



www.esaunggul.ac.id

PENGHAMBAT NEUROMUSKULAR DAN GANGLION

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

Prodi Farmasi

FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

Kemampuan akhir yang diharapkan

- Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa memahami Mahasiswa mampu menguraikan tentang obat penghambat neuromuscular dan ganglion

Berdasarkan tempat hambatannya ,
Pelemas otot dibagi dalam 3 golongan

1. Penghambat transmisi neuromuskular
2. Pelemas otot yang bekerja sentral
3. Pelemas otot lainnya

Penghambat Transmisi Neuromuskular

- Obat gol ini menghambat transmisi neuromuskular sehingga menimbulkan kelumpuhan pada otot rangka
- Berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi 2 golongan :
 1. Penghambat kompetitif yang menstabilkan membran, misal : d-tubokurarin
 2. Penghambat secara depolarisasi persisten , misal suksiilkolin

Sejarah dan Kimia

- Kurare : racun panah yg digunakan oleh orang indian
- Kurare berasal dari tumbuhan *Strychnos* dan *Chondrodendron* , yg mengandung bahan aktif alkaloid , diantaranya d-tubokurarin (d-Tc)
- Dimetil-d-tubokurarin (metokurin) : aktivitas 2-3 kali d-Tc
- Alkaloid kurare paling poten didapat dari *strychnos toxifera* (toksiferin)
- Tempat kerja kurare adalah pada sambungan saraf otot

Sejarah dan Kimia

- Galamin : zat sintetik , paling poten sebagai pelumpuh otot (dekkametonium/C10) , sedangkan hekametonium (C6) efektif sebagai penghambat ganglion
- Suksinilkolin : pelumpuh ototo
- Pankuronium : 5 kali lebih kuat dibandingkan d-tubokurarin, dg efek kardiovaskular dan penganlisan histamin yg lebih rendah

Sejarah dan Kimia

- Vekuronium : efektifitas sama atau sedikit lebih kuat dibandingkan pankuronium, dan efek kv yg lebih rendah
- Atrakurium : pelumpuh otot sintetik dg masa kerja yg panjang

Pelumpuh Otot

- **Golongan 1** : senyawa-senyawa dengan molekul besar , yaitu d-tubokurarin, metokurin, toksiferin, beta eritroidin, galamin, alkuronium, pankuronium vekuronium, atrakurium dan fazadinium
- **Golongan 2** : senyawa dg bentuk molekul ramping , yaitu suksinilkolin

Farmakodinamik

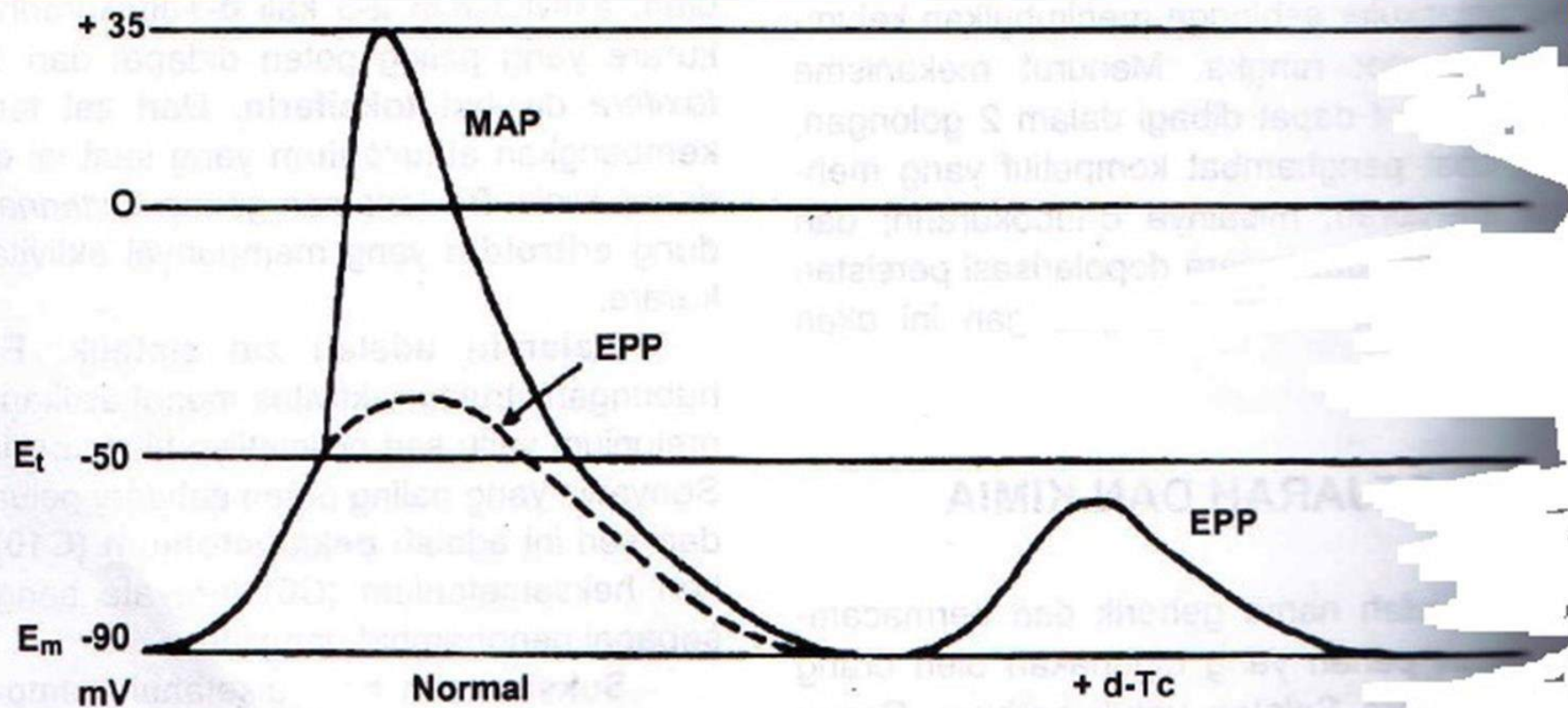
Otot rangka

- Ach yang dilepaskan dari ujung saraf motorik akan berinteraksi dengan reseptor nikotinic otot (Nm) di lempeng akhir saraf (endplate) pada membran sel otot rangka → menyebabkan depolarisasi lokal (endplate potential/ EPP) yang bila melewati ambang rangsang (E_t) akan menghasilkan potensial aksi otot (muscle action potential / MAP)
- Selanjutnya MAP akan menimbulkan kontraksi otot

D-Tc dan penghambat kompetitif lainnya : menduduki reseptor nikotinic (Nm) sehingga menghalanginya untuk berinteraksi dg Ach → Tidak terjadi MAP & tdk terjadi kontraksi otot

C10 dan suksinilkolin menghambat dg cara:

- menimbulkan depolarisasi persisten pada lempeng akhir saraf (EPP persisten di atas Et) karena obat ini bekerja sbg agonis Ach tapi tdk segera dipecah seperti Ach.
- Hambatan menyerupai efek Ach dalam dosis besar atau mirip dg pemberian antikolinesterase

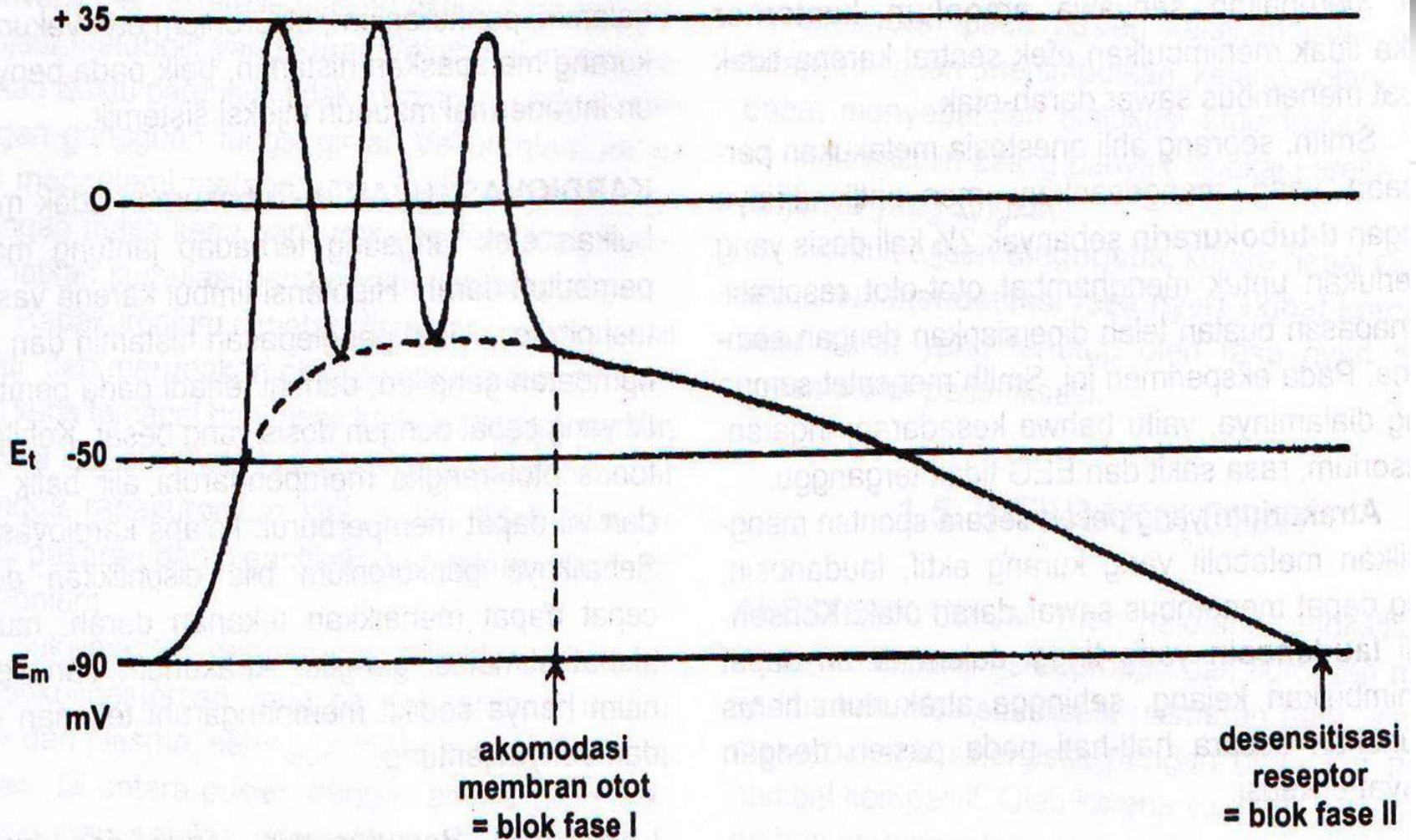


Gambar 6-1. EPP dalam keadaan normal dan setelah pemberian d-Tc

E_t = ambang rangsang MAP

E_m = potensial istirahat

Dalam keadaan normal, EPP mencapai E_t dan menimbulkan MAP yang menutup EPP itu sendiri
Setelah pemberian d-Tc, EPP tidak mencapai E_t sehingga dapat dilihat dalam rekaman.



Gambar 6-2. EPP setelah pemberian suksinilkolin

Ket gambar 6-2

- Pada mulanya EPP menghasilkan beberapa MAP yg menyebabkan terjadinya fasikulasi otot selintas
- Kemudian membran otot mengalami akomodasi terhadap rangsangan yang persisten dari EPP sehingga atdk lagi membentuk MAP (**keadaan ini disebut blok fase 1**)
- Kejadian ini disusul dg repolarisasi EPP walaupun obat masih terikat pada reseptor Nm (**keadaan ini merupakan desensitasi reseptor terhadap obat / disebut blok fase II**)

Tabel 6-1. BEBERAPA PERBEDAAN ANTARA PENGHAMBAT KOMPETITIF DAN PENGHAMBAT SECARA DEPOLARISASI PERSISTEN

	Obat golongan 1	Obat golongan 2
	(Penghambat kompetitif)	(Penghambat secara depolarisasi persisten)
1. EPP	Tidak mencapai ambang rangsang	Persisten di atas ambang rangsang
2. Efek mula-mula terhadap otot	Tidak ada	Kontraksi (fasikulasi) selintas
3. + antikolinesterase	Antagonisme	Tidak ada antagonisme, dapat ↑ blok
4. Stimulasi listrik pada lempeng akhir saraf	Antagonisme	↑ blok

Sifat relaksasi otot rangka

- Kurare menyebabkan kelumpuhan dg urutan tertentu
- Pertama : otot rangka yang kecil dan bergerak cepat spt otot ekstrinik mata, jari kaki dan tangan, kemudian disusul dg otot2 yg lebih besar , spt otot tangan, tungkai , leher dan badan
- Selanjutnya otot interkostal dan yg terakhir lumpuh adalah diafragma
- Kematian dpt dihindarkan dg memberikan pernafasan buatan sampai otot@ pernafasan berfungsi kembali (masa kerja d-Tc kira2 ½ jam)
- Penyembuhan terjadi dg urutan terbalik

- Suksinilkolin mempunyai perbedaan penting dg obat pelumpuh otot yg lain dalam kecepatan dan lama kerjanya
 - suksinilkolin iv : mula kerja 3 menit, masa kerja 4 menit
 - Pelumpuh otot lain iv : mula kerja 3 menit, masa kerja 20-40 menit

Susunan saraf pusat

- Semua pelumpuh otot merupakan amonium kuartener maka tdk menimbulkan efek sentral karena tdk dapat menebus sawar darah otak
- Atrakurium yg pecah secara spontan menghasilkan metabolit yg kurang aktif , laudanosin yg dapat menembus sawar darah otak
- Konsentrasi laudanosin yg tinggi dalam darah dapat menimbulkan kejang, sehingga atrakurium harus digunakan hati2 pd pasien riwayat epilepsi.

Ganglion otonom

- Seperti nikotin, suksinilkolin atau C10 mempunyai efek bifasik thdp ganglion otonom : perangsangan diikuti penghambatan
- Perangsangan ganglion parasimpatis (menimbulkan bradikardi) dan ganglion simpatis (menimbulkan peningkatan TD) lebih sering terjadi pada suksinilkolin
- Pada dosis yg tinggi sekali dapat terjadi penghambatan ganglion
- Hanya d-Tc yg memperlihatkan efek penghambatan ganglion (takikardi dan penurunan TD yg cukup besar)

Penglepasan histamin

- D-tubokurarin dpt menimbulkan histamin wheel pada penyuntikan intradermal
- Selain itu ditemukan juga efek pelepasan histamin lain seperti : spasme bronkus, hipotensi serta hipersekresi bronkus dan kelenjar ludah
- Gejala-gejala dpt dicegah dg pemberian antihistamin, atropin tdk dapat mencegahnya

Kardiovaskular

- D-Tc tidak menimbulkan efek langsung terhadap jantung maupun pembuluh darah
- Hipotensi timbul karena vasodilatasi perifer akibat pelepasan histamin dan penghambatan ganglion, ini terjadi pada pemberian iv cepat dosis besar

Lain-lain

- berkurangnya tonus dan motilitas gastrointestinal terutama akibat penghambatan ganglion
- Obat penghambat depolarisasi persisten dapat melepaskan ion K dg cepat dari dalam sel → memanjangnya apnea pada pasien dg gangguan elektrolit dan dapat menimbulkan henti jantung terutama pd anak (KI pada anak)
- Obat juga harus dihindarkan pd pasien dg luka bakar atau trauma jaringan lunak yg luas

Farmakokinetik

- Karena merupakan amonium kuartener sehingga tidak diserap dg baik melalui usus
- D-Tc yg merupakan bahan aktif dalam racun panah orang indian tidak menyebabkan keracunan jika daging hewan yg mati terpanah dimakan
- D-Tc diserap dg baik pada pemberian im
- Pankuronium sebagian mengalami hidrosilasi di hati, tapi mempunyai masa kerja yg sama dg d-Tc
- Suksinilkolin dg cepat dihidrolisis oleh pseudokolinesterase yg banyak terdapat di hepar dan plasma sehingga mas kerjanya pendek

Indikasi

1. sebagai adjuvan dalam anastesi
 - untuk mendapatkan relaksasi otot rangka terutama pd dinding abdomen sehingga manipulasi bedah lebih mudah
 - Dengan demikian oprasi dpt dilakukan dg anastesi yg dangkal
 - Menguntungkan karena resiko depresi navas dan KV akibat anastesi dpt dikurangi
 - Masa pemulihan pasca anastesi dipersingkat

Indikasi

2. Pada pasien yg memerlukan ventilator , pasien bronkospasme, asma , PPOK, pnemonia berat
3. reposisi tulang yg patah atau dislokasi sendi
4. Mempermudah intubasi pipa endotrakeal dan sewaktu melakukan laringoskopi, bronkoskopi dan esofagoskopi : pelumpuh otot kerja singkat + anestesi umum

Indikasi

5. Untuk mencegah trauma pada terapi syok dengan listrik , misal : pd pasien kelainan jiwa. Suksinilkolin paling banyak dipakai karena kerjanya singkat
6. Untuk tujuan diagnostik , kurare digunakan utk mendeteksi rasa nyeri akibat kompresi akar saraf yg tertutup oleh rasa nyeri akibat spasme otot pada fiksasi

Interaksi obat

- + anestesi umum : efek sinergis, jika dikombinasikan maka dosis anestesi umum harus diturunkan
- + Antibiotik aminoglikosida : menyebabkan hambatan neuromuskular melalui hambatan pelepasan ach
- + CCB : meningkatkan blok neuromuskular
- + antikolinesterase : mengantagonis hambatan kompetitif pada sambungan saraf otot melalui preservasi Ach endogen maupun efek langsung.

Intoksikasi

- Akibat dosis berlebihan atau sinergisme dg berbagai macam obat
- Yg paling sering dialami : apnea yg terlalu lama, kolaps KV dan akibat penglepasan hstamin
- Paralisi pernafasan diatasi dg nafas buatan tekanan positif dg oksigen dan memasang pipa endotrakeal sampai nafas kembali normal
- Pulihnya nafas dpt dipercepat dg pemberian neostigmin atau endrofonium
- Kolavs KV diatasi dg obat simpatomimetik

Sediaan dan posologi

- d-tubokurarin klorida
- Metokurin yodida
- Suksinilkolin klorida
- Pankuronium bromida
- Vekuronium bromida
- Atrakurium besilat
- Rokuronium bromida

Pelemas Otot yang bekerja sentral

1. Tizanidin :

- Derivat klonidin dg efek agonis adrenoreseptor alfa 2
- Tizanidin meningkatkan efek inhibisi pra sinaps dan pasca sinap di medula spinalis
- Digunakan untuk mengurangi spastisitas pada sklerosis multiple atau pada trauma medula spinalis
- Dibutuhkan itrasi dosis individual agar diperoleh efek optimal
- Pemberian peroral

2. siklobenzaprin

- Derivat Anidepresant trisiklik
- Prototip pelemas otot yg dipakai untuk mengobati spasme otot lokal yg disebabkan oleh trauma atau regangan otot
- Pelemas otot lainnya dalam kelompok ini : klorzoksazon, ksrisopodol, metaksalo, metokarbamol dan orfenadrin

3. Klorzoksazon

- Menghambat spasme otot
- Kerjanya di medula spinalis dan daerah subkortikalotak
- Digunakan sebagai bat tambahan untuk mengurangi nyer spasme otot yang menyertai penyakit muskulokletal
- ES : mengantuk dan pusing, iritasi sal cerna, sakit kepala dan reaksi alergi

4. Karisoprodol

- Derivat meprobramat
- Kerjanya sbg pelemas otot berhubungan dg efek sedasinya
- Berguna untuk menghilangkan spasme otot lokal
- Dapat menyebabkan mual, ngantuk dan pusing
- Dapat menyebabkan gangguan faal hati, Kontra indikasi pd pasien dg penyakit hati

5. Diazepam

- meningkatkan kerja GABA di SSP
Bekerja di semua sinaps GABA A
- Diazepam dapat digunakan pada spasme otot yg asalnya di mana saja , termasuk trauma otot lokal
- Obat ini dapat menyebabkan sedasi pada dosis yg diperlukan untuk mengurangi tonus otot

Lain-lain

- Gabapentin
 - Obat antiepilepsi yang cukup menjanjikan untuk digunakan sebagai spasmolitik pada sklerosis multiple
- Progabid
 - Agonis GABA a dan GABA B
- Glisin
 - Asam amino yg merupakan neurotransmitter inhibisi

Pelemas Otot Lainnya

- Dantrolen
 - Penghambat excitation contraction coupling
 - menyebabkan relaksasi otot rangka dengan cara menghambat pelepasan ion kalsium dari retikulum sarkoplasmik
 - Indikasi untuk mengurangi spasme otot akibat kerusakan medula spinalis dan otak atau lesi sentral lainnya , misal sklerosis multiple, palsy serebral dan mungkin stroke yg disertai rasa nyeri
 - Tidak diindikasikan untuk fibrositis, spondilitis reumatik, bursitis, artritis atau spasme otot akut setempat.

Toksin botulinum

- Ada 2 jenis toksin botulinum yang dipakai di klinik, yaitu toksin botulinum A dan toksin botulinum B
- Yang banyak digunakan adalah toksin botulinum A
- Efektivitas, aktivitas maupun ES antara toksin botulinum A dan B sebanding
- Toksin botulinum B memiliki sifat antigenik yg berbeda dengan toksin botulinum A, sehingga berguna utk pasien yg resisten thdp pengobatan krn membentuk antibodi terhadap toksin botulinum A.

Toksin Botulinum

- Toksin botulinum menyebabkan relaksasi otot dg cara menghambat penganlepasan asetilkolin yang dimediasi oleh ion kalsium oleh ujung saraf motorik → EPP menurun di bawah ambang rangsang → terjadi paralisis otot

Indikasi

- Untuk mengatasi fisura anal, tortikolis spasmodik, hiperhidrosis, spasme otot tungkai bawah pd anak2 dg cerebral palsy
- Spasme otot pada pasien stroke
- Untuk kosmetik : menghilangkan kerutan di sekitar mata dan kening

Efek Samping:

- rasa terbakar dan memar,
- pd mata : ptosis, lakrimasi, fotofobia, diplopia & kurangnya berkedip.