

AKTIVITAS OTONOM

Imai Indra

Abstrak. Sistem saraf motorik terbagi atas sistem otonom dan somatik. Sistem saraf otonom (SSO) sesuai dengan namanya bersifat otonom (independen) dimana aktifitas tidak dibawah kontrol kesadaran secara langsung. Aktivasi SSO secara prinsip terjadi di pusat di hypothalamus, batang otak dan spinalis. Impuls akan diteruskan melalui sistem simpatis dan parasimpatis. Sistem saraf simpatis dan parasimpatis biasanya bekerja secara antagonis. Pemahaman tentang anatomi dan fisiologi dari SSO sangat berguna untuk memperkirakan efek farmakologi obat yang bekerja pada sistem saraf otonom tersebut. Dengan menggunakan obat-obat yang mirip atau menghambat kerja transmitter kimia, kita dapat memilih dan mempengaruhi fungsi otonom. (JKS 2012; 3: 180-186)

Kata kunci : Sistem otonom, somatik, fungsi, simpatis, parasimpatis, transmitter

Abstract. Motor nervous system is divided into somatic and autonomic systems. The autonomic nervous system (SSO) as the name suggests is autonomous (independent) in which the activity is not under direct conscious control. Activation of SSO is prinsip terjadi in the center in the hypothalamus, brain stem and spinal cord. Impulse will be transmitted through the sympathetic and parasympathetic systems. Sympathetic and parasympathetic nervous systems typically work antagonists. An understanding of the anatomy and physiology of the SSO is very useful for estimating the effect of pharmacological drugs acting on the autonomic nervous system. By using drugs that are similar or inhibit the work of the chemical transmitter, we can select and affect autonomic function. (JKS 2012; 3: 180-186)

Key words : Autonomous systems, somatic, function, sympathetic, parasympathetic, transmitter

Pendahuluan

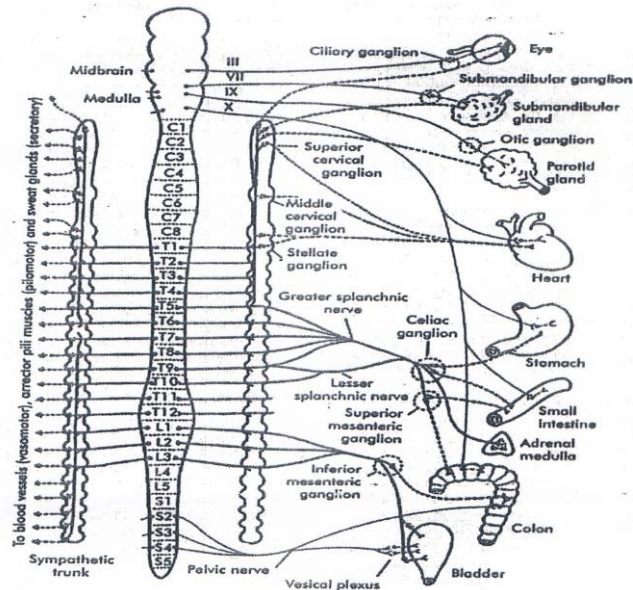
Sistem saraf motorik secara garis besar dibagi atas sistem otonom dan somatik. Sistem saraf otonom sesuai dengan namanya bersifat otonom (independen) dimana aktifitasnya tidak dibawah kontrol kesadaran secara langsung. Sistem saraf otonom (SSO) terutama berfungsi dalam pengaturan fungsi organ dalam seperti curah jantung, aliran darah ke berbagai organ, sekresi dan motilitas gastrointestinal, kelenjar keringat dan temperatur tubuh. Aktivasi SSO secara prinsip terjadi dipusat di hypothalamus, batang otak dan spinalis. Impuls akan diteruskan melalui sistem simpatis dan parasimpatis.^{1,2,3}

Anatomi

Sistem Saraf otonom terdiri dari saraf preganglion, ganglion dan saraf

pascaganglion yang mempersarafi sel efektor. Secara garis besar dibagi atas sistem simpatis (thorakolumbal) dan parasimpatis (kraniosakral) (gambar 1). Keduanya berasal dari nukleus yang berada dalam sistem saraf pusat. Serat preganglion simpatis meninggalkan sistem saraf pusat melalui nervus spinalis thorakal dan lumbal, sehingga dinamakan sistem thorakolumbal dan serat preganglion parasimpatis meninggalkan sistem saraf pusat melalui saraf kranial (khususnya N III, VII, IX dan N X) dan nervus sakral, sehingga dinamakan sistem kraniokaudal. Lingkaran refleks saraf otonom terdiri dari serat eferen yang sentripetal disalurkan melalui N. vagus, pelvikus, splanknikus dan saraf otonom lainnya. Badan sel serat-serat ini terletak di ganglia dalam kolumna dorsalis dan di ganglia sensorik dari saraf kranial tertentu.^{4,5,6}

Imai Indra adalah Dosen Bagian Anestesiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah
Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda

Gambar 1 Skema diagram Susunan saraf pusat⁴

Fisiologi

Secara umum dapat dikatakan bahwa sistem simpatis dan parasimpatis memperlihatkan fungsi yang antagonistik. Bila yang satu menghambat suatu fungsi maka yang lain memacu fungsi tersebut. Contoh yang jelas ialah midriasis terjadi dibawah pengaruh saraf simpatis dan miosis dibawah pengaruh parasimpatis.²

Organ tubuh umumnya dipersarafi oleh saraf simpatis dan parasimpatis, dan tonus yang terjadi merupakan hasil perimbangan kedua sistem tersebut. Inhibisi salah satu sistem oleh obat maupun akibat denervasi menyebabkan aktifitas organ tersebut didominasi oleh sistem yang lain. Antagonisme ini tidak terjadi pada semua organ, kadang kadang efeknya sama, misalnya untuk ereksi. Sekresi liur dirangsang baik oleh saraf simpatis maupun parasimpatis, tetapi sekret yang dihasilkan berbeda kualitasnya pada perangsangan simpatis liur kental, sedangkan pada perangsangan parasimpatis liur lebih encer. Fungsi dua sistem tersebut dapat juga saling melengkapi, misalnya pada fungsi seksual, ereksi merupakan fungsi parasimpatis sedangkan ejakulasi efek simpatis. Secara umum dapat dikatakan bahwa sistem parasimpatis berperan dalam fungsi

konservasi dan reservasi tubuh. sedangkan sistem simpatis berfungsi mempertahankan diri terhadap tantangan dari luar tubuh dengan reaksi berupa perlawanan atau pertahanan diri yang dikenal dengan *fight or flight reaction*.^{4,6}

Sistem parasimpatis fungsinya lebih terlokalisir, tidak difus seperti sistem simpatis, dengan fungsi utama menjaga dan memelihara sewaktu aktifitas organisme minimal. Sistem ini mempertahankan denyut jantung dan tekanan darah pada fungsi basal, menstimulasi sistem pencernaan berupa peningkatan motilitas dan sekresi getah pencernaan, meningkatkan absorpsi makanan, memproteksi retina terhadap cahaya berlebihan, mengosongkan rektum dan kandung kemih. Dengan demikian saraf parasimpatis tidak perlu bekerja secara serentak.^{1,2,6}

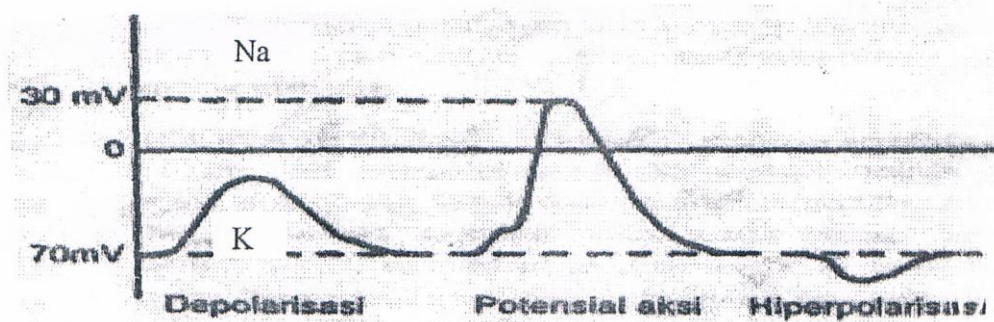
Transmisi Neurohumoral^{2,4,6}

Impuls saraf dari susunan saraf pusat (SSP) hanya dapat diteruskan ke ganglion dan sel efektor melalui pelepasan suatu zat kimia yang khas yang disebut transmittor neurohumoral atau disingkat transmittor. Pada dosis terapi, tidak banyak obat yang dapat mempengaruhi konduksi akson, tetapi banyak sekali zat yang dapat

mengubah transmisi neurohumoral. Konduksi saraf hanya dapat dipengaruhi oleh anestetik lokal dosis terapi yang diinfiltrasikan dalam kadar yang relatif tinggi di sekitar serabut saraf, dan oleh beberapa zat lain seperti tetradoksin.

Pada akson, potensial membran istirahat sekitar -70 mV. Potensial negatif ini disebabkan oleh kadar ion K^+ didalam sel saraf 40 kali lebih besar daripada kadarnya diluar sel, sedangkan ion Na^+ dan Cl^- jauh lebih banyak di luar sel. Dalam keadaan potensial istirahat ini, ion Na^+ tidak dapat

memasuki sel. Bila ada depolarisasi yang mencapai ambang rangsang, maka permeabilitas terhadap ion Na^+ sangat meningkat sehingga ion Na^+ masuk ke dalam aksoplasma dan menyebabkan potensial yang negatif tadi menuju netral dan bahkan menjadi positif. Hal ini diikuti dengan repolarisasi, yaitu kembalinya potensial istirahat dengan terhentinya pemasukan ion Na^+ dan keluarnya ion K^+ . Perubahan potensial tersebut disebut potensial aksi (impuls) saraf (*nerve action potential*, NAP). Gambar 2.^{2,7}



Gambar 2 Perubahan potensial pada neuron²

NAP akan berjalan sepanjang akson sampai di ujung saraf, di sinaps akan menyebabkan pelepasan transmittor. Transmittor akan melintasi celah sinaps selebar 100-500 Angstrom ke membran pasca sinaps. Transmittor ini disintesis dan disimpan di ujung akson dalam organel yang disebut gelembung (vesikel) sinaps. Transmittor yang dilepaskan dari ujung saraf preganglion ialah asetilkolin (ACh), (lihat gambar 3). ACh berdifusi sepanjang celah sinaps dan mencapai membran pasca sinaps; disini ACh bergabung dengan reseptornya dan mengakibatkan terjadinya depolarisasi membran saraf pasca ganglion yang disebut potensial perangsangan pasca sinaps (*excitatory postsynaptic potential*, EPSP). Depolarisasi terjadi akibat peningkatan permeabilitas ion Na^+ dan K^+ sekaligus. EPSP akan merangsang terjadinya NAP di saraf pasca ganglion yang sesampainya di sinaps saraf-efektor akan menyebabkan penglepasan transmittor lagi untuk meneruskan sinyal ke sel efektor. Pada sinaps saraf-efektor ini

dilepaskan transmittor ACh pada saraf pascaganglion parasimpatis dan norepinefrin (NE) pada saraf pascaganglion simpatis. Reaksi sel efektor dapat berupa perangsangan atau penghambatan tergantung jenis transmittor dan jenis reseptornya.

Suatu transmisi neurohumoral tidak selalu menyebabkan depolarisasi tetapi juga dapat menyebabkan hiperpolarisasi.

Hiperpolarisasi pada membran saraf pasca ganglion disebut potensial inhibisi pasca sinaps (*inhibitory postsynaptic potential*, JPSP) dan menyebabkan hambatan organ pascasinaps.

Bila transmittor tidak diinaktifkan maka transmisi sinaptik akan terus berlangsung pada membran pasca sinaps dengan akibat terjadinya perangsangan yang berlebihan atau bahkan disusul dengan blokade. Karena itu perlu ada mekanisme untuk menghentikannya. Pada sinaps kolinergik terdapat *asetilkolinesterase*, suatu enzim penghidrolisis ACh yang kerjanya cepat sekali. Pada sinaps adrenergik, NE

terutama diambil kembali (*reuptake*) oleh ujung saraf adrenergik. Ambilan kembali NE ini selain untuk menghentikan transmisi sinaps juga berfungsi untuk menghemat NE.

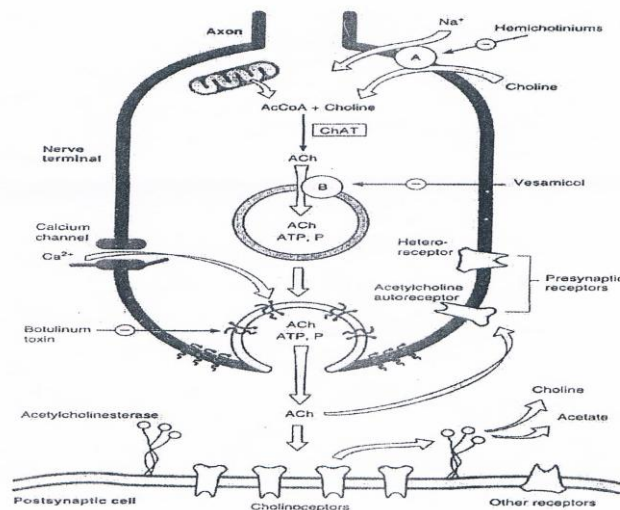
Saraf yang mensintesis dan melepaskan ACh disebut saraf kolinergik, yakni saraf praganglion simpatis dan parasimpatis, saraf pasca ganglion parasimpatis dan saraf Keempat tahap transmisi neurohumoral yaitu sintesis, penyimpanan, pelepasan, ikatan dengan reseptor dan eliminasi transmittor merupakan dasar untuk pengertian kerja obat otonom. Obat yang bekerja pada saraf otonom mempengaruhi salah satu tahap transmisi neurohumoral tersebut, yaitu pada transmisi adrenergik atau transmisi kolinergik tanpa membedakan apakah saraf tersebut termasuk sistem simpatis, parasimpatis atau somatik.

Transmisi Kolinergik

Sintesis Asetilkolin

Otto Loewi (1921) dari Universitas Graz, Austria pertamakali membuktikan adanya zat neurotransmiter bila N. Vagus dirangsang, yang dinamakannya *vagusstoff*. Setelah diteliti ternyata zat vagus tersebut adalah asetilkolin (ACh).^{2,6}

Terdapat dua jenis enzim yang berhubungan dengan ACh yaitu kolinasetilase dan kolinesterase. Kolinasetilase (kolin asetiltransferase, ChAT) mengkatalisis sintesis ACh, pada tahap pemindahan gugus asetil dari asetilkoenzim-A ke molekul kolin. Reaksi ini merupakan langkah terakhir dalam sintesis ACh, yang terjadi dalam sitoplasma ujung saraf yang kemudian diangkut ke dalam gelembung sinaps tempat ACh disimpan dalam kadar tinggi (gambar 3).



Gambar 3 Ilustrasi pembentukan asetilkolin⁴

Kolinasetilase disintesis dalam perikarion sel saraf dan diangkut sepanjang akson ke ujung saraf. Asetil KoA disintesis di mitokondria ujung saraf sedangkan kolin diambil secara aktif ke dalam ujung saraf. Proses ambilan kolin ke dalam saraf ini tergantung Na ekstra sel dan dihambat oleh hemikolonium.^{2,4}

Kolinesterase. Asetilkolin sebagai transmittor harus tidak diaktifkan dalam

waktu cepat. Kecepatan inaktivasi tergantung dari macamnya sinaps (sambungan saraf-otot atau saraf-efektor) dan macam neuron. Pada sambungan saraf otot, ACh rusak secara kilat, dalam waktu kurang dari 1 milidetik.

Kolinesterase yang tersebar di berbagai jaringan dan cairan tubuh, menghidrolisis ACh menjadi kolin dan asam asetat. Kekuatan kolin sebagai transmittor hanya

1/100.000 kali Ach. Ada 2 macam kolinesterase, yaitu asetilkolinesterase (AChE) dan butirilkolinesterase (BuChE). Asetilkolinesterase (juga dikenal sebagai kolinesterase yang spesifik atau kolinesterase yang sejati) terutama terdapat di tempat transmisi kolinergik pada membran pra maupun pascasinaps, dan merupakan kolinesterase yang terutama memecah Ach. Butirilkolinesterase (pseudokolinesterase atau serum esterase) terutama memecah butirilkolin dan banyak terdapat dalam plasma dan hati ; fungsi fisiologinya belum diketahui. Enzim ini berperan dalam eliminasi suksinilkolin.^{2,4}

Transmisi kolinergik praktis dihentikan oleh enzim AChE sehingga penghambatan enzim ini akan menyebabkan aktifitas kolinergik yang berlebihan dan perangsangan reseptor kolinergik secara terus-menerus akibat penumpukan Ach yang tidak dihidrolisis. Kelompok zat yang menghambat AChE dikenal sebagai antikolinesterase (anti-AChE). Hampir semua efek farmakologi anti - AChE adalah akibat penghambatan enzim AChE, dan bukan BuChE. Dalam urutan kekuatan yang meningkat kita kenal fisostigmin, prostigmin, diisopropilfluorofosfat (DFB) dan berbagai insektisida organofosfat.

Penyimpanan dan Pelepasan Asetilkolin

Pada tahun 1950 Fall dan Kastz menemukan ACh dilepaskan dari ujung saraf somatik dalam satuan-satuan yang jumlahnya konstan (kuanta). Ach dalam jumlah tersebut hanya menimbulkan perubahan potensial kira-kira 0,5 mV. Potensial miniatur lempeng saraf (*miniatur end-plate potential*, mepp) yang tidak cukup untuk menimbulkan potensial aksi ini, ditingkatkan dengan pemberian neostigmin dan diblok oleh d-tubokurarin. Suatu potensial aksi yang mencapai ujung saraf akan menyebabkan pelepasan ACh secara eksplosif sebanyak 100 atau lebih

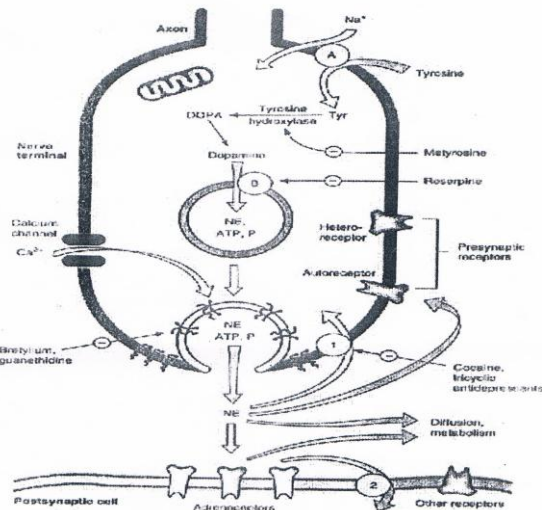
kuanta (atau vesikel). Urutan kejadiannya diduga sebagai berikut : depolarisasi ujung saraf diikuti influks ion Ca yang akan berikatan dengan gugus bermuatan negatif di membran aksoplasmik bagian dalam. Hal ini menyebabkan terjadinya fusi membran akson dengan membran vesikel, diikuti pelepasan Ach dari dalam vesikel (proses eksositosis). Pelepasan ini dihambat oleh ion Mg yang berlebihan.

Transmisi Adrenergik^{2,4}

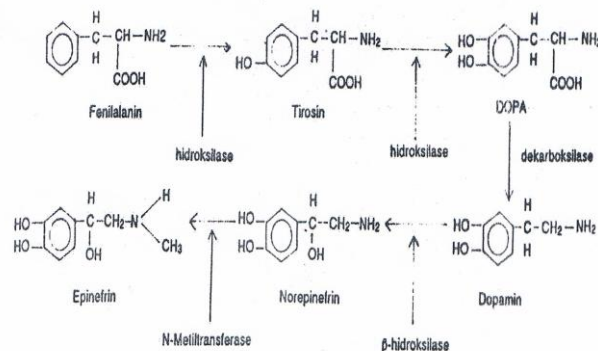
Sintesis katekolamin

Sintesis katekolamin terlihat dalam gambar 5. Proses sintesis ini terjadi di ujung saraf adrenergik. Enzim-enzim yang berperan disintesis dalam badan sel neuron adrenergik dan ditransport sepanjang akson ke ujung saraf. Hidroksilasi tirosin merupakan tahap penentu (*rate-limiting step*) dalam biosintesis katekolamin. Disamping itu, enzim tirosin hidroksilase ini dihambat oleh senyawa katekolamin (umpan balik negatif).

Epinefrin paling banyak ditemukan dalam kelenjar adrenal sedang NE disintesis dalam saraf pascaganglion simpatis. Tahap sintesis sampai terbentuk dopamin terjadi di sitoplasma. Dopamin ditransfer aktif ke dalam vesikel dan di situ diubah menjadi NE. Hanya di medulla adrenal terdapat enzim N-metiltransferase yang mengubah NE menjadi epinefrin di sitoplasma. Seluruh isi vesikel ini dilepaskan pada perangsangan saraf dengan proses eksositosis.



Gambar 4 Ilustrasi pembentukan Norepinefrin di ujung saraf adrenergik⁴



Cara Kerja Obat Otonom

Obat otonom mempengaruhi transmisi neurohumoral dengan cara menghambat atau mengintensifikannya. Terdapat beberapa kemungkinan pengaruh obat pada transmisi sistem kolinergik maupun adrenergik, yaitu :

1. Hambatan pada sintesis atau pelepasan transmittor
2. Menyebabkan pelepasan transmittor
3. Ikatan dengan reseptor
4. Hambatan destruksi transmittor

1. Hambatan Pada Sintesis Atau Pengelepasan Transmittor

Kolinergik. Hemikolinium menghambat ambilan kolin ke dalam ujung saraf dan dengan demikian mengurangi sintesis ACh. Toksin botulinum menghambat pelepasan ACh disemua saraf kolinergik sehingga dapat menyebabkan kematian.

Adrenergik. Metiltirosin memblokir sintesis NE dengan menghambat tirosinhidroksilase, enzim yang mengkatalisis tahap penentu

pada sintesis NE. Sebaliknya metildopa, penghambat dopa dekarboksilase, seperti dopa sendiri didekarboksilasi dan dihidroksilasi menjadi α -metil NE. Guanetidin dan bretilium juga mengganggu pelepasan dan penyimpanan NE.

2. Menyebabkan Pengelepasan Transmittor Kolinergik.

Racun laba-laba *black widow* menyebabkan pelepasan ACh (eksositososis) yang berlebihan, disusul dengan blokade pelepasan ini.

Adrenergik. Banyak obat dapat meningkatkan pelepasan NE. Tergantung kecepatan dan lamanya pelepasan, efek yang terlihat dapat berlawanan. Tiramin, efedrin, amfetamin dan obat sejenis menyebabkan pelepasan NE yang relatif cepat dan singkat sehingga menghasilkan efek hambatan transport aktif NE ke dalam vesikel, menyebabkan pelepasan NE secara lambat dari dalam vesikel ke aksoplasma sehingga NE dipecah oleh

MAO. Akibatnya terjadi blokade adrenergik akibat pengosongan depot NE diujung saraf.

3. Ikatan dengan Reseptor

Obat yang menduduki reseptor dan dapat menimbulkan efek yang mirip dengan efek transmittor disebut agonis. Obat yang hanya menduduki reseptor tanpa menimbulkan efek langsung, tetapi efek akibat hilangnya efek transmittor (karena tergesernya transmittor dari reseptor) disebut antagonis atau bloker.

4. Hambatan Destruksi Transmittor

Kolinergik. Antikolinesterase merupakan kelompok besar zat yang menghambat destruksi ACh karena menghambat AchE, dengan akibat perangsangan berlebihan di reseptor muskarinik oleh ACh dan terjadinya perangsangan disusul blokade di reseptor nikotinik.

Adrenergik. Ambilan kembali NE setelah pelepasannya di ujung saraf merupakan mekanisme utama penghentian adrenergik. Hambatan proses ini oleh kokain dan imipramin mendasari peningkatan respons terhadap perangsangan simpatis oleh obat tersebut. Penghambat COMT misalnya pirogalol hanya sedikit meningkatkan respons katekolamin, sedangkan penghambat MAO misalnya tranisipromin, hanya meningkatkan efek tiramin tetapi tidak meningkatkan efek katekolamin.

Kesimpulan

Susunan saraf motorik terdiri atas sistem otonom dan somatik. Sistem saraf otonom impulsnya diteruskan melalui sistem simpatis dan parasimpatis, yang biasanya bersifat antagonistik.

Secara umum dapat dikatakan bahwa sistem parasimpatis berperan dalam fungsi konservasi dan reservasi tubuh, sedangkan sistem simpatis berfungsi mempertahankan diri terhadap tantangan dari luar tubuh dengan reaksi berupa perlawanan atau pertahanan diri.

Saraf yang mensintesis dan melepaskan ACh disebut saraf kolinergik, yakni saraf praganglion simpatis dan parasimpatis, saraf pasca ganglion parasimpatis dan saraf

somatik yang mempersarafi otot rangka. Saraf yang mensintesis dan melepaskan NE disebut saraf adrenergik, yakni hampir semua saraf pasca ganglion simpatis.

Transmisi neurohumoral memegang peranan penting dalam meneruskan impuls saraf otonom, dimana masing-masing memiliki neurotransmitter yang berbeda untuk masing-masing saraf simpatis dan parasimpatis. Reaksi sel efektor dapat berupa perangsangan dan penghambatan tergantung jenis transmittor dan jenis reseptornya.

Obat otonom bekerja dengan menghambat sintesis atau pelepasan transmittor, ikatan dengan reseptor dan hambatan destruksi transmittor.

Daftar Pustaka

1. Parenteau AR, Maktabi MA, Basic Physiology and Pharmacology of the Autonomic Nervous System, In Principles and Practice of Anesthesiology, 2nd Edition, Craven L et al (ed), Mosby-Year book, mc : Philadelphia. 1998 : 721-52.
2. Darmansyah I, Arini setiawati, Sulistia gan, Susunan saraf Otonom dan transmisi Neurohumoral, Dalam : Farmakologi dan Terapi, FKUT : Jakarta. 1994 : 23-38.
3. Stoelting RK, Miller RD, Autonomic Nervous System, in Basic of Anesthesia, fourth edition, Churchill Livingstone : Pennsylvania. 2000 : 34-45.
4. Katzung BG, introduction to Autonomic Pharmacology, in Basic and Clinical Pharmacology, seventh edition, Katzung (ed), Appleton & Lange, Connecticut. 2002 : 73-89.
5. Moss J, Renz CL, The Autonomic Nervous System., In. Anesthesia, Miller et al (ed), fifth edition, Churchill Livingstone : Philadelphia. 2000 : 523-70.
6. Collin VJ, Autonomic Nervous System, in Physiology And Pharmacology of Anesthesia, William & Wilkins, Pennsylvania. 1996 : 281-301.
7. Hoffman BB, Taylor P, The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Theapeutics, Tenth edition, Hartman JG, et al. (ed), New York : McGraw-Hill. 2001 : 115-4.