



www.esaunggul.ac.id

OBAT OTONOM: KOLINERGIK- ANTIKOLINERGIK

Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt

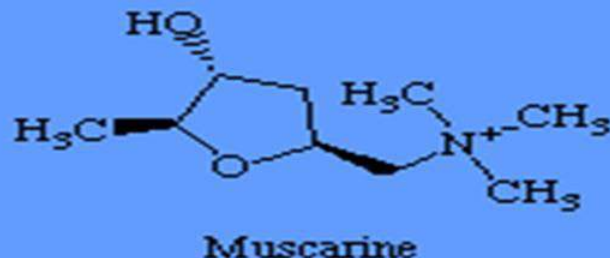
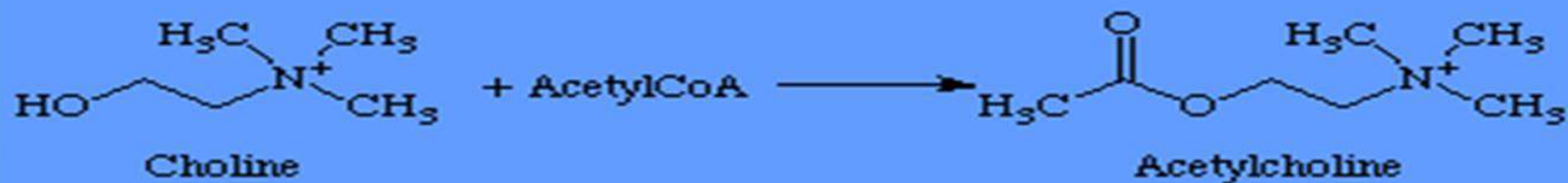
Prodi Farmasi
FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

Kolinergik / parasimpatomimetik

- Neurotransmitter : Asetilkolin (Ach)
- Sub tipe dan karakteristik reseptor :
 - Muskarinik → berhubungan dengan protein G
 - Nikotinik → bagian dr polipeptida transmembran yang subunitnya membentuk kanal ion

Acetylcholine and other Agonists

Synthesis of Acetylcholine



Tabel sub tipe reseptor

Tipe Reseptor	nama lainnya	lokasi	mekanisme kerja
M1	M1a	saraf	IP3, aliran DAG
M2	M2a, M2 jantung	jantung, saraf Otot polos	hambatan produksi CAMP, aktivasi Kanal K
M2	M2b, M2 kelenjar	kelenjar Otot polos SSP?	IP3, aliran DAG
Nm	Tipe otot, Reseptor end plate	Hub. Neuromus kular otot Skeletal	depolarisasi kanal na dan K
Nn	Tipe neuronal, Reseptor ganglion	badan sel pasca ganglion dendrit	depolarisasi kanal Na dan K

Peranan dalam kesehatan

- Nicotinic acetylcholine receptors dapat dihambat oleh [curare](#) dan toksin yang terdapat pada ular and ikan pori , karena adanya bungarotoksin
- Obat neuromuskular blocker menghambat secara reversibel reseptor nikotinik pada [neuromuscular junction](#) and dan digunakan untuk obat anestesi

Peranan dalam kesehatan

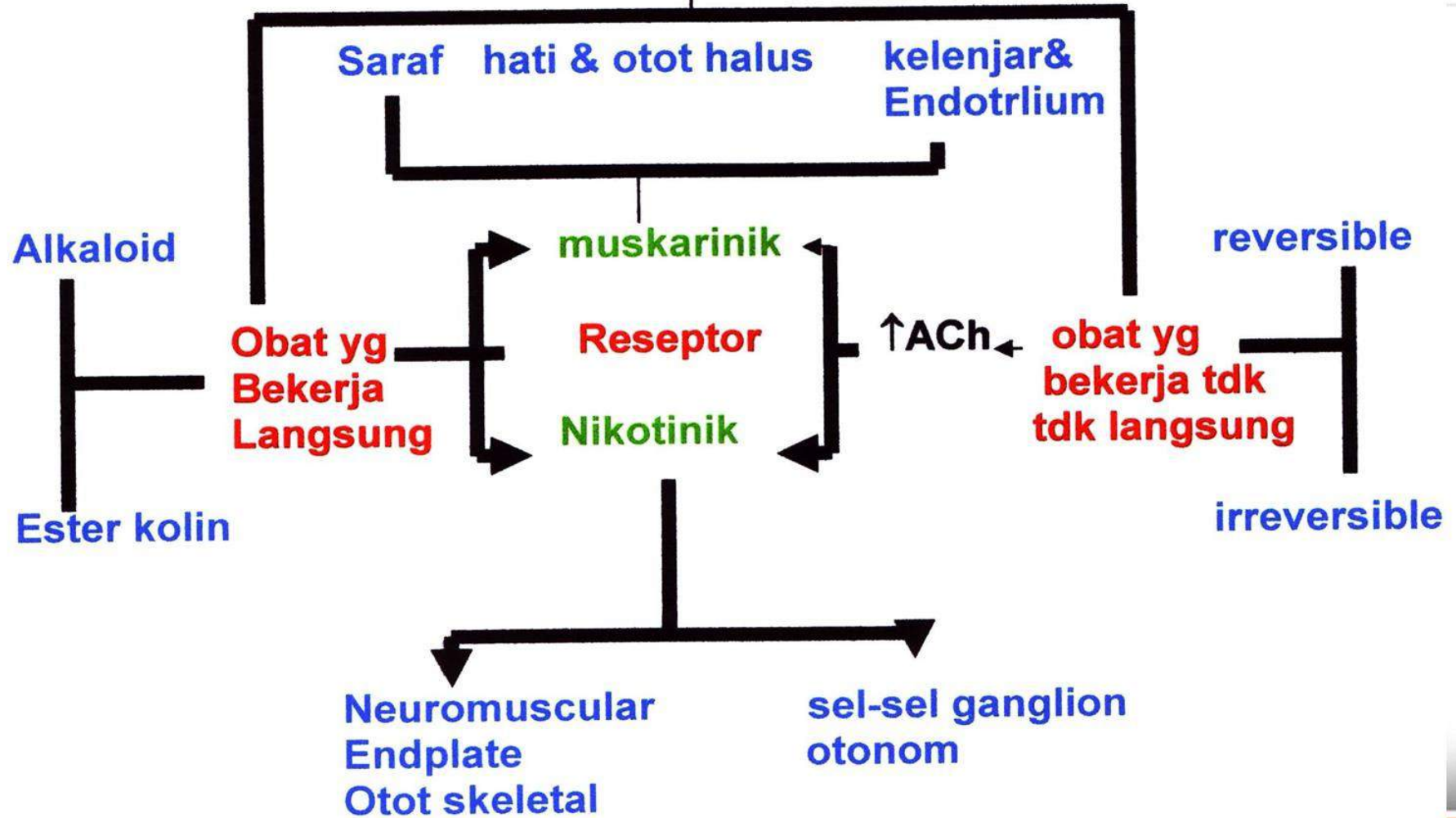
- Reseptor nikotinic terutama memperantarai efek nikotin .
- Pada myasthenia gravis, target reseptor adalah antibodi sehingga menimbulkan muscle weakness.
- Reseptor muskarinik dihambat oleh atropine and scopolamine

Definisi obat kolinergik

- Obat kolinergik menghasilkan efek yang sama dengan efek pada perangsangan sistem saraf parasimpatis
- Obat kolinergik menghasilkan efek yang sama dengan acetylcholine

Obat pengaktif reseptor (golongan Obat)

Stimulan-stimulan kolinoseptor



Penggolongan Obat

- Ester Kolin : Asetil kolin, metakolin, karbakol, betanekol
- Antikolin esterase : eserin (fisostigmin), prostigmin, neostgmin, DFP, insektisida organofosfat
- alkaloid tumbuhan : muskarin, pilokarpin, arekolin

1. Ester kolin

- Prototip : **asetilkolin**
- **Farmakodinamik**
 - Efeknya terhadap kelenjar eksokrin & otot polos : efek muskarinik, dihambat oleh atropin

1. Ester kolin

- Prototip : asetilkolin
- **Farmakodinamik**
 - Efeknya terhadap ganglion (simpatis & parasimpatis) dan otot rangka :
 - Nikotin → menghambat efek nikotinic di ganglion
 - Kurare → menghambat efek nikotinic di otot rangka
 - Pada dosis tinggi: atropin, nikotin & kurare → dapat menghambat efek nikotinic & muskarinik Ach

Tabel : efek stimulasi kolinoseptor yang bekerja langsung

Organ	respon
Mata Otot lingkaran selaput pelangi Otot silier	kontraksi (miosis) kontraksi utk penglihatan Jarak dekat
Jantung Nodus SA Atrium Nodus AV Ventrikel	pe↓ laju (kronotropik negatif) pe ↓ kekuatan kontraksi (inotropik -) pe ↓ periode refrakter pe ↓ kec. Konduksi (dromotropik -) Pe ↑ periode refrakter sedikit pe ↓ kekuatan kontraksi
Pembuluh darah Arteri vena	dilatasi (via EDRF), kontriksi (efek langsung dosis tinggi) dilatasi (via EDRF) kontriksi (efek langsung dosis tinggi)
Paru-paru Otot bronkus Kel. Bronchial	bronkokontriksi stimulasi
Saluran cerna Motilita Otot lingkaran Sekresi	me ↑ relaksasi stimulasi
Kandung kemih Detrusor Trigonum & otot lingkaran	kontraksi relaksasi
Kelenjar Keringat, ludah Air mata, nasofaringeal	sekresi sekresi

SISTEM KARDIOVASKULAR

Efek Ach intravena : ACh

1. Bekerja langsung pada reseptor kolinergik pembuluh darah via EDRF → vasodilatasi
2. Bekerja pada ganglion simpatis terjadi pelepasan NE pada akhir post sinap pemb. Darah → vasokonstriksi
3. Merangsang sel medulla adrenalis pelepasan katekolamin → vasokonstriksi
4. Merangsang reseptor muskarinik prasinap saraf adrenergik → pengurangan pelepasan NE

SISTEM KARDIOVASKULAR

Efek Ach intravena : ACh

- Resultan : $pe \uparrow$ atau \downarrow TD (tergantung dosis)
- Dosis kecil/biasa : efek muskarinik unggul \rightarrow hipotensi
- Dosis besar \rightarrow hipotensi mendadak \rightarrow baroreseptor terangsang \rightarrow reflek simpatis \rightarrow TD \uparrow

Tabel 7-2. Sifat-sifat ester *choline*

Ester Choline	Kerentanan terhadap kolinesterase	Aksi Muskarinik	Aksi Nikotinik
<i>Acetylcholine chloride</i>	++++	+++	+++
<i>Methacholine chloride</i>	+	++++	tidak ada
<i>Carbachol chloride</i>	diabaikan	++	+++
<i>Bethanechol chloride</i>	diabaikan	++	tidak ada

Efek samping :

- Tidak boleh IV, kecuali Ach yang kerjanya singkat
- Asma bronchial dan ulkus peptikum → Kontraindikasi
- Antidot : Atropin & efineprin

Indikasi

- Saluran cerna : meteorisme
- Freokmositoma

2. OBAT ANTIKOLIN ESTERASE

- Menghambat kerjakolin esterase → Ach tidak dihidrolisis → perangsangan saraf kolinergik secara terus menerus
- Dua kelompok Obat
 1. Penghambat reversible : fisostigmin, prostigmin, piridostigmin, endrofonium
 2. Penghambat ireversibel : gas perang, tabun, sarin, soman, insektisida organofosfat : paration, malation, TEPP, HETP



Mekanisme kerja

- Untuk penghambat reversible :Mengikat & menghambat kolinesterase beberapa jam
- Untuk penghambat ireversibel : merusak kolinesterase sehingga Ach esterase harus disintesis baru agar transmisi normal




Farmakodinamik

- + Mata : miosis, hilangnya daya akomodasi
- + Saluran cerna : $P_e \uparrow$ peristaltis & kontraksi lambung serta sekresi asam lambung

Farmakodinamik

- 
 Sambungan saraf otot ; efek nikotinic terhadap otot rangka ; Ach yg tertimbun → otot rangka terangsang terus menerus → timbul tremor, fibrilasi otot, kejang.
 Keracunan organofosfat → lumpuh akibat depolarisasi persisten
- 
 Ach esterase kerjanya sinergik dg Ach eksogen → dapat dihambat oleh atropin & D tubokurarin

Farmakokinetik

- 
 Mudah diserap melalui saluran cerna, tempat suntikan dan selaput lendir → fisostigmin
- 
 Prostigmin : parenteral diserap baik , oral perlu dosis 30 x
- 
 Diikat oleh protein plasma , dihidrolisis dalam tubuh, eksresi via urin

Tempat lain:

- Melalui efek muskarinik : memperbesar sekresi semua kelenjar eksokrin
- Bronkus → konstriksi
- Ureter → peningkatan peristaltis
- Pembuluh darah → melebar
- Jantung → bradikardi, inotropik positif

Intoksikasi

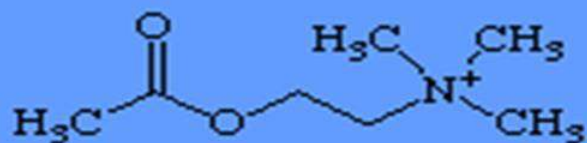
- Gejala berupa efek muskarinik, nikotinik dan kelainan sentral
- Miosis, bronkokonstriksi, peningkatan peristaltis usus, muntah, diare, keracunan berat → lumpuh
- Antidot : atropin

Indikasi

- ✦ Atoni otot polos: prostigmin pd atoni otot polos saluran cerna & kandung kemih
- ✦ Sebagai miotika : DFP miotika terkuat
- ✦ Diagnosis dan pengobatan miastenia gravis
- ✦ Uji kehamilan → hasil tidak bias dipercaya
- ✦ Alzheimer → takrin

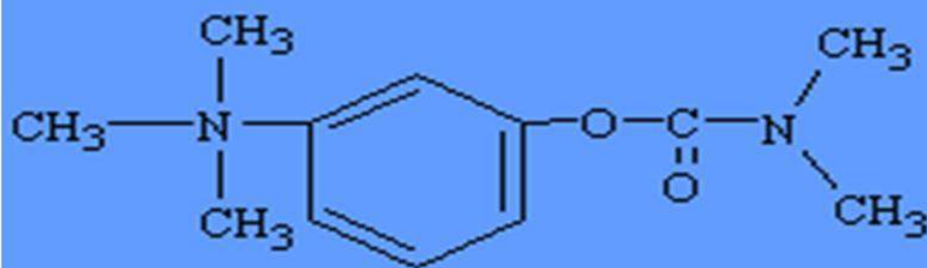
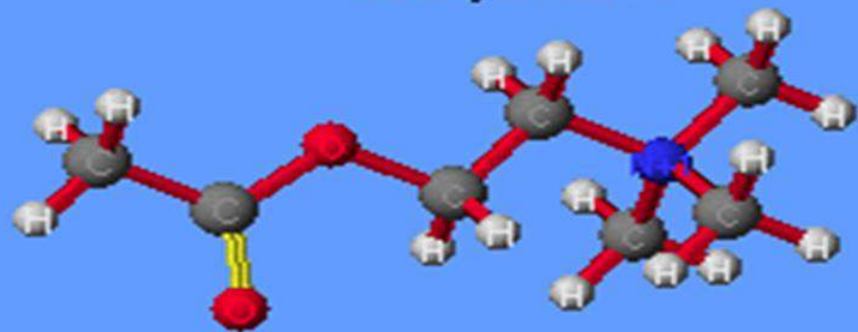
Tabel 7-4. Penggunaan terapeutik dan durasi/lama kerja penghambat-penghambat (inhibitor) *cholinesterase*.

	Penggunaan	Perkiraan Lama Kerja
Alkohol		
<i>Edrophonium</i>	Miastenia gravis, ileus, aritmia	5-15 menit
Carbamate dan agen yang berkaitan		
<i>Neostigmine</i>	Miastenia gravis, ileus	0,5-2 jam
<i>Pyridostigmine</i>	Miastenia gravis	3-6 jam
<i>Physostigmine</i>	Glaukoma	0,5-2 jam
<i>Ambenonium</i>	Miastenia gravis	4-8 jam
<i>Demecarium</i>	Glaukoma	4-6 jam
Organofosfat		
<i>Echothiophate</i>	Glaukoma	100 jam



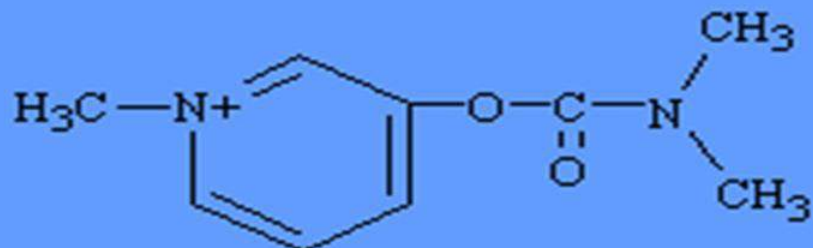
Acetylcholine

Acetylcholine



Neostigmine

Acetylcholine
Esterase
Inhibitors



Pyridostigmine

C. Ophardt, c. 2003

3. ALKALOID TUMBUHAN

Terdapat 3 alkaloid :

1. Muskarin dari jamur *Amanita muscaria*
 2. Pilocarpin dari *Pilocarpus microphyllus*
 3. Arecolin dari *Arecha cathecu*
- Pada umumnya bekerja pada reseptor muskarinik, kecuali pilokarpin (efek nikotinik dan muskarinik)

Indikasi

- Pilocarpin HCl atau nitrat → obat tetes mata (miosis)
- Diaforetik
- Untuk menimbulkan salivasi
- Aseklidin : senyawa sintetik mirip arekolin , sama efektif dg pilokarpin pada kadar 0,5 – 4%. Untuk penderita glaucoma yang tdk tahan pilokarpin

4. OBAT KOLINERGIK LAIN

Metoklorpramid :

- efek pada saluran cerna sangat nyata
- mempercepat pengosongan lambung, sekresi lambung tdk dipengaruhi
- efek antiemetik (efek sentral dan perifer)

4. OBAT KOLINERGIK LAIN

Metoklorpramid :

Indikasi :

- Memperlancar jalannya kontras pada radiology lambung & duodenum
- Mencegah dan mengurangi muntah akibat radiasi & pasca bedah

Sisaprid :

- Merangsang motilitas saluran cerna
- Mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan peristaltis kolon
- Indikasi : pada refluk gastroesofagial, gangguan mobilitas gaster dan dyspepsia bukan karena tukak

Sindrom Kolinergik

- Timbul akibat stimulasi reseptor asetilkolin secara berlebihan
- Karakteristik :perubahan status mental, kelemahan otot and dan hipersekresi kelenjar eksokrin

Gambaran klinik

- Dibagi menjadi : Efek muskarinik, efek nikotinic dan efek sentral
- Efek muskarinik : bradycardia, pinpoint pupils, sweating, blurred vision, lakrimasi berlebihan, hipersekresi bronkus, wheezing, dyspnoea, batuk, vomiting, abdominal cramping, diarrhoea, and inkontinensia urin dan feses

Gambaran klinik

- Efek nikotinic: tachycardia, hypertension, dilated pupils, muscle weakness.
- Efek sentral: agitation, psychosis, confusion, coma and seizures. , inkontinensi urin dan feses

TERAPI

- Pada kasus berat : pertahankan oksigenasi & ventilasi , kontrol kejang dengan diazepam iv
- Beri atropin

ANTIKOLINERGIK (ANTIMUSKARINIK)

- Bekerja di alat yang dipersarafi serabut pasca ganglion kolinergik
- Prototip : atropin
- Efek sentral pada SSP : dosis kecil merangsang, dosis besar menghambat

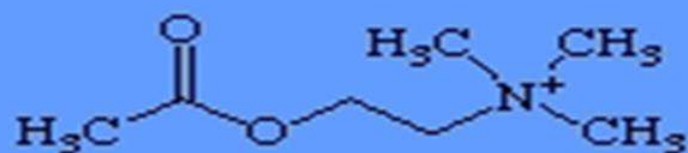
Tujuan Penggunaan Antimuskarinik

1. Untuk mendapatkan efek muskarinik tanpa efek sentral, misal : antispasmodik
2. Sebagai midriatikum pada mata
3. Memperoleh efek sentral : obat Parkinson
4. Efek bronkodilatasi
5. Efek hambatan pada sekresi lambung dan saluran cerna

Atropin

Sumber :

- Atropin (hiosciamin) dari *Atropa belladonna* dan *Datura stramonium*
- Scopolamin (hiosin) dari *Hyoscyamus niger*
- Prototip : atropin
- Atropin memblok asetilkolin eksogen & endogen, Eksogen >>>
- Skopolamin : efek depresi sentral >> dr atropin



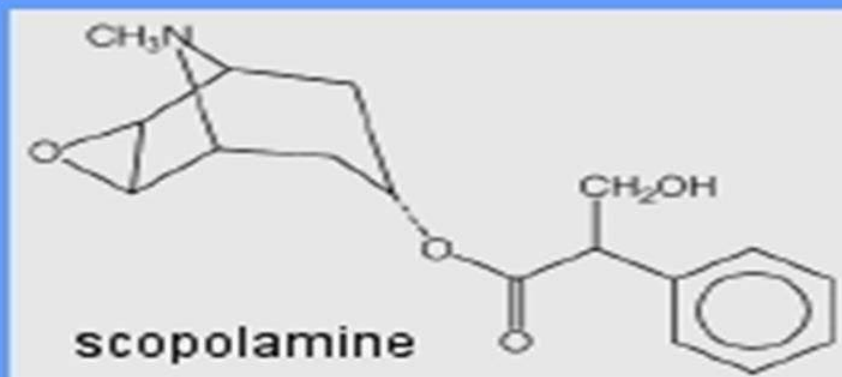
Acetylcholine



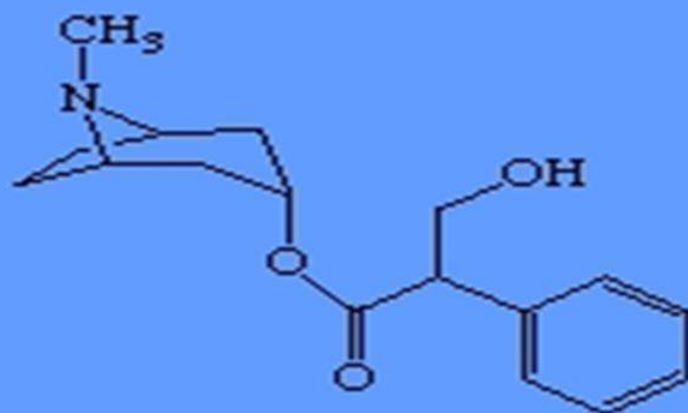
Deadly nightshade
(*Atropa belladonna*)

C. Ophardt, c. 2003

Acetylcholine - Antagonists



scopolamine



Atropine

Farmakodinamik

Mekanisme kerja :

- Atropin menyebabkan blokade reversible kerja kolinomimetik (ester kolin eksogen maupun endogen)
- Hambatan atropin dapat diatasi dengan pemberian asetilkolin
- Sangat selektif terhadap reseptor muskarinik, potensi terhadap reseptor muskarinin >>>> dibandingkan nikotinik

Tabel : Subgroup reseptor muskarinik dan antagonisnya

Sifat	M1	Subgrup M2	M3
Lokasi utama	saraf	jantung Saraf, otot polos	kelenjar otot polos endothelium
System efektor Dominan	↑ IP3, ↑ DAG	↓ CAMP ↑ aliran K ⁺	↑ IP3, ↑ DAG
Antagonis	pirenzepin Telenzepin Dicyclomine ² Triheksifenidil ⁴	gallamine ¹ methoctramine AF-DX 116	4-DAMP, HHSD
Perkiraan konstanta⁴ disosiasi			
Atropin	1	1	1
Pirenzepin	10	50	200
AF-DX 116	800	100	3000
HHSD	40	200	2

¹ dalam klinis digunakan sebagai obat penghambat neuromuskular

² dalam klinis digunakan sebagai obat antispasmodic usus

³ dalam klinis digunakan pada penyakit parkinson

⁴ relatif pada atropin . angka yang lebih kecil menunjukkan afinitas yg lebih tinggi

**AF-DX 116 : 11- (2 (dietilamino) metil) 1-piperidinil asetil)-5, 11-dihidro-6H-pirido-
(2,3-b) (1,4) benzodiazepin – 6-one**

DAG : diasil glisero

4-DAMP : 4-difenilasetoksi-N-metilpiperidin

HHSD : heksahidroksiladifenidol

Efek-efek pada sistem organ

1. Sistem saraf pusat

- Atropin → merangsang medulla oblongata dan pusat lain di otak
- Skopolamin → euphoria, amnesia, kantuk
- Skopolamin dapat digunakan untuk motion sickness / mabuk perjalanan

Efek-efek pada sistem organ

2. Mata

- Menghambat M. constrictor pupillae & M. Ciliaris → midriasis, siklopegia → fotofobia & hilangnya daya melihat dekat
- Kontraindikasi pada glaucoma

Efek-efek pada sistem organ

3. Saluran nafas

- mengurangi sekresi hidung, mulut, faring & bronkus → digunakan pada premedikasi anestesi , kurang berguna untuk bronkodilator
- ipatropium bromida → antimuskarinik untuk bronkodilatasi

Efek-efek pada sistem organ

4. Kardiovaskular

- atrium jantung → kaya akan persarafan parasimpatis (vagal) dan nodus SA sensitive thdp hambatan oleh reseptor muskarinik.
- Atropin dosis besar & tinggi pada jantung normal → hambatan pada vagal & takikardi.
- Atropin dosis rendah → frekuensi jantung berkurang & bradikardi

Efek-efek pada sistem organ

5. Saluran cerna

- menghambat peristaltis lambung & usus → antispasmodic, akibat blokade reseptor muskarinik
- Berkurangnya sekresi liur & sekresi lambung
- Antimuskarinik yang selektif terhadap saluran cerna → pirenzepin

Efek-efek pada sistem organ

6. Otot polos lain

- saluran kemih :
- retensi urin akibat relaksasi M. destrutor & kontriksi sfingter uretra → kesulitan miksi

Efek-efek pada sistem organ

7. Kelenjar eksokrin

- Mempengaruhi kelenjar liur & bronkus
→ mulut kering
- Pe ↓ aktivitas kelenjar keringat → kulit kering, panas & merah

Farmakokinetik

- Mudah diserap dari semua tempat , kecuali kulit
- Dari sirkulasi drh atropin cepat memasuki jaringan & mengalami hidrolisis enzimatis oleh hepar
- Eksresi via ginjal

Toleransi

- Pada peny parkinsonisme akibat dosis tinggi
- Adiksi & habituasi tdk tampak jelas
- Timbul gejala muntah, berkeringat & salivasi

Efek samping

- mulut kering
- Gangguan miksi
- Meteorisme
- Pada orang tua sindrom dementia
- **Antidot keracunan : fisostigmin salisilat**

Obat – obat sintetik mirip atropin

- Homatropium metil bromida → antispasmodik
- Skopolamin metilbromida
- Metantelin bromida
- Pirenzepin
- Ipatropium bromida

Penggunaan klinik

1. Gangguan system saraf pusat :
 - penyakit Parkinson
 - mabuk kendaraan
2. Gangguan oftalmologik : midriatikum

Tabel : obat antimuskarinik yang digunakan dalam oftalmologi

Obat	masa kerja (hari)	konsentrasi (%)
Atropin	7 – 10	0,5 – 1
scopolamine	3 – 7	0,25
Homatropin	1 - 3	2 - 5
Cyclopentolat	1	0,5 – 2
Tropicamid	0,25	0,5 – 1

3. Gangguan pernafasan : mengurangi eksresi lendir & saluran nafas
4. Saluran cerna : menghambat motilitas lambung & usus → digunakan pada pengobatan **ulkus peptikum** dan pengobatan simtomatik pada **disentri, colitis dan kolik**
5. Medikasi preanestesi

Antagonis reseptor muskarinik

- Telenzepin : analog pirenzepin , menghambat reseptor muskarinik M1

Potensi menghambat as lambung 4-10 x >> dr pirenzepin

- AF-DX116 , metoktramin & himbasin :

Afinitas >> pada R M2 di jantung

Untuk sinus bradikardi dan blok AV karena pe
 ↑ tonus vagal