetabolisme oleh enzim COMT dan MAO, sehingga jalur pemberian per oral sangat tidak efektif. Jalur pemberian lain dapat diberikan melalui intravena, inhalasi, subkutan atau secara topikal. Metabolit akhir yang berupa metanefrin dan asam vanilil mandelik dapat ditemukan dalam urine.

Indikasi

Efeknya yang cukup kuat, mampu menanggulangi keadaan *dyspneu* akibat bronkhospasme dan juga merupakan obat pilihan untuk kasus syok anafilaktik. Dalam oftalmologi, epinefrin seringkali digunakan secara topikal sebagai terapi glaukoma. Obat ini mampu mengurangi produksi aquaeous humor dengan cara pengkonstriksian pembuluh darah badan siliaris. Sehingga, tekanan intraokular pun akan berkurang. Di samping itu, epinefrin juga digunakan dalam pemberian obat lokal anestetik untuk memperpanjang (duration of action) DOA efek anestetik obat tersebut.

Efek Samping

Gangguan SSP seperti tegang, gelisah, ketakutan, sakit kepala dan tremor. Selain itu, epinefrin juga mampu mengakibatkan *cardiac arrhythmia*, edema paru dan juga perdarahan akibat meningkatnya tekanan darah.

Adapun jenis agonis adrenergik yang lain, secara klinis mempunyai efek yang berarti sesuai dengan selektivitas dan spesifitasnya terhadap reseptor α dan β , berikut :

Obat	Spesifitas Reseptor	Penggunaan Terapi
Epinefrin	α_1 α_2 β_1 β_2	- Asma akut - Glaukoma sudut terbuka - Syok anafilaktik - Untuk meningkatkan DOA anestesi lokal
Norepinefrin	α_1 α_2 β_1	- Syok
Isoproterenol	β_1 β_2	- Asma - Stimulan jantung
Dopamin	β_1 Dopaminergik	- Syok - CHF (<i>Congestive Heart Failure</i>)
Dobutamin	β_1	- CHF (<i>Congestive Heart Failure</i>)
Feinilefrin	α_1	- Dekongestan nasal - Takikardi supraventrikular
Metoksamin	α_1	- Takikardi supraventrikular
Klonidin	α_2	- Hipertensi
Metaproterenol	$\beta_2 > \beta_1$	- Bronkhospasme
Terbutalin, Ritodril, Albuterol	β_2	- Bronkhospasme dan kelahiran prematur
Amfetamin	α_1 α_2 β_1 β_2 , SSP	- Stimulan SSP pada anak dengan <i>attention deficit syndrome</i>
Efedrin	α_1 α_2 β_1 β_2 , SSP	- Asma - Dekongestan hidung

(Sumber: Mycek, Harvey, and Champe,2004)

2.1.6.2 Antagonis Adrenergik

Katekolamin berperan pada berbagai respon fisiologi dan patofisiologi, sehingga obat-obat yang menghambat adrenoseptor mempunyai efek penting, bahkan sebagian sangat berharga secara klinik. Efeknya tergantung selektivitasnya terhadap reseptor α dan β ^{2,4,5}. Selektivitas relatif antagonis adrenoseptor ditunjukkan pada tabel berikut :

	AFINITAS RESEPTOR
Antagonis-α - Prazosin, terazosin, doksazosin - Fenoksibenzamin - Fentolamin - Rauwolschin, yohimbin, tolazolin	$\alpha_1 \gg \gg \gg \alpha_2$ $\alpha_1 > \alpha_2$ $\alpha_1 = \alpha_2$ $\alpha_2 \gg \alpha_1$
Antagonis kombinasi Labetalol, Carvedilol	$\beta_1, = \beta_2 \geq \alpha_1, > \alpha_2$
Antagonis-β - Metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, celiprolol, esmolol - Propranolol, carteolol, penbutolol, pindolol, timolol - Butoxamine	$\beta_1, \gg \gg \beta_2$ (cardioselective) $\beta_1, = \beta_2$ (nonselective) $\beta_2 \gg \gg \beta_1$
Antagonis-β with (+) ISA - Acebutolol, carteolol, celiprolol, penbutolol, pindolol,	

(Sumber: Mycek, Harvey, and Champe, 2004)

a. Dasar Farmakologi Obat Antagonis Reseptor Alfa

Interaksi antagonis reseptor- α dengan reseptornya dapat berlangsung *reversibel* maupun *ireversibel*. Lama kerja antagonis reversibel umumnya tergantung pada waktu paruhnya dalam tubuh dan kecepatannya terlepas dari reseptor. Sedangkan efek antagonis *ireversibel* dapat menetap lama setelah obat menghilang dari plasma. Pada penggunaan fenoksibenzamin, pulihnya kemampuan jaringan untuk bereaksi tergantung pada sintesa reseptor baru yang mungkin terjadi setelah beberapa hari.²

b. Efek Farmakologi

1. Efek kardiovaskuler

Tonus arteri dan vena ditentukan oleh reseptor- α pada otot polos vaskuler, antagonis reseptor- α menyebabkan penurunan resistensi perifer dan tekanan darah. Antagonis reseptor- α dapat menyebabkan hipotensi postural dan takikardi. Hipotensi postural timbul karena antagonis reseptor α_1 pada otot polos pada vena, padahal kontraksi vena adalah komponen penting dalam pengaturan tekanan darah pada perubahan posisi tubuh. Kontriksi arteri pada kaki juga mungkin berperan pada respon postural ini. Takikardi mungkin lebih menunjukkan adanya blokade reseptor presinap- α_2 pada jantung, karena meningkatnya pelepasan NE yang akan menimbulkan stimulasi reseptor- β di jantung.²

2. Efek lain

Efek lain menunjukkan adanya blokade reseptor- α pada jaringan lain antara lain miosis dan hidung tersumbat. Blokade reseptor- α_1 menyebabkan kontraksi prostat.²

c. Karakteristik Spesifik Obat

1. Prazosin

Sangat selektif terhadap reseptor- α_1 (1000X α_2). Selektivitasnya menyebabkan tidak adanya hipotensi postural seperti pada penggunaan fenoksibenzamin. Prazosin menyebabkan relaksasi otot polos vena dan arteri sehingga terjadi penurunan tekanan darah dan penggunaannya pada hipertensi. Prazosin mengalami metabolisme di hepar, hanya 50% obat yang tersedia setelah pemberian peroral. Waktu paruh normalnya sekitar 3 jam.

2. Tamsulosin

Bioavailabilitasnya besar dan waktu paruhnya panjang (9-15 jam). Afinitasnya lebih besar terhadap reseptor- α_{1A} dan α_{1D} dibandingkan terhadap α_{1B} . oleh karena itu obat ini lebih dianjurkan untuk penderita (*Benign Prostate Hiperthropy*) BPH, diduga otot polos prostat diperantarai reseptor- α_{1A} .

d. Dasar Farmakologi Obat antagonis ReseptorBeta (β - bloker)

Umumnya efek obat ini akibat ikatan dan blokade pada reseptor β . Namun beberapa aksinya mungkin akibat efek lain, seperti aktivitas agonis parsial pada reseptor β dan aksi anestesi lokal yang berbeda diantara β -bloker.²

e. Efek Farmakologi

1. Efek pada sistem kardiovaskuler

Beta-bloker secara kronik berefek menurunkan tekanan darah melalui blokadenya pada reseptor β_1 pada jantung yang menurunkan kontaktilitasfrekuensi denyutnya (inotropik dan kronotropik negatif) dan berakibat penurunan *cardiac output*. Reseptor β_2 yang menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah perifer, diikuti penurunan resistensi perifer dan *cardiac output*, serta penekanan sistem renin-angiotensin dengan akibat penurunan volume darah dan resistensi perifer, selain itu juga mungkin efeknya pada susunan saraf pusat.²

2. Efek pada traktus respiratorius

Blokade pada reseptor β_2 di otot polos bronkus menyebabkan bronkokonstriksi, terutama pada pasien asma. Walaupun suatu antagonis selektif terhadap blokade reseptor β_1 , tidak ada yang secara total tanpa blokade ke reseptor β_1 , sehingga secara umum obat ini harus dihindari pemberiannya pada penderita asma. Pasien dengan penyakit paru obstruksi kronik dapat mentolerir obat ini dengan baik.²

3. Efek pada mata

Beberapa β -bloker menurunkan tekanan intraokuler, terutama pada penderita glaukoma dengan menurunkan produksi humor aqueous.²

4. Efek metabolik dan endokrin

Beta-bloker menghambat stimulasi simpatis terhadap lipolisis. Efek pada metabolisme karbohidrat tidak jelas, tapi glikogenolisis diinhibisi pada blokade reseptor β_2 .

5. Efek yang tidak berhubungan dengan blokade beta

Agonis- β parsial menyisakan sebagian aktivitas simpatomimetik intrinsik. Hal ini menguntungkan untuk mengurangi efek samping akibat blokade lengkap. Obat ini tidak seefektif antagonis murni pada pencegahan miokard infark sekunder.

Efek yang menonjol pada beberapa β -bloker adalah aksi anestesi lokal, yang disebut juga aksi stabilisasi membran. Aksi ini timbul karena blokade kanal sodium, yang juga terlihat pada membran dalam neuron, jantung maupun otot skelet.²

RINGKASAN

1. Saraf otonom yang mensintesis dan melepaskan asetilkolin sebagai neurotransmitter neuron disebut kolinergik. Sedangkan saraf otonom yang mensintesis dan melepaskan adrenalin/epinefrin sebagai neurotransmitter disebut neuron adrenergik
2. Urutan potensi afinitas adreseptor α adalah epinefrin \geq norepinefrin \gg isoproterenol, sedangkan untuk β adalah isoproterenol $>$ epinefrin \geq norepinefrin.
3. Adreseptor dibagi berdasarkan afinitasnya terhadap antagonis adrenergik yaitu α_1 , α_2 , β_1 dan β_2 . Informasi terkini
4. Diketahui adanya β_3 yang lebih sensitif terhadap norepinefrin dibandingkan epinefrin dan relatif resisten untuk dihambat oleh antagonis adrenergik seperti propranolol akan tetapi peranannya dalam regulasi lipolisis pada manusia tidak menentu.

LATIHAN

1. Jelaskan sintesis, penyimpanan dan pelepasan epinefrin.
2. Sebutkan klasifikasi obat golongan Agonis Adrenergik dan berikan contoh obatnya masing-masing 1 buah.
3. Sebutkan 4 buah golongan obat Antagonis Adrenergik dan sebutkan contohnya masing-masing 1 buah.

DAFTARPUSTAKA

1. Mycek, M. J. Harvey, R.A. and Champe,P.C. Lippincott'S Illustrated Reviews: Pharmacology 2nd edition. 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 27-34, 55-79
2. Katzung BG, Autonomic Drugs, in Basic and Clinical Pharmacology, 9th ed.2004. McGraw-Hill, San Francisco, pp. 75-93.
3. Hoffman BB, Adrenoceptor-Activating and Other Sympatomimetic Drugs in Basic and Clinical Pharmacology, 9th ed. 2004. McGraw-Hill, San Francisco, pp.122-159.
4. Hoffman BB and Taylor P, Neurotransmission The Autonomic and Somatic Motor Nervous System in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. 2005. McGraw-Hill, USA, pp. 115-149.
5. Craig CR, Introduction to Central Nervous System Pharmacology, in Modern Pharmacology with Clinical Application 6th ed. 2004. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 281-288.