

Bahan Kuliah
Sistim Saraf Otonom



Oleh:
Dr. dr. Robert Hotman Sirait, SpAn
NIP UKI 031545

Semester Ganjil 2018/2019
Departemen Anestesiologi Fakultas Kedokteran UKI
JAKARTA
2018

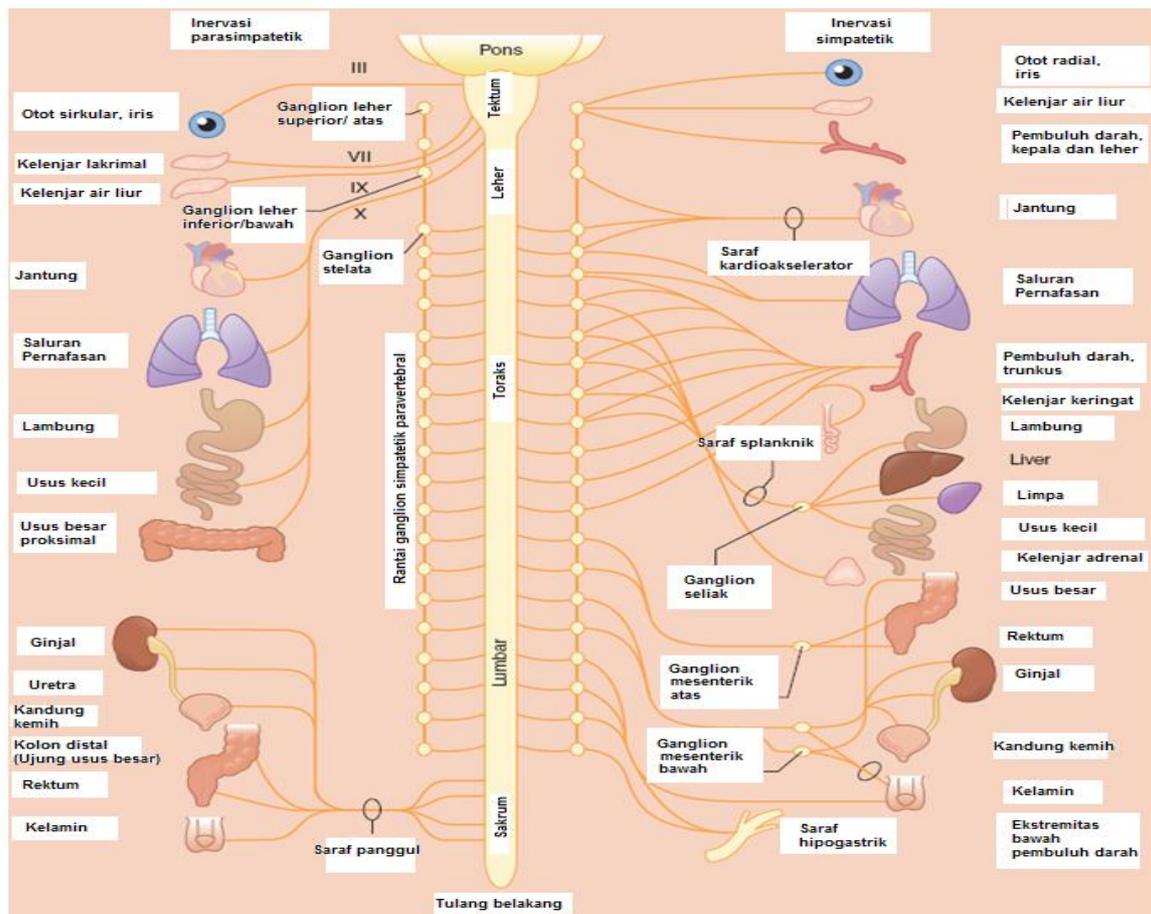
Pendahuluan

Sistem saraf otonom (ANS/ *autonomic nervous system*) berperan penting dalam aktivitas involunter tubuh (yang diantaranya mencakup termasuk homeostasis termoregulasi, kardiovaskular, dan gastrointestinal). ANS terbagi kedalam dua cabang utama, yaitu sistem saraf simpatetik (SNS/ *sympathetic nervous system*), yang mengendalikan respon "fight or flight", dan sistem saraf parasimpatetik (PNS/ *parasympathetic nervous system*), yang bertugas untuk mengawasi fungsi-fungsi pemeliharaan tubuh, yang diantaranya mencakup fungsi pencernaan dan sistem genitourinari. Aktivitas SNS dan PNS sangatlah penting untuk fungsi kehidupan manusia. Kondisi penyakit maupun stres akibat tindakan operasi keduanya diketahui dapat menyebabkan terjadinya perubahan-perubahan pada ANS, bahkan bisa memicu efek yang berbahaya bagi tubuh. Dengan demikian, tujuan selama penanganan anestetik adalah untuk memodifikasi respon otonom normal tubuh supaya dapat menjaga pasien tetap dalam kondisi aman. Menurut para ahli anestesi saat ini diketahui memiliki banyak obat-obatan farmakologis yang dapat merubah aktivitas otonom; namun demikian, untuk menggunakan obat-obatan ini, harus menelusuri pemahaman lebih jauh bagaimana ilmu tentang anatomi dan fisiologi sistem saraf otonom.

Anatomi Sistem Saraf Otonom

Sistem Saraf Simpatetik

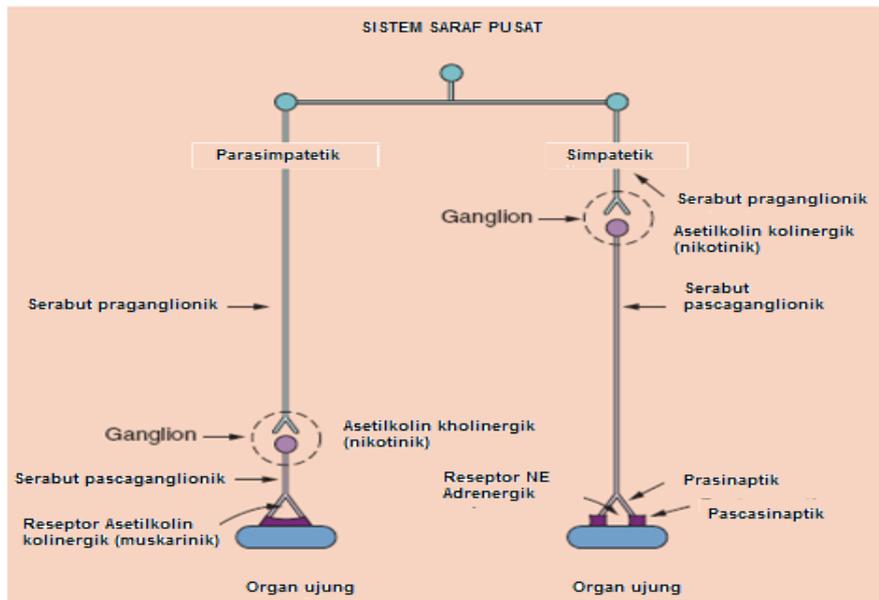
Serabut preganglionik SNS berasal dari wilayah torakolumbalis spinalis (Gambar 7-1). Badan sel neuron ini diketahui terletak pada materi abu-abu (*gray matter*) tulang belakang, dan serabut saraf memanjang ke ganglia berpasangan di sepanjang rantai simpatik, mengarah langsung secara lateral ke kolumna vertebral, atau ke pleksus distal yang tidak berpasangan (contohnya: Pleksus celiaca atau pleksus mesenterik). Serabut simpatetik preganglionik tidak hanya bersinapsis pada ganglion di tingkat asalnya pada korda spinalis, namun juga dapat menaiki dan menuruni ganglia berpasangan sehingga timbul respons simpatetik yang tidak hanya terbatas pada satu segmen saja. Neuron pascanglionik SNS kemudian mengarah ke organ target. Dengan demikian, serabut pranglion simpatetik biasanya secara relatif pendek, hal ini karena ganglia simpatetik biasanya berposisi dekat dengan sistem saraf pusat (SSP), dan serabut pascanglionik memanjang sebelum menginervasi organ-organ efektor (Gambar 7-2).



Gambar 1. Representasi skematis sistem saraf otonom yang menggambarkan inervasi fungsional organ-organ efektor tepi dan asal anatomik saraf otonom tepi dari tulang belakang.

Representasi skematis sistem saraf otonom yang menggambarkan inervasi fungsional organ-organ efektor tepi dan asal anatomik saraf otonom tepi dari tulang belakang.

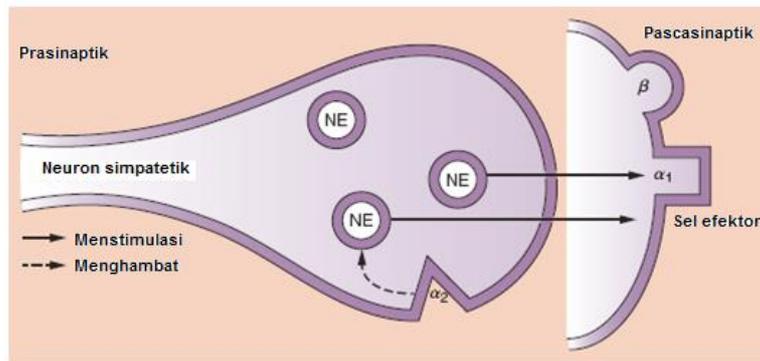
Pada gambar sebelah kanan, ditampilkan inervasi persarafan simpatetik dari paravertebral ke organ efektor. Pada gambar sebelah kiri, ditampilkan inervasi persarafan parasimpatis dari paravertebral ke organ efektor. Angka romawi pada saraf yang berasal dari daerah tektum batang otak adalah mengacu pada saraf-saraf kranial yang memberikan aliran parasimpatis ke organ-organ efektor kepala, leher, dan trunkus/ batang tubuh. (Dari Ruffolo R. Fisiologi dan biokimia dari sistem saraf otonom tepi. Dalam Wingard L, Brody T, Larner J, dkk [eds]. Farmakologi Manusia: Molekular ke Klinis. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991, h 77.)



Gambar 2. Diagram skematis sistem saraf otonom tepi.

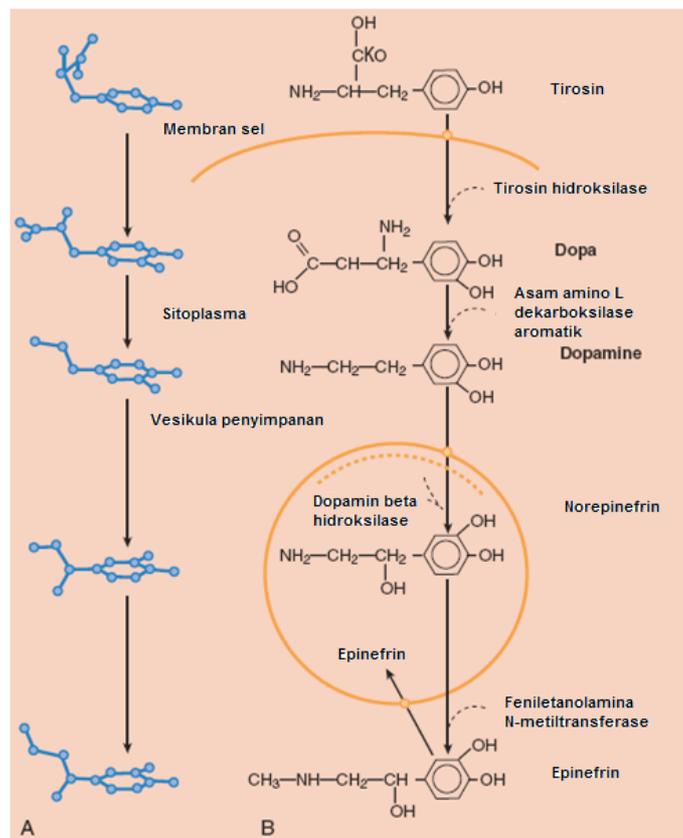
Serabut praganglionik dan serabut pascaganglionik dari sistem saraf parasimpatis melepaskan asetilkolin (ACh) sebagai neurotransmitter. Sedangkan untuk sistem saraf simpatetik, neurotransmitter yang dilepaskan diujung terminal preganglionik dari sistem saraf simpatetik adalah asetilkolin (ACh), dan neurotransmitter yang dilepas di serabut pascaganglionik adalah norepinefrin (NE) (kecuali serabut pascaganglionik untuk kelenjar keringat, yang melepaskan ACh). (Dari Lawson NW, Wallfisch HK. Farmakologi kardiovaskular: Tampilan baru pada pressor. Di Stoelting RK, Barash J [eds]. Kemajuan di Bidang Anestesi. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, hal 195-270.)

Norepinefrin adalah neurotransmitter utama yang dilepaskan di ujung terminal neuron pascaganglionik pada sinaps dengan organ target (Gambar 7-3). Neurotransmitter sistem saraf pusat primer lainnya adalah mencakup epinefrin dan dopamin. Selain itu, kotransmitter, seperti adenosin trifosfat (ATP) dan neuropeptida Y juga dapat memodulasi aktivitas simpatetik. Norepinefrin dan epinefrin dapat mengikat secara pascasinaptik dengan reseptor adrenergik, yang meliputi reseptor α_1 -, β_1 -, β_2 -, dan β_3 . Ketika norepinefrin berikatan dengan reseptor α_2 , yang berlokasi secara prasinaptik pada terminal simpatetik pascaganglionik, pelepasan norepinefrin berikutnya pun menurun (umpan balik negatif). Dopamin (D) berikatan dengan reseptor D_1 secara pascasinaptik atau dengan reseptor-reseptor D_2 secara prasinaptik.



Gambar 3. Penggambaran skematis ujung saraf simpatetik pascaganglionik.

Pelepasan neurotransmitter norepinefrin (NE) dari ujung saraf yang membangkitkan stimulasi reseptor-reseptor pascasinaptik menjadi 3 yaitu α_1 , β_1 , dan β_2 . Stimulasi reseptor α_2 -prasinaptik dapat menghasilkan penghambatan pelepasan norepinefrin dari ujung saraf. (Diadaptasi dari Ram CVS, Kaplan NM: Obat-obatan penghambat reseptor alfa dan beta di dalam penanganan hipertensi. Di dalam Harvey WP [ed]. Masalah-Masalah Terkini di Dunia Kardiologi. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1970.)



Gambar 4. Biosintesis norepinefrin dan epinefrin pada terminal saraf simpatetik (dan medula adrenal).

A, Tampilan perspektif molekul.

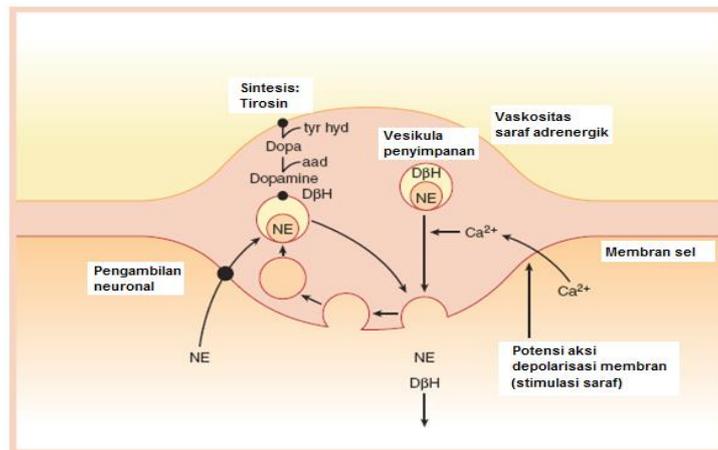
B, Proses enzimatik. (Dari Tollenaere JP. Atlas Struktur Tiga Dimensi Obat. Amsterdam, Elsevier North-Holland, 1979, sebagaimana yang dimodifikasi oleh Vanhoutte PM. Interaksi neuroefektor adrenergik pada dinding pembuluh darah. Fed Proc 37: 181, 1978.)

Neurotransmitter simpatetik disintesis dari tirosin pada ujung saraf simpatetik pascaganglionik (Gambar 7-4). Langkah pembatas laju adalah transformasi tirosin menjadi dihidroksifenilalanin (DOPA), yang dikatalisis oleh enzim tirosin hidroksilase. DOPA kemudian dikonversi menjadi dopamine, lalu ketika sudah masuk ke vesikel penyimpanan pada terminal saraf, maka oleh beta-hidroksilase akan dikonversi menjadi norepinefrin. Pada medula adrenal, norepinefrin dimetilasi menjadi epinefrin. Neurotransmitter disimpan pada vesikula sampai saraf pascaganglionik terstimulasi. Kemudian vesikula menyatu dengan membran sel dan melepaskan kandungannya ke dalam sinaps (Gambar 7-5). Secara umum, 1% dari total norepinefrin yang disimpan akan dilepaskan dengan tiap depolarisasi, sehingga akan terdapat banyak cadangan fungsional. Norepinefrin kemudian berikatan dengan reseptor adrenergik prasinaps dan pascasinaps. Reseptor pascasinaptik kemudian mengaktifkan sistem 'post mesenger' melalui aktivitas yang berkaitan dengan protein G. Setelah norepinefrin dilepaskan dari reseptor, sebagian besar norepinefrin akan secara aktif diambil kembali (*reuptake*) di terminal saraf prasinaptik dan diangkut ke vesikula penyimpanan. Norepinefrin yang lolos dari proses *reuptake* (penyerapan kembali) dan masuk ke sirkulasi akan termetabolisasi baik oleh enzim monoamine oksidase (MAO) atau enzim catechol-O-methyltransferase (COMT) di dalam darah, liver, atau ginjal.

Sistem Saraf Parasimpatik

PNS muncul dari saraf kranial III, VII, IX, dan X, serta dari segmen sakrum (lihat Gambar 7-1). Tidak seperti ganglia SNS, ganglia PNS berlokasi di dekat organ-organ target nya (atau bahkan di dalam organ-organ tersebut) (lihat Gambar 7-2). Seperti halnya SNS, terminal saraf praganglionik dapat melepaskan ACh ke dalam sinaps, dan sel postganglionik akan mengikat ACh melalui reseptor nikotinic. Terminal saraf pascaganglionik kemudian akan melepaskan ACh ke dalam sinapsis yang dimiliki oleh sel organ target. Reseptor ACh pada organ target adalah reseptor muskarinik. Seperti halnya reseptor adrenergik, reseptor muskarinik bergabung dengan protein G dan sistem kurir kedua. ACh pun secara cepat dinonaktifkan di dalam sinaps oleh enzim cholinesterase.

Pengaruh reseptor kolinergik dan adrenergik penstimulan di seluruh tubuh ditunjukkan pada Tabell.



Gambar 5. Pelepasan dan penyerapan kembali norepinefrin pada terminal saraf simpatetik.

aad = L-amino dekarboksilase aromatik; DβH: dopamin β-hidroksilase; dopa, L-dihidroksifenilalanin; NE, norepinefrin; tyr hyd: tirosin hidroksilase; tanda lingkaran tebal/utuh: pembawa aktif. (Dari Vanhoutte PM. Interaksi neuroefektor adrenergik pada dinding pembuluh darah. Fed Proc 37: 181, 1978, seperti yang dimodifikasi Shepherd J, Vanhoutte P. Regulasi Neurohumoral. Di Dalam Shepherd S, Vanhoutte P [eds]. Sistem Kardiovaskular Manusia: Fakta dan Konsep. New York, Raven Press, 1979, h 107.)

Farmakologi Adrenergik

Katekolamin endogen

Norefineprin

Norepinefrin, adalah satu neurotransmitter adrenergik primer yang dapat berikatan dengan reseptor α dan β . Norepinefrin utamanya digunakan untuk meningkatkan resistensi vaskular sistemik melalui efek α_1 -adrenergik nya. Seperti semua katekolamin endogen, waktu paruh yang dimiliki norepinefrin cukuplah pendek (2,5 menit), sehingga norepinefrin biasanya diberikan melalui infus kontinyu dengan laju 3 mg/menit atau lebih dan dititrasi untuk mencapai efek yang diinginkan. Peningkatan resistensi sistemik diketahui dapat memicu reflex bradikardi. Selain itu, karena norepinefrin dapat membatasi sirkulasi paru-paru, ginjal, dan mesenterik, dengan demikian pemberiannya melalui infus haruslah terus dimonitor untuk mencegah terjadinya *organ injury*. Infus norepinefrin yang berkepanjangan juga dapat menyebabkan iskemia pada jari karena sifatnya yang adalah vasokonstriktor perifer.

Efineprin

Seperti halnya norepinefrin, epinefrin juga dapat berikatan dengan reseptor α - dan β -adrenergik. Epinefrin eksogen dapat diberikan melalui intravena pada para pasien yang berada dalam kondisi gawat darurat yang mengancam jiwanya untuk menangani kondisi henti jantung, kolaps sirkulasi, dan anafilaksis. Senyawa ini juga biasa digunakan secara lokal untuk mengurangi penyebaran anestesi lokal dan untuk mengurangi laju kehilangan darah karena tindakan operasi. Beberapa efek terapeutik yang dimiliki epinefrin diantaranya adalah inotropi positif, kronotropi, dan peningkatan konduksi pada jantung (β_1); relaksasi otot polos pada pembuluh darah dan bronkial (β_2); serta vasokonstriksi (α_1). Efek yang bersifat mendominasi sangatlah tergantung pada dosis epinefrin yang diberikan. Epinefrin juga memiliki efek endokrin dan metabolik yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah, laktat, dan *free fatty acid*.

Tabel 1. Respon-Respon Yang Terpicu Pada Organ-Organ Efektor Melalui Stimulasi Saraf Simpatetik dan Parasimpatetik

Organ efektor	Respon Adrenergik (A)	Reseptor Yang Terlibat	Respon Kolinergik (C)	Respon Dominan (A atau C)
Jantung				
Laju kontraksi	Meningkat	$\beta 1$	Menurun	C
Kekuatan kontraksi	Meningkat	$\beta 1$	Menurun	C
Pembuluh darah				
Arteri (paling umum)	Vasokonstriksi	$\alpha 1$		A
Otot skeletal	Vasodilasi	$\beta 2$		A
Vena	Vasokonstriksi	$\alpha 2$		A
Bronkial	Bronkodilasi	$\beta 2$	Bronkokonstriksi	C
Limpa	Kontraksi	$\alpha 1$		A
Uterus	Kontraksi	$\alpha 1$	Beragam	A
Vas deferens	Kontraksi	$\alpha 1$		A
Kapsul prostat	Kontraksi	$\alpha 1$		A
Saluran gastrointestinal (lambung-usus)	Relaksasi	$\alpha 2$	Kontraksi	C
Mata				
Otot radial, iris	Kontraksi (midriasis)	$\alpha 1$		A
Otot sirkular, iris			Kontraksi (miosis)	C
Otot siliaris	Relaksasi	β	Kontraksi (akomodasi)	C
Ginjal	Sekresi renin	$\beta 1$		A
Kandung kemih				
Detrusor	Relaksasi	β	Kontraksi	C
Trigon dan sfinkter	Kontraksi	$\alpha 1$	Relaksasi	A, C
Ureter	Kontraksi	$\alpha 1$	Relaksasi	A
Pelepasan insulin dari pankreas	Menurun	$\alpha 2$		A

Tabel 1. Respon-Respon Yang Terpicu Pada Organ-Organ Efektor Melalui Stimulasi Saraf Simpatetik dan Parasimpatetik (Lanjutan)

Organ efektor	Respon Adrenergik (A)	Reseptor Yang Terlibat	Respon Kolinergik (C)	Respon Dominan (A atau C)
Sel lemak	Lipolisis	$\beta 1$		A
Glikogenolisis liver	Meningkat	$\alpha 1$		
Folikel rambut, otot polos	Kontraksi (piloereksi)	$\alpha 1$		A
Sekresi hidung			Meningkat	C
Kelenjar ludah	Meningkatkan sekresi	$\alpha 1$	Meningkatkan sekresi	C
Kelenjar keringat	Meningkatkan sekresi	$\alpha 1$	Meningkatkan sekresi	C

Dari Ruffolo R. Fisiologi dan biokimia sistem saraf otonom tepi. Dalam Wingard L, Brody T, Lamer J, dkk (eds). Farmakologi Manusia: Farmakologi Molekular hingga Klinis. St. Louis, Mosby Year Book, 1991, hal 77.

Tabel 2. Efek-Efek Farmakologis dan Dosis Terapeutik Katekolamin

Katekolamin	Rerata tekanan arteri	Laju denyut jantung	Curah jantung	Resistensi vaskular sistemik	Aliran Darah Ginjal	Disritmia jantung	Preparasi (mg/250 mL)	Dosis intravena ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$)
Dopamin	+	+	+++	+	+++	+	200 (800 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	2-20
Norepinefrin	+++	-	-	+++	---	+	4 (16 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	0,01-0,1
Epinefrin	+	++	++	++	--	+++	1 (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	0,03-0,15
Isoproterenol	-	+++	+++	--	-	+++	1 (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	0,03-0,15
Dobutamin	+	+	+++	-	++	-	250 (1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	2-20

+ = sedikit peningkatan; ++ = peningkatan sedang; +++ = peningkatan tinggi; - = sedikit penurunan; -- = penurunan sedang; +++ = penurunan tinggi;

Tabel blalallal (lanjutan)

Dosis intravena 1,0 mg dapat diberikan untuk penanganan kolaps kardiovaskular, asistol, fibrilasi ventrikel, disosiasi elektromekanis, atau syok anafilaksis untuk mengkonstriksi (menyempitkan) pembuluh darah tepi dan mempertahankan perfusi miokardium dan serebral. Pada keadaan yang bersifat tidak terlalu akut, epinefrin dapat diberikan melalui infusi kontinyu. Respon masing-masing pasien terhadap epinefrin cukuplah beragam, sehingga infus harus dititrasi untuk memberikan efek/ pengaruh, dan pasien pun harus terus dimonitor untuk mengetahui muncul tidaknya tanda-tanda gangguan pada ginjal, otak, atau perfusi miokardium. Secara umum, laju infusi 1 hingga 2 mg/menit haruslah dapat harus merangsang reseptor β_2 dan menurunkan resistensi saluran pernafasan dan tonus pembuluh darah. Laju 2 hingga 10 mg/menit dapatlah meningkatkan laju denyut jantung, kontraktilitas, dan konduksi melalui nodus artrioventrikular. Pada dosis yang lebih tinggi dari 10 mg/menit, efek α_1 -adrenergik akan mendominasi, dan vasokonstriksi umum yang dihasilkan dapat memicu refleksi bradikardia.

Epinefrin juga dapat diberikan dalam bentuk aerosol untuk menangani edema saluran pernafasan. Bronkospasme dapat ditangani epinefrin yang diberikan secara subkutan dalam dosis 300 mg setiap 20 menit dengan maksimum tiga dosis. Penggunaan epinefrin dapat menangani bronkospasme, melalui efek langsungnya sebagai bronkodilator, dan karena senyawa ini dapat mengurangi pelepasan zat bronkospastik yang diinduksi antigen (seperti yang terjadi selama anafilaksis) dengan menstabilkan sel-sel mastosit yang melepaskan zat-zat ini. Karena epinefrin dapat mengurangi periode refrakter miokardium, maka risiko aritmia selama anestesi halotan akanlah meningkat ketika epinefrin diberikan. Risiko aritmia tampaknya adalah lebih rendah pada anak-anak, namun dapat meningkat jika terjadi hipokapnia.

Dopamin

Selain dapat mengikat ke reseptor α dan β , dopamin juga dapat berikatan dengan reseptor dopaminergik. Selain efek langsungnya, dopamin dapat beraksi secara tidak langsung melalui penstimulasian pelepasan norepinefrin dari vesikula penyimpanan. Dopamin memiliki keunikan atas kemampuannya untuk meningkatkan aliran darah melalui ginjal dan mesenterik pada kondisi-kondisi yang mirip renjat dengan mengikat ke reseptor D_1 postjungSIONAL. Dopamin secara cepat dimetabolisme oleh MAO dan COMT, dan dopamin diketahui memiliki waktu paruh 1 menit, sehingga dopamin harus diberikan melalui infus kontinyu. Pada dosis

antara 0,5 dan 2,0 mg/kg/menit, reseptor D_1 terstimulasi dan jaringan pembuluh ginjal dan mesenterik menjadi terdilatasi. Ketika infus ditingkatkan menjadi 2 sampai 10 mg/kg/menit, reseptor β_1 akan terstimulasi, dan hal ini pun akan meningkatkan kontraktilitas serta curah jantung. Pada dosis ≥ 10 mg/kg/menit, pengikatan reseptor α_1 pun mendominasi, dan hal ini ditandai dengan konstiksi vaskulatur yang menurunkan manfaat dari perfusi ginjal.

Di masa lalu, dopamin seringkali digunakan untuk menangani pasien penderita syok. Konsep dasarnya adalah bahwa penginfusian dopamin – melalui peningkatan aliran darah ginjal – dianggap dapat melindungi ginjal dan membantu diuresis. Namun, beberapa penelitian terbaru telah menemukan bahwa dopamin tidak memiliki efek yang menguntungkan bagi fungsi ginjal pada keadaan syok, dan penggunaan rutinnya bagi para pasien penderita syok pun kembali diperdebatkan.

Katekolamin sintesis

Isoproterenol

Isoproterenol (Isuprel) dapatlah memicu stimulasi β -adrenergik non selektif dan murni. Stimulasi β_1 -adrenergik nya adalah lebih tinggi dari efek β_2 -adrenergiknya. Popularitas senyawa ini pun menurun karena diketahui bahwa isoproterenol dapatlah memicu berbagai efek samping, yang diantaranya mencakup takikardia dan aritmia. Zat ini sudah tidak menjadi bagian di dalam protokol Dukungan Hidup Jantung Lanjut (anda dapat melihatnya di Bab 44), dan sekarang zat ini digunakan sebagai senyawa kronotropik bagi mereka yang mendapatkan transplantasi jantung. Karena isoproterenol tidak masuk ke ujung-ujung saraf adrenergik, maka waktu paruhnya adalah lebih lama daripada katekolamin endogen.

Dobutamin

Dobutamin, yang merupakan suatu analog sintesis dopamine yang diketahui memiliki efek β_1 -adrenergik. Jika dibandingkan dengan isoproterenol, efek inotropi diketahui lebih dominan daripada kronotropi. Dobutamin dapat memunculkan efek tipe β_2 yang lebih rendah dibandingkan dengan isoproterenol, dan juga efek tipe α_1 yang lebih rendah dibandingkan dengan norepinefrin. Dobutamin secara khusus cukup berguna bagi para pasien penderita gagal jantung kongestif (CHF/*congestive heart failure*) atau infark miokardium yang diperburuk dengan rendahnya curah jantung. Karena dobutamin dapat secara langsung menstimulasi reseptor- β_1 , maka dopamin tidak tergantung pada simpanan norepinefrin endogen untuk pengaruhnya, dan akan masih berguna pada kondisi dimana pasien kekurangan katekolamin,

seperti contohnya pada kasus pengidapan gagal jantung kongestif kronis. Penanganan berkepanjangan dengan dobutamin diketahui dapat menyebabkan penurunan regulasi reseptor- β setelah 3 hari. Untuk pemberian dosis yang lebih rendah daripada 20 mg/kg/menit biasanya tidak akan menyebabkan takikardia

FENOLDOPAM

Fenoldopam merupakan satu agonis D_1 selektif dan vasodilator yang kuat yang dapat meningkatkan aliran darah ginjal dan diuresis. Karena penelitian-penelitian klinis yang telah dilakukan menghasilkan temuan yang beragam hasil yang beragam, maka fenoldopam sudah tidak lagi digunakan untuk penanganan hipertensi kronis atau gagal jantung kongestif. Sebagai gantinya, fenoldopam intravena, dengan laju infusi 0,1 sampai 0,8 mg/kg/menit, telah disetujui untuk diaplikasikan di dalam penanganan hipertensi parah. Fenoldopam dapat menjadi pengganti natrium nitroprusida dengan tingkat efek samping yang lebih rendah (contohnya: pasien tidak akan mengalami toksisitas tiosianat, efek rebound, atau sindrom curi koroner), dan sekaligus dapat meningkatkan fungsi ginjal. Efek puncak dari zat ini akan memakan waktu 15 menit.

Amina Simpatomimetik Non-katekolamina

Hampir dari seluruh amina simpatomimetik non-katekolamin beraksi pada reseptor α dan β melalui aktifitas langsung (pengikatan obat oleh reseptor adrenergik) maupun tidak langsung (pelepasan simpanan norepinefrin endogen). Mefentermin dan metaraminol diketahui sudah jarang digunakan lagi, sehingga amina simpatomimetik non-katekolamin yang umum digunakan saat ini adalah efedrin.

Efedrin

Efedrin diketahui dapat meningkatkan tekanan darah arteri dan memiliki efek inotropik positif. Karena tidak memiliki efek yang merugikan pada aliran darah uterus (pada model hewan), maka efedrin menjadi sering digunakan sebagai presor pada para pasien hamil yang menderita tekanan darah rendah. Namun demikian, fenilefrin lebih umum dipilih karena kemampuannya untuk menurunkan tingkat risiko akan asidosis janin (anda juga dapat melihat Bab 33). Sebagai akibat dari efek stimulasi β_1 -adrenergik, efedrin diketahui sangat membantu di dalam menangani hipotensi dengan tingkat keparahan sedang, terutama jika kondisi tersebut disertai dengan bradikardia. Dosis efedrin yang biasa diberikan adalah 2,5 sampai 25 mg via intravena atau 25 sampai 50 mg yang diberikan secara intramuskular. Takifilaksis merupakan efek

samping tidak langsung dari efedrin dapatlah terjadi jika simpanan norepinefrin berkurang atau habis. Selain itu, walaupun obat-obatan dengan aktivitas tak-langsung banyak digunakan sebagai terapi lini pertama untuk penanganan hipotensi intraoperatif, namun beberapa penelitian epidemiologis (yang mengkaji tentang efek samping selama anestesi) menunjukkan bahwa ketergantungan pada efedrin di dalam kondisi gawat darurat dapat menimbulkan kematian (morbiditas).

Agonist reseptor α -Adrenergik selektif

Agonis α_1 -Adrenergik

Fenilefrin

Fenilefrin (Neo-Sinefrin), merupakan α_1 -agonis selektif yang sering kali digunakan untuk vasokonstriksi tepi ketika curah jantung mencukupi (misalnya pada kasus hipotensi setelah penggunaan anestesi spinal). Zat ini juga dapat digunakan untuk mempertahankan beban-hilir pada pasien dengan stenosis aorta yang perfusi koronernya terganggu karena penurunan resistensi vaskular sistemik. Ketika diberikan secara intravena, fenilefrin memiliki onset yang cepat dengan durasi aksi yang relatif singkat (5 hingga 10 menit). Zat ini dapat diberikan sebagai bolus 40 sampai 100 mg atau sebagai infus dengan laju 10 sampai 20 mg/menit. Fenilefrin dengan dosis sampai 1 mg dapatlah memperlambat takikardia supraventrikular melalui aksi refleksnya. Fenilefrin juga dapat berperan sebagai dekongestan hidung. Jika digunakan secara topikal, baik sebagai terapi tunggal atau terapi yang dikombinasikan dengan anestesi lokal, fenilefrin dapat digunakan pada lubang hidung sebelum dilakukannya intubasi nasotrakeal.

Agonis α_2 -Adrenergik

α_2 -agonis dianggap memiliki arti yang lebih penting untuk dijadikan sebagai analgesik dan tambahan anestetik. Efek utama dari zat ini adalah bersifat simpatolitik. Zat ini dapat menurunkan pelepasan norepinefrin tepi melalui penstimulasikan reseptor-reseptor α_2 penghambatan prajungSIONAL. Secara tradisional, zat ini telah digunakan sebagai obat anti hipertensi, namun pengaplikasiannya semakin sering dilakukan untuk fungsi sedasi, anti-anxiety (anti cemas), dan analgesik.

Clonidin

Clonidin adalah obat agonis selektif α_2 -adrenoreseptor. Efek antihipertensi nya berasal dari atenuasi pusat dan *outflow* simpatetik. Penghentian penggunaan clonidine diketahui dapat memicu terjadinya krisis hipertensi, dengan demikian, pemberian clonidine harus terus diteruskan selama periode perioperasi. Clonidine dalam bentuk patch/ koyo transdermal sudahlah tersedia bagi pasien yang tidak ingin meminumnya. Meskipun data tentang penggunaan α_2 -agonis sebagai anestesi tunggal terbatas, namun diketahui bahwa obat ini dapatlah mengurangi tingkat kebutuhan akan anestesi intravena atau inhalasi lainnya sebagai bagian dari teknik anestesi umum atau regional. Penggunaan clonidine, dexmedetomidine, dan mivazerol selama perioperasi diketahui dapat menurunkan risiko infarksi miokardium dan tingkat kematian perioperasi pada para pasien yang pernah mendapatkan tindakan bedah vaskular. Selain penggunaannya selama operasi, α_2 -agonis dapatlah memberikan efek analgesi yang efektif untuk menangani nyeri akut dan kronis, khususnya sebagai pelengkap anestetik lokal dan opioid. Clonidine epidural dapat diindikasikan untuk penanganan nyeri yang sulit diatasi, yang dimana hal ini dijadikan dasar atas penggunaan clonidine parenteral di Amerika Serikat disimpulkan masih menjadi obat langka. Clonidine juga dapat digunakan untuk menangani pasien penderita distrofi reflex simpatetik dan sindrom-sindrom nyeri neuropatik lainnya.

Deksmedetomidin

Seperti clonidine, dexmedetomidine diketahui bersifat selektif kuat untuk reseptor- α_2 . Waktu paruh dexmedetomidine adalah 2,3 jam, dan waktu paruh distribusinya tidak lebih dari 5 menit, yang dimana hal ini membuat efek klinisnya sangat singkat. Tidak seperti clonidine, dexmedetomidine tersedia dalam bentuk cairan intravena. Dosis yang biasa digunakan adalah infus 0,3 - 0,7 mg/kg/jam baik dengan atau tanpa dosis awal 1 mg/kg yang diberikan selama 10 menit. Pada para individu yang sehat, dexmedetomidine dapatlah meningkatkan risiko sedasi, analgesia, dan amnesia; obat ini dapatlah mengurangi laju detak jantung dan curah jantung sesuai pada dosis yang digunakan. Efek sedatif dan analgesik dari obat ini dianggap sudah dapat digunakan di dalam praktek klinik. Dampak minor dari sedasi yang terinduksi α_2 terhadap fungsi pernafasan – yang dikombinasikan dengan singkat nya durasi aksi dexmedetomidine – membuat obat ini dapat digunakan untuk intubasi fiberoptik. Infus dexmedetomidine perioperatif di dalam penanganan pasien obesitas penderita *Obstructive Sleep Apnea (OSA)* diketahui dapat meminimalisir tingkat kebutuhan akan narkotik, dan selain itu, penggunaan obat ini juga diketahui dapat memberikan efek analgesia yang cukup.

Agonis reseptor β_2 -Adrenergik

β_2 - agonis dapat digunakan untuk menangani penyakit saluran pernafasan akut. Zat yang umum digunakan diantaranya mencakup metaproterenol (Alupent, Metaprel), terbutaline (Brethine, Bricanyl), dan albuterol (Proventil, Ventolin). β_2 -Agonis juga dapat digunakan untuk menginterupsi persalinan prematur. Ritodrine (Yutopar) telah tersedia di pasaran untuk tujuan/indikasi ini. Sayangnya, efek samping dari penggunaan β_1 -adrenergik seringkali muncul, terutama ketika obat tersebut diberikan secara intravena. Dalam dosis yang tinggi, selektivitas β_2 -reseptor dapat hilang sehingga menimbulkan efek samping yang parah akibat stimulasi β_1 -adrenergik tersebut.

Antagonis reseptor α -Adrenergik

α_1 - antagonis telah lama digunakan sebagai obat antihipertensi, namun karena efek sampingnya (yang diantaranya mencakup hipotensi ortostatik yang signifikan dan juga retensi cairan), maka obat ini menjadi kurang populer. Sebagai penggantinya, telah ditemukan obat-obatan pengganti yang sudah beredar di pasaran untuk digunakan di dalam pengendalian tekanan darah arteri.

Fenoksibenzamin

Fenoksibenzamin (Dibenzylamine) merupakan antagonis α_1 -adrenergik prototipikal (walaupun obat ini juga memiliki efek α_2 -antagonis). Karena fenoksibenzamin dapat secara antagonis mengikat reseptor- α_1 , maka reseptor-reseptor yang baru pun harus disintesiskan sebelum pemulihan lengkap. Fenoksibenzamin diketahui dapat menurunkan tingkat resistensi tepi dan dapat meningkatkan curah jantung. Efek samping utama dari penggunaan obat ini adalah hipotensi ortostatik, yang dimana penderitanya dapat mengalami pingsan karena perubahan posisi dari berbaring ke berdiri. Salah satu efek samping lainnya adalah hidung tersumbat. Fenoksibenzamin paling sering digunakan di dalam pengobatan feokromositoma. Zat pada obat ini bersifat simpatomimetik yang dimana hal ini dapat membuat tekanan darah arteri menjadi lebih stabil selama reseksi bedah tumor. Ketika simpatomimetik eksogen diberikan setelah penyekatan α_1 , maka efek vasokonstriktifnya menjadi terhambat. Meskipun memiliki sifat pengikatan balik ke reseptor, penanganan yang direkomendasikan untuk kasus overdosis fenoksibenzamin adalah pemberian norepinefrin.

Prazosin

Prazosin (Minipress) merupakan satu α_1 blocker selektif yang mengantagonisasi efek vasokonstriktor norepinefrin dan epinefrin. Hipotensi ortostatik merupakan satu masalah utama di dalam penggunaan prazosin. Tidak seperti obat antihipertensi lainnya, prazosin diketahui dapat meningkatkan profil lipid (lemak darah) dengan menurunkan kadar lipid densitas rendah dan meningkatkan level lipid densitas tinggi. Dosis awal prazosin yang biasa diberikan adalah 0,5 sampai 1 mg, yang diberikan pada waktu tidur karena hipotensi ortostatik.

Yohimbine

Antagonis α_2 seperti seperti yohimbine dapatlah meningkatkan pelepasan norepinefrin, namun demikian, zat ini sangat jarang digunakan secara klinis di bagian anestesi.

Antagonis β -Adrenergik

Beberapa antagonis β -adrenergik (yaitu β -blocker) seringkali diberikan kepada pasien yang akan menjalani operasi. Beberapa indikasi klinis untuk penyekatan β -adrenergik diantaranya adalah penyakit jantung iskemik, penanganan pasca infarksi, aritmia, kardiomiopati hipertrofik, hipertensi, gagal jantung, profilaksis migrain, tirotoksikosis, dan glaukoma. Pada tahun 1990-an, sebuah penelitian yang dilakukan oleh Kelompok Penelitian Iskemia Perioperatif menunjukkan nilai untuk mulai memberikan penyekatan β pada para pasien yang memiliki risiko akan penyakit arteri koroner. Para subjek penelitian yang diberikan β -blocker diketahui dapat mengurangi tingkat kematian 2 tahun (dimana tingkat sintasan/ keselamatan para pasien di kelompok plasebo adalah 68% vs 83% di kelompok yang ditangani dengan atenolol). Mekanisme untuk peningkatan tingkat sintasan pasien adalah penurunan respon stres bedah oleh β -blocker. Hal ini dan temuan konfirmasi lainnya telah memberikan tekanan politik dan administrasi yang luar biasa untuk meningkatkan tingkat penggunaan β -blocker secara perioperatif. Namun demikian, beberapa penelitian terbaru, telah mempertanyakan nilai dari penyekatan β perioperatif.

Penelitian POBBLE menemukan bahwa tidaklah terdapat penurunan tingkat risiko kematian bagi pasien yang pernah menjalani bedah vaskular (yang dimana menurut penelitian-penelitian sebelumnya, mereka yang memiliki risiko tinggi), dan penelitian DIPOM tidaklah menemukan adanya manfaat pada mereka yang menderita. Pada satu penelitian retrospektif yang berukuran besar, diketahui bahwa terdapat efek negatif dari β blocker untuk pasien yang tidak mengidap penyakit arteri koroner. Sehingga dalam hal ini, satu-satunya indikasi yang kuat untuk

menggunakan β blocker adalah pada para pasien yang membutuhkan bedah vaskular dan pada mereka yang memiliki risiko tinggi akan gangguan jantung. β -blocker harus terus diberikan kepada mereka yang biasa menggunakannya di dalam penanganan angina, aritmia, atau hipertensi. Penyekat β -adrenergik yang paling umum digunakan dalam praktik anestesi adalah propranolol, metoprolol, labetalol, dan esmolol, hal ini karena semuanya tersedia dalam bentuk formula intravena dan memiliki efek yang sudah terkarakterisasi dengan baik. Perbedaan yang paling signifikan di antara obat-obatan ini adalah pada kardioselektivitas dan durasi aksinya. β -blocker non-selektif dapat beraksi pada reseptor β_1 dan β_2 . β -blocker kardioselektif diketahui memiliki afinitas yang lebih kuat untuk reseptor β_1 -adrenergik dibandingkan dengan reseptor β_2 -adrenergik. Dengan penyekatan selektif β_1 , kecepatan konduksi atrioventrikular, laju denyut jantung, dan kontraktilitas jantung dapat menurun. Pelepasan renin oleh apparatus jukstaglomerular dan lipolisis pada adiposit juga akan menurun. Pada dosis yang lebih tinggi, selektivitas relatif untuk reseptor β_1 akanlah hilang reseptor β_2 juga akan terhambat, dengan potensi bronkokonstriksi, vasokonstriksi tepi, dan penurunan glikogenolisis.

Beberapa Efek Samping Penyekatan β -Adrenergik

Bradikardia yang dapat mengancam jiwa, bahkan asistol, dapatlah terjadi akibat penggunaan penyekatan β , dan penurunan tingkat kontraktilitas diketahui dapat memicu gagal jantung kongestif pada para pasien penderita gangguan fungsi jantung. Pada para pasien pengidap penyakit paru-paru bronkospastik, β blocker mungkin akan berakibat fatal. Diabetes mellitus adalah satu bentuk kontraindikasi relatif akibat penggunaan antagonis β -adrenergik jangka panjang, hal ini karena akan muncul tanda hipoglikemia (takikardia dan tremor) akibat tidak efektifnya glikogenolisis kompensatori. Untuk menghindari pemburukan kondisi hipertensi, penggunaan β -blocker pada para pasien dengan feokromositoma haruslah dihindari, kecuali reseptor α telah diblokir/ disekat. Overdosis obat penyekat- β dapatlah ditangani dengan penggunaan atropin, namun demikian, isoproterenol, dobutamin, atau glukagon juga mungkin akan diperlukan (bersamaan dengan penggunaan alat pacu jantung) untuk menjaga laju kontraksi yang cukup/ memadai. Interaksi obat yang tidak diinginkan akibat penggunaan β -blocker adalah hal yang mungkin terjadi. Verapamil berkontraindikasi dengan β -blocker, sehingga dokter haruslah seksama ketika mengkombinasikan kedua obat ini. Hal serupa, pengkombinasian dari digoxin dan β -blocker dapatlah memunculkan efek samping yang kuat terhadap laju denyut dan konduksi jantung, dan harus digunakan secara bijak dan cermat.

Penyekat β -Adrenergik Spesifik

Propranolol

Propranolol (Inderal, Ipran), yang merupakan β -blocker prototipe, adalah obat penyekat- β nonselektif. Karena tingkat kelarutan pada lemaknya yang tinggi, obat ini dimetabolisme secara luas pada liver, namun demikian, tingkat metabolisme nya sangatlah beragam pada masing-masing pasien. Pembersihan atau klirens obat ini dapatlah terganggu oleh penyakit liver ataupun perubahan-perubahan aliran darah pada hati. Propranolol tersedia dalam bentuk intravena, dan awalnya diberikan sebagai bolus atau infus. Infus propranolol sebagian besar telah digantikan oleh esmolol yang dapat beraksi lebih singkat. Untuk pemberian bolus, dosis 0,1 mg/kg dapat diberikan, namun demikian, kebanyakan dokter lebih cenderung memulai terapi dengan dosis yang jauh lebih rendah, yaitu 0,25 dan 0,5 mg, yang kemudian dititrasikan untuk mendapatkan efeknya. Propranolol diketahui dapat menggeser kurva disosiasi oksihemoglobin ke arah kanan, yang dimana hal ini mungkin dapat menjelaskan kemanjurannya di dalam penanggulangan gangguan-gangguan vasospastik.

Metoprolol

Metoprolol (Lopressor), yang merupakan satu penyekat β -adrenergik kardioselektif, disetujui dapat digunakan untuk tatalaksana angina pektoris dan infarkmiokardium akut. Dosis obat yang digunakan pada pasien gagal hati tidak perlu penyesuaian dosis. Dosis oral yang umum untuk obat ini adalah 100 sampai 200 mg/hari (sekali atau dua kali sehari) untuk menangani hipertensi, dan dua kali sehari untuk menangani angina pektoris. Dosis intravena 2,5 sampai 5 mg dapatlah diberikan setiap 2 sampai 5 menit, hingga dosis total nya mencapai 15 mg, yang dititrasikan sesuai dengan laju denyut jantung dan tekanan darah.

Labetalol

Labetalol (Trandate, Normodyne) beraksi sebagai antagonis kompetitif pada reseptor α_1 dan β -adrenergik. Obat ini dapat dimetabolisme di dalam liver, dan pembersihan atau klirensnya dipengaruhi oleh perfusi liver. Labetalol dapat diberikan secara intravena setiap 5 menit dalam dosis 5 sampai 10 mg, atau melalui infus dengan laju sampai 2 mg/menit. Obat ini cukup efektif di dalam penanganan pasien dengan diseksi aorta, atau pada kasus darurat hipertensi. Karena vasodilatasi tidak disertai dengan takikardia, labetalol dapat diberikan kepada pasien penderita jantung pasca operasi. Obat ini dapat digunakan untuk menangani hipertensi selama kehamilan untuk jangka pendek, maupun panjang. Labetalol tidak mempengaruhi aliran darah uterus, bahkan jika terjadi penurunan tekanan darah yang signifikan sekalipun.

Esmolol

Karena dihidrolisis oleh esterase yang dibawa darah, esmolol (Brevibloc) diketahui memiliki waktu paruh yang singkat, yaitu hanya 9 sampai 10 menit, yang dimana hal ini dapat memberikan manfaat di dalam praktik anestesi. Obat ini biasanya digunakan untuk efek blokade durasi singkat, atau pada para pasien sakit kritis dengan kondisi bradikardia, gagal jantung, atau kasus hipotensi yang perlu penanganan dengan cepat. Esmolol adalah bersifat kardioselektif, dan efek puncak dosis awalnya tercapat dalam 5 sampai 10 menit, dan dapat berkurang dalam 20 sampai 30 menit. Obat ini dapat diberikan sebagai bolus 0,5 mg/kg atau sebagai infus. Ketika digunakan di dalam penanganan takikardia supraventrikular, bolus 500 mg/kg dapatlah diberikan lebih dari 1 menit, yang kemudian diikuti dengan infus 50 mg/kg/menit selama 4 menit. Jika denyut jantung tidak terkendali, maka lakukan pemberian dosis awal yang diikuti dengan infus 100 mg/kg/menit selama 4 menit. Jika perlu, urutan ini dapat diulangi dengan infus yang ditingkatkan menjadi 50 mg/kg/menit sampai 200 atau 300 mg/kg/menit. Esmolol adalah obat yang aman dan efektif untuk penanganan hipertensi dan takikardia intra- dan pasca-operasi. Jika penggunaan secara kontinyu diperlukan, maka obat ini dapat diganti dengan β -blocker kardioselektif yang lebih tahan lama, seperti contohnya dengan metoprolol.

Farmakologi Kolonegik

Berbeda dengan banyaknya pilihan obat-obatan untuk memanipulasi respon adrenergik, berbeda pilihan obat yang dapat mempengaruhi transmisi kolinergik. Hanya sejumlah kecil obat kolinergik langsung dapat digunakan secara topikal untuk penanganan glaukoma atau untuk pengembalian fungsi gastrointestinal atau fungsi kemih. Beberapa kelas obat yang memiliki relevansi dengan para dokter spesialis anestesiologi adalah obat-obatan antikolinergik (antagonis muskarinik) dan antikolinesterase.

Antagonis Muskarinik

Antagonis muskarinik dapatlah melawan dengan asetilkolin yang dilepaskan secara saraf untuk akses ke kolinoseptor muskarinik dan untuk menyekat efek asetilkolin. Akibat dari penggunaan antagonis muskarinik adalah laju denyut jantung yang cepat, mengantuk, dan mulut kering. Dengan pengecualian senyawa amonium kuaterner yang tidak mudah melintasi sawar darah-otak dan yang tidak terlalu beraksi pada SSP, diketahui bahwa tidaklah terdapat spesifisitas aksi yang signifikan di antara obat-obatan ini; dimana obat-obatan ini dapat menyekat semua

efek muskarinik dengan tingkat efikasi (kemanjuran) yang sama, walaupun memang terdapat beberapa perbedaan kuantitatif pada efek nya (Tabel 3).

Tabel 3. Efek Komparatif Antikolinergik Yang Diberikan Secara Intramuskular Sebagai Pramedikasi Farmakologis

Efek/ Pengaruh	Atropine	Scopolamine	Glycopyrrolate
Efek antisialogogue	+	+++	++
Efek sedatif dan amnesik	+	+++	0
Peningkatan pH cairan lambung	0	0	0/+
Toksisitas sistem saraf pusat	+	++	0
Relaksasi sfinkter esofagus bawah	++	++	++
Midriasis dan sikloplegia	+	+++	0
Laju denyut jantung	++	0/+	+

0 = tidak ada; + = ringan; ++ = sedang; +++: tinggi

Di era anestesi eter, antagonis muskarinik umum ditambahkan ke premedikasi anestesi dengan tujuan untuk mengurangi tingkat sekresi dan untuk mencegah refleks vagus yang berbahaya. Penambahan ini tidaklah begitu penting di era anestetik modern yang diinhalasi. Penggunaan obat-obatan pra-operasi ini terus dilakukan untuk beberapa kasus pediatrik dan otorinolarongologi atau ketika intubasi fiberoptik direncanakan.

Atropin dengan struktur tersiernya diketahui dapat melewati sawar darah-otak. Dengan demikian, dosis yang tinggi (1 - 2 mg) dapat mempengaruhi sistem saraf pusat. Sebaliknya, karena struktur kuarternier glikopirrolat obat antimuskarinik sintetik (Robinul), maka obat tersebut tidak dapat melintasi sawar darah-otak. Glikopirrolat diketahui memiliki durasi aksi yang lebih lama jika dibandingkan dengan atropin, .obat ini telah menggantikan peran atropin untuk memblokir efek muskarinik yang merugikan (ex:bradikardia) akibat obat antikolinesterase .

. Scopolamine juga dapat melintasi sawar darah-otak dapat mempengaruhi sistem saraf pusat karena melewati sawar darah otak. Preparasi scopolamine dalam bentuk koyo atau patch dapat digunakan secara profilaktik untuk penanganan mual dan muntah pasca-operasi, namun demikian, hal tersebut memiliki hubungan dengan kemunculan efek samping pada organ mata, kandung kemih, kulit, dan juga dapat memunculkan efek fisiologis. Gangguan mental

(contohnya waham atau delirium) yang dapat muncul setelah penggunaan atropine atau scopolamine dapat ditangani dengan physostigmine, yaitu satu antikolinesterase yang mampu melintasi sawar darah-otak.

Penghambat Kolinesterase

Obat-obatan antikolinesterase diketahui dapat mengganggu inaktivasi asetilkolin oleh enzim kolinesterase, dan dapat menjaga/ memelihara agonisme kolinergik pada reseptor nikotinik dan muskarinik. Obat-obatan ini digunakan untuk mengembalikan penyekatan neuromuskular (lihat Bab 12) dan juga untuk menangani kondisi miastenia gravis. Efek samping yang paling menonjol dari penggunaan obat ini adalah bradikardia. Inhibitor kolinesterase yang umum digunakan adalah physostigmine, neostigmine, pyridostigmine, dan edrophonium. Selain dapat membalikkan efek obat-obatan penyekatan neuromuskular melalui peningkatan konsentrasi asetilkolin pada sambungan neuromuskular, inhibitor kolinesterase diketahui dapat merangsang fungsi usus, dan dapat diaplikasikan (dengan cara topikal/ oles) pada mata sebagai miotik.

Satu obat oles (ekhotiofat iodid) diketahui dapat secara terbalik mengikat kolinesterase dan dapat mengganggu metabolisme suksinilkolin (karena antikolinesterase juga dapat mengganggu fungsi enzim pseudokolinesterase).

Daftar Pustaka.

1. Miller RD, Pardo MC^{eds}. Autonomic Nervous System. In: Basics of Anesthesia - 6thed. Philadelphia. United States of America: Elsevier 2011.
2. Morgan GE, Mikhail MS^{eds}. Adrenergic Agonists and Antagonists. In: Clinical Anesthesiologi. New York: MC Graw Hill, 2006.