



[www.esaunggul.ac.id](http://www.esaunggul.ac.id)

# OBAT OTONOM: KOLINERGIK- ANTIKOLINERGIK

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

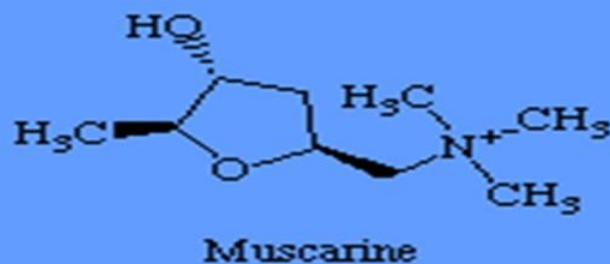
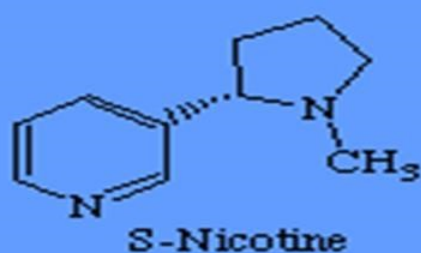
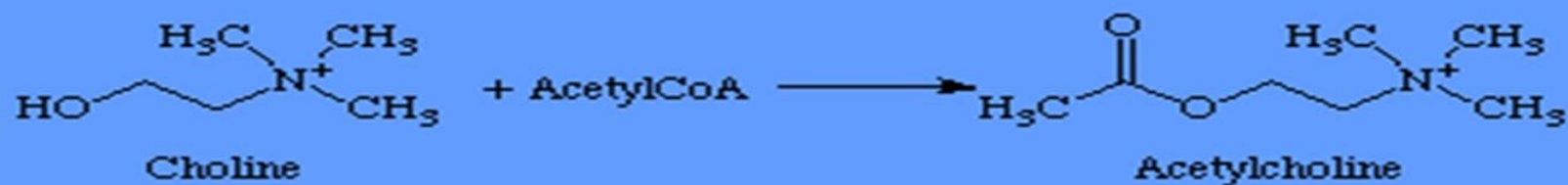
Prodi Farmasi  
FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

# 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**

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



# 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

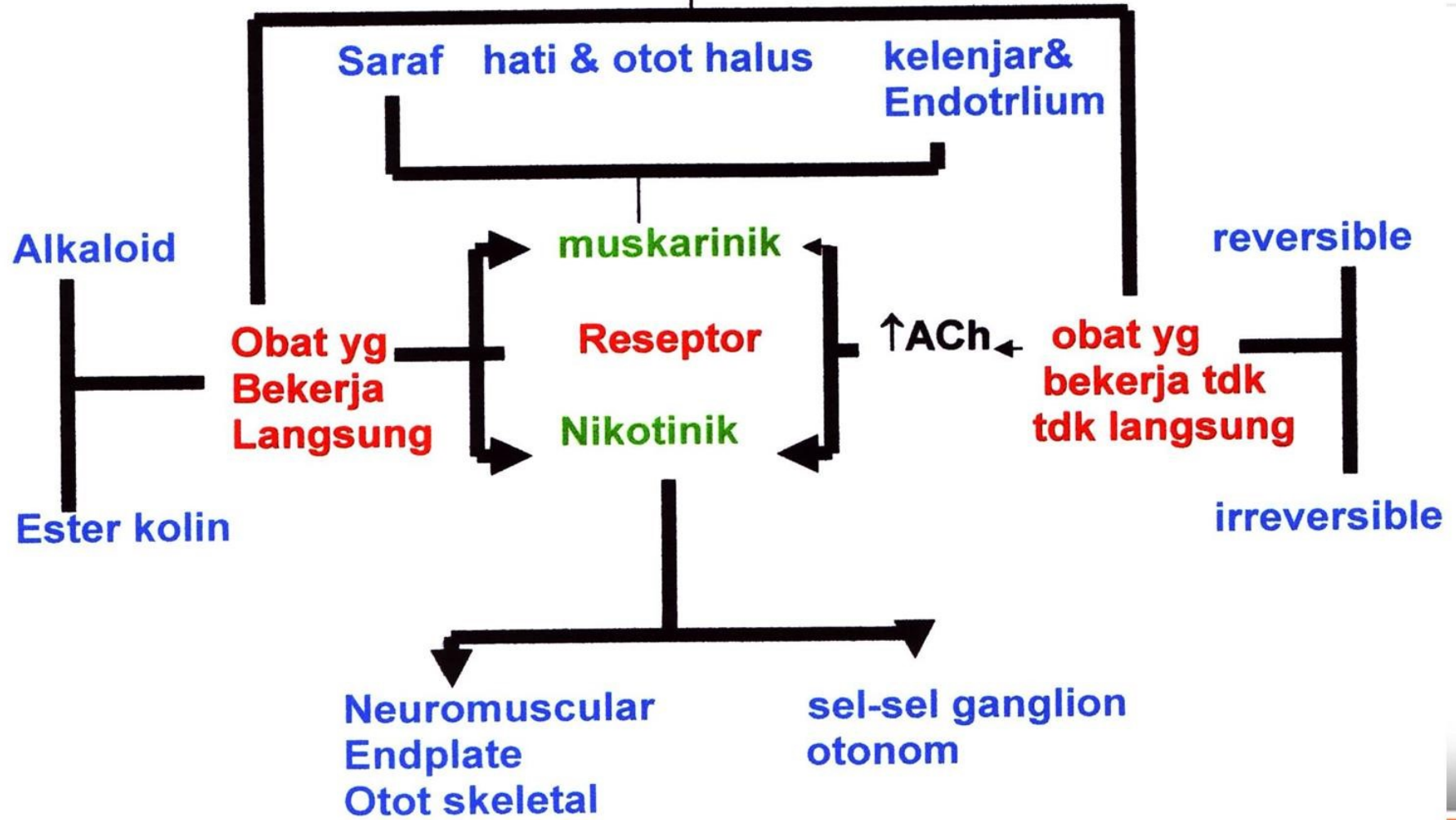
- Reseptor nikotinic terutama memperantarai efek nikotin .
- Pada myasthenia gravis, target reseptor adalah antibodi sehingga menimbulkan muscle weakness.
- Reseptor muskarinik dihambat oleh atropine and scopolamine

# 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

<b>Organ</b>	<b>respon</b>
<b>Mata</b> Otot lingkaran selaput pelangi Otot silier	kontraksi (miosis) kontraksi utk penglihatan Jarak dekat
<b>Jantung</b> 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
<b>Pembuluh darah</b> Arteri  vena	dilatasi (via EDRF), kontriksi (efek langsung dosis tinggi) dilatasi (via EDRF) kontriksi (efek langsung dosis tinggi)
<b>Paru-paru</b> Otot bronkus Kel. Bronchial	bronkokontriksi stimulasi
<b>Saluran cerna</b> Motilita Otot lingkaran Sekresi	me ↑ relaksasi stimulasi
<b>Kandung kemih</b> Detrusor Trigonum & otot lingkaran	kontraksi relaksasi
<b>Kelenjar</b> 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***

<b>Ester Choline</b>	<b>Kerentanan terhadap kolinesterase</b>	<b>Aksi Muskarinik</b>	<b>Aksi Nikotinic</b>
<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

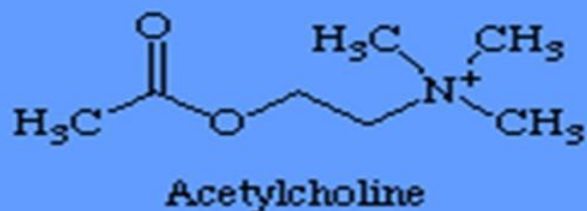


# Indikasi

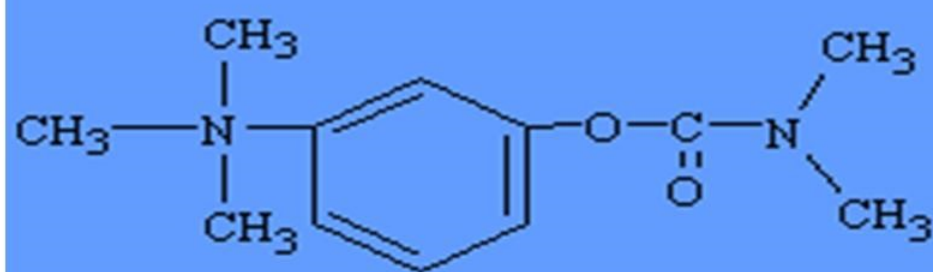
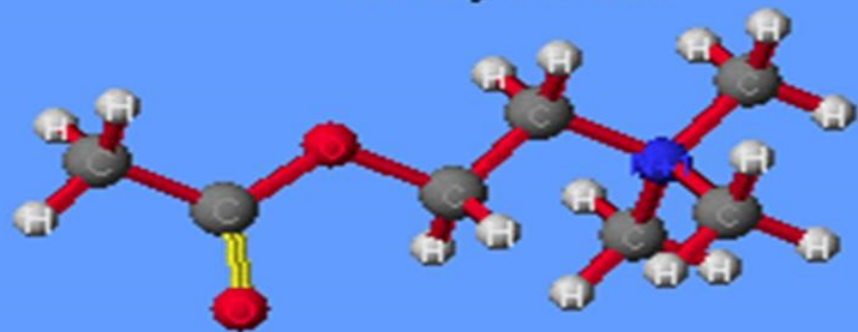
- ✦ Atoni otot polos: prostigmin pd atoni otot polos saluran cerna & kandung kemih
- ✦ Sebagai miotika : DFP miotika terkuat
- ✦ Diagnosis dan pengobatan miastenia gravis
- ✦ Uji kehamilan → hasil tidak bias dipercaya
- ✦ Alzheimer → takrin

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

	<b>Penggunaan</b>	<b>Perkiraan Lama Kerja</b>
<b>Alkohol</b>		
<i>Edrophonium</i>	Miastenia gravis, ileus, aritmia	5-15 menit
<b>Carbamate dan agen yang berkaitan</b>		
<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
<b>Organofosfat</b>		
<i>Echothiophate</i>	Glaukoma	100 jam

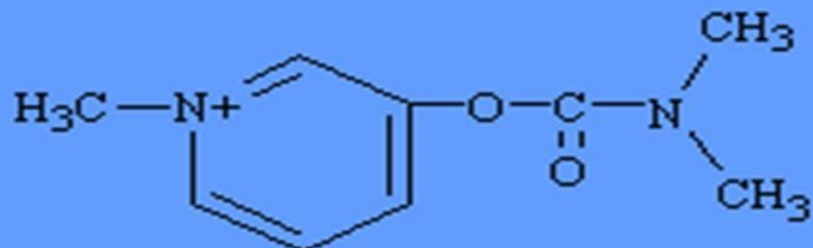


Acetylcholine



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

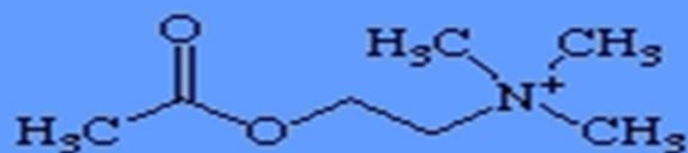
# Tujuan Penggunaan Antimuskarinik

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



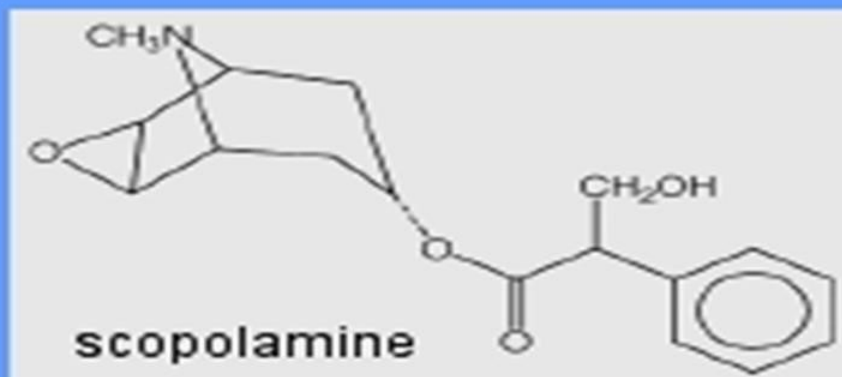
Acetylcholine



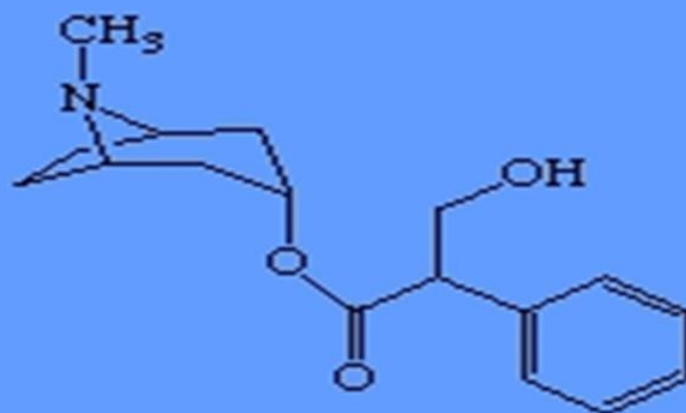
Deadly nightshade  
(*Atropa belladonna*)

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**

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

<sup>1</sup> dalam klinis digunakan sebagai obat penghambat neuromuskular

<sup>2</sup> dalam klinis digunakan sebagai obat antispasmodic usus

<sup>3</sup> dalam klinis digunakan pada penyakit parkinson

<sup>4</sup> 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

<b>Obat</b>	<b>masa kerja (hari)</b>	<b>konsentrasi (%)</b>
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