

Pengaruh Obat Penghambat Reseptor Beta pada Penderita Asma Bronkial

Boedi Swidarmoko

Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Unit Paru RS. Persahabatan, Jakarta

PENDAHULUAN

Powell dan Slatter (1958) menemukan Dichlor Isoproterenol (DCI), yaitu suatu obat yang dapat menghambat reseptor adrenergik beta^(1,2). Sesudah DCI, bermacam-macam obat penghambat reseptor beta telah ditemukan dan dipakai secara luas untuk pengobatan hipertensi, angina pektoris, infark miokard dan aritmia. Masalahnya akan rumit bila penderita-penderita tersebut di atas juga menderita kelainan saluran napas seperti asma bronkial atau penyakit paru obstruktif menahun.

Sebagaimana telah diketahui, beberapa obat penghambat reseptor beta, di samping bekerja pada jantung, juga mempunyai efek menghambat reseptor beta-2 yang terdapat pada otot polos bronkus, sehingga terjadi bronkospasme; sebaliknya terdapat pula beberapa obat penghambat reseptor beta yang dapat diberikan pada penderita penyakit kelainan saluran napas tersebut di atas karena sedikit sekali memberikan efek bronkospasme. Oleh karena itu penggunaan obat penghambat reseptor beta pada penderita yang disertai kelainan paru/saluran napas seperti asma bronkial dan penyakit paru obstruktif menahun harus hati-hati dan selektif.

Pada tinjauan kepustakaan ini akan dibahas pengaruh obat-obat penghambat beta adrenergik terhadap reseptor beta-2 (di paru-paru/saluran napas) pada penderita asma bronkial.

ASMA BRONKIAL

Asma bronkial dapat didefinisikan sebagai penyakit saluran napas yang reaktif dan reversibel dengan karakteristik mengi yang episodik, dispnea atau batuk⁽³⁾. Definisi lain adalah penyakit dengan karakteristik sesak napas dalam berbagai derajat yang disebabkan oleh penyempitan luas saluran napas perifer paru, bervariasi dalam derajat keparahan dengan periode yang singkat membaik secara spontan maupun sebagai hasil terapi^(4,5).

Definisi yang sering dipakai saat ini yaitu: asma bronkial adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan reaksi (hiperaktivitas) trakea dan bronkus terhadap berbagai macam rangsangan dan bermanifestasi penyempitan bronkus yang luas dan menyeluruh dengan derajat berubah-ubah baik secara spontan maupun akibat pengobatan⁽⁶⁻⁸⁾.

Faktor-faktor yang dapat mencetuskan asma bronkial adalah antara lain^(3,9):

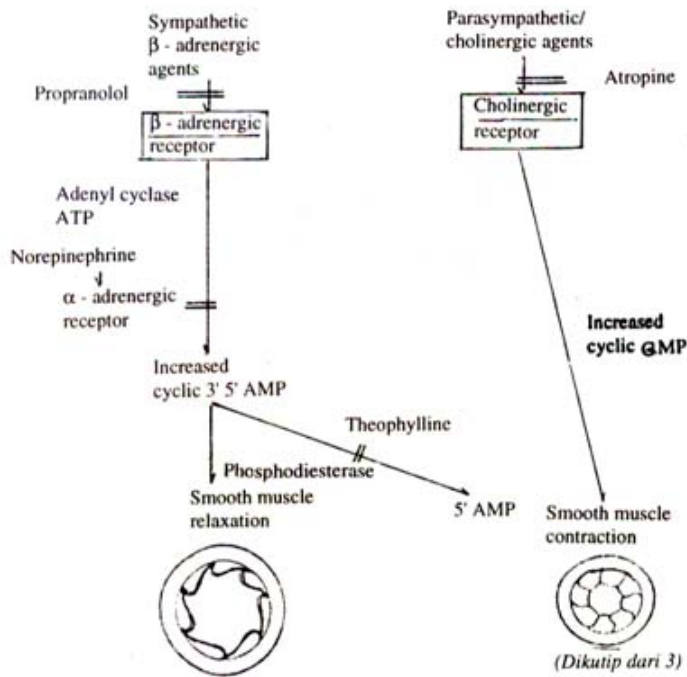
- Inhalasi antigen spesifik
- Lingkungan terpolusi
- Infeksi
- Cuaca ekstrim panas/dingin
- *Exercise*
- Stres fisik/psikis
- Obat-obatan antara lain aspirin, indomethacin, morfin, propranolol.

Dalam **gambar 1** terlihat bagaimana mekanisme bronkodilatasi-bronkokonstriksi serta peranan propranolol dalam mekanisme tersebut.

RESEPTOR ADRENERGIK (ADRENOSEPTOR)

Terdapat reseptor alfa dan beta yang dibedakan atas dasar responnya terhadap beberapa obat adrenergik, di samping adanya penghambat selektif untuk masing-masing reseptor^(10,11). Reseptor beta masih dibedakan lagi menjadi dua sub tipe yang disebut beta-1 dan beta-2 berdasarkan perbedaan respon berbagai stimulan dan penghambat reseptor beta terhadap reseptor beta yang terdapat di berbagai organ. Berdasarkan konsep ini, reseptor beta yang terdapat di jantung dan usus disebut **reseptor beta-1**, sedangkan di bronkus, pembuluh darah otak rangka dan uterus disebut **reseptor beta-2 (tabel 1)**^(10,11).

Gambar 1. Mekanisme Bronkodilatasi-Bronkokonstriksi



Saluran napas secara dominan dipersarafi para simpatis (vagus), ujung simpatisnya disebut reseptor iritan dan serabut motoriknya mempersarafi otot-otot bronkus⁽⁴⁾. Reseptor beta adrenergik dalam paru disebut sebagai beta-2 reseptor. Beta adrenergik stimulan (epinephrin/isoproterenol) adalah bronkodilator, sedangkan antagonisnya adalah *adrenergic blocking agent*, menyebabkan penyempitan saluran napas⁽⁴⁾. Telah didemonstrasikan, bahwa pada tingkat seluler stimulasi beta-1 (yang berada di jantung) akan mempunyai efek antara lain pada frekuensi jantung dan kekuatan kontraksi, sedangkan stimulasi beta-2 (yang berada di otot polos bronkus) akan berakibat terjadi bronkodilatasi⁽⁴⁾.

OBAT-OBAT PENGHAMBAT RESEPTOR BETA

Obat penghambat reseptor beta bersifat antagonis spesifik, dengan demikian setiap rangsang reseptor beta pada jantung akan dihambat oleh obat-obat pen ghambat reseptor beta tersebut tanpa memandang asal rangsang tersebut^(2,11).

Obat-obat penghambat reseptor beta mempunyai struktur kimia yang mirip dengan isoproterenol. Rantai samping dengan gugus amin sekunder yang bersubstitusi isopropil rupanya diperlukan untuk interaksi dengan adrenoceptor beta. Substitusi butil tersier pada gugus amin sekunder juga selektif untuk adrenoceptor beta, dan tahan terhadap pemecahan oleh enzim metabolisme. Substitusi pada cincin aromatik menentukan efek obat terutama perangsangan atau penghambatan, dan juga menentukan kardioselektivitasnya^(10,11).

Obat-obat penghambat reseptor beta menghambat secara kompetitif efek obat adrenergik, baik yang dilepaskan ujung sarafadrenergik maupun obat adrenergik yang beredar dalam

Tabel 1. Berbagai organ tubuh berikut reseptornya dan responnya terhadap perangsangan saraf adrenergik

Organ/Jaringan	Reseptor Adrenergik	Respons
Jantung		
Nodus S - A	β_1	Denyut jantung \uparrow
Atrium		
Sistem konduksi	β_1	Kecepatan konduksi \uparrow
Otot	β_1	Kontraktilitas \uparrow
Nodus A - V	β_1	Kecepatan konduksi \uparrow
Ventrikel		
Sistem konduksi	β_1	Kecepatan konduksi \uparrow
Otot	β_1	Kecepatan konduksi \uparrow
Kontraktilitas		\uparrow
Pembuluh darah		
Kulit dan mukosa	α	Konstriksi
Otot rangka	α	Konstriksi
Visera & ginjal	β_2	Dilatasi
Visera & ginjal	α	Konstriksi
Visera & ginjal	β_2	Dilatasi
Otak		
Koroner	α	Konstriksi (sedikit)
Koroner	α	Konstriksi (sedikit)
Koroner	β_2	Dilatasi
Koroner	β_2	Dilatasi
Bronkus	β_2	Bronkodilatasi
Lambung		
Motilitas dan tonus	β_1	\downarrow
Sfingter	α	Kontraksi
Usus		
Motilitas dan tonus	α	\downarrow
Motilitas dan tonus	β_1	\downarrow
Sfingter	α	Kontraksi
Kandung kemih		
Detrusor	β_2	Relaksasi
Trigon dan sfingter	α	Kontraksi
Uterus		
Uterus	α	Kontraksi (bila hamil)
Uterus	β_2	Relaksasi (bila tidak hamil)
Mata		
Otot radial iris	α	Kontraksi (midriasis)
Otot siliaris	β_2	Relaksasi untuk melihat jauh (sedikit)
Kulit		
Otot pilomotor	α	Kontraksi
Kelenjar keringat	α	Sekresi (keringat adrenergik)
Hati	β_2	Glikogenolisis \uparrow
Sel β pankreas	α	Sekresi insulin \downarrow (kuat)
Sel β pankreas	β_2	Sekresi insulin \uparrow (lemah)
Sel lemak	β_1	Lipolisis \uparrow

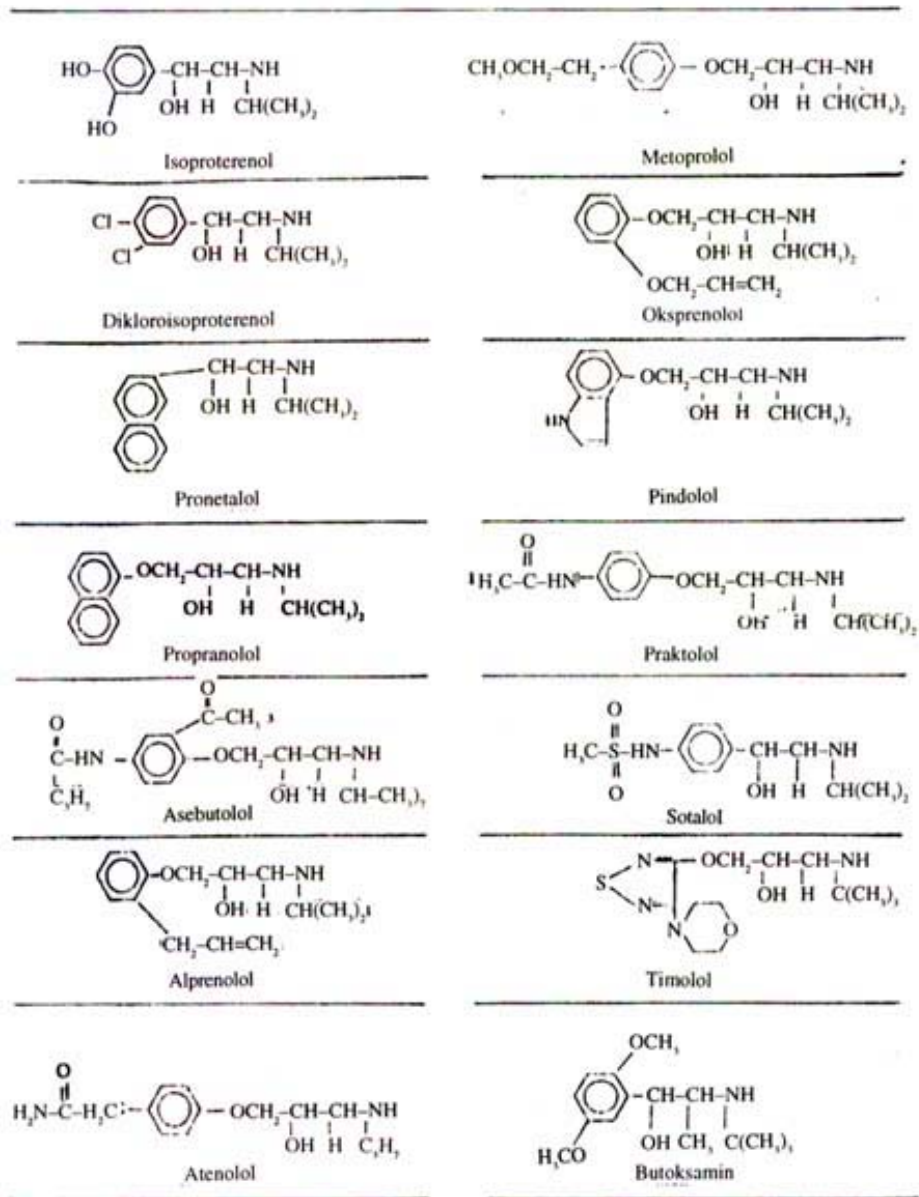
darah, pada adrenoceptor beta^(10,11). Obat ini tidak menghalangi pengeluaran/penglepasan katekolamin pada sisi reseptor beta atau dan medulla kelenjar adrenal. Kerja obat ini hanya mengurangi efek katekolamin dan bersifat reversibel^(1,2,10).

Sifat-sifat lain obat penghambat reseptor beta:

1) *Cardioselectivity*

Obat-obat penghambat reseptor beta tidak hanya berbeda dalam potensinya, tetapi juga mempunyai kerja yang selektif terhadap reseptor beta. Selain obat penghambat reseptor beta yang kardioselektif, yaitu obat-obat yang bekerja menghambat reseptor beta-1 (yang terdapat pada jantung), seperti aseptulol (Sectral®), atenolol (Tenormin®), metoprolol (Lopresor®), practolol (Eraldin®), terdapat pula yang bersifat nonkardioselektif, yaitu di samping dapat menghambat reseptor beta-1 juga

Gambar 2. Struktur kimia isoproterenol dan berbagai obat penghambat reseptor beta⁽¹⁰⁾



menghambat reseptor beta-2 (yang terdapat pada bronkus dan pembuluh darah); contohnya: oxprenolol (Trasicor®), pindolol (Visken®), propranolol (Inderal®), nadolol (Corgard®); sehingga bila obat-obat yang nonkardioselektif diberikan pada penderita yang disertai asma bronkial akan timbul bronkospasme^(1,2,12-14).

2) *Intrinsic Sympathomimetic Activity (ISA)*

Beberapa obat penghambat reseptor beta, di samping menghambat reseptor beta, juga bersifat merangsang reseptor beta, sifat ini disebut *intrinsic sympathomimetic activity* atau *partial agonist*.

Pengaruh obat penghambat reseptor beta dengan ISA pada

manusia tergantung dan besarnya ISA dan derajat tonus simpatikus; bila tonus simpatikus tidak ada terlihat pengaruh stimulasi, bila tonus simpatikus relatif rendah tidak akan terlihat efek sama sekali; tetapi bila tonus simpatikus meningkat akan terlihat efek hambatan.

Obat-obat penghambat reseptor beta yang mempunyai ISA adalah : asebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol, dan praktolol, sedangkan obat-obat penghambat reseptor beta tanpa ISA antara lain : atenolol, metoprolol, propranolol dan nadolol^(1,2,10,12-14).

3) *Membrane Stabilizing Activity (MSA)*

Beberapa obat penghambat reseptor beta mempunyai efek

langsung pada membran sel otot jantung dan saraf yang menyebabkan hambatan pemindahan natrium melalui membran sel. Sifat ini disebut sebagai *Membrane Stabilizing Activity* atau *Local Anaesthetic Effect* atau *Quinidine-like Effect*. Sifat MSA ini menyebabkan meningkatnya ambang rangsang, memperlambat *action potential* dan memperpanjang konduksi atrio-ventrikular, sedangkan *resting potential* dan repolarisasi tidak banyak dipengaruhi. Sifat MSA ini biasanya baru terlihat, bila obat diberikan dengan dosis yang lebih tinggi dan biasa.

Bila obat-obat dengan MSA ini diberikan dengan dosis yang berlebihan dapat menyebabkan depresi umum fungsi miokard dan dapat mengakibatkan kematian.

Obat penghambat beta dengan MSA antara lain: aseptolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol dan propranolol; sedangkan obat penghambat beta tanpa MSA antara lain: atenolol, practolol, sotalol, timolol dan nadolol^(1,2,10-15).

Tabel 2. Berbagai obat penghambat adrenoseptor beta dengan sifat-sifat farmakologiknya⁽¹⁰⁾

Obat	Perbandingan Potensi blokade adrenoseptor β (propranolol=1)	Kardioselektivitas	Aktivitas Simpatomimetik Intrinsik (ASI)	Aktivitas Stabilisasi Membran (ASM)
Aseptolol	0.3	+	+	+
Alprenolol	0.3	0	++	+
Atenolol	1.0	+	0	0
Metoprolol	1.0	+	0	\pm
Okspreno	0.5 – 1.0	0	++	+
Pindolol	6.0	0	+++	+
Praktolol	0.3	+	++	0
Propranolol	1.0	0	0	++
d-propranolol	0.1	0	0	++
Sotalol	0.3	0	0	0
Timolol	6.0	0	\pm	0

PENGARUH OBAT PENGHAMBAT BETA PADA RESEPTOR BETA PENDERITA YANG DISERTAI ASMA BRONKIAL

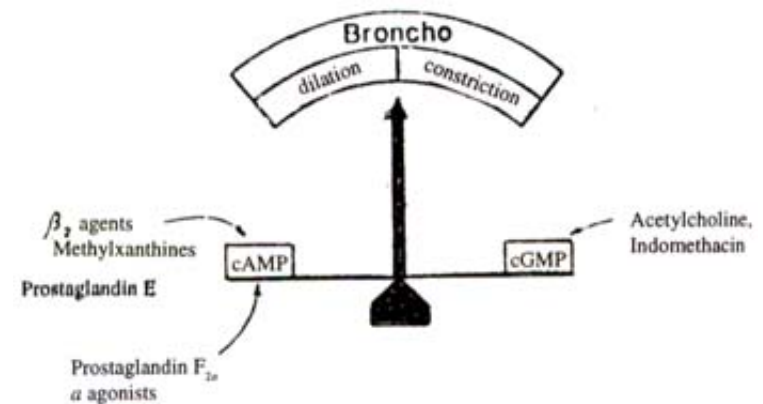
Penatalaksanaan hipertensi pada penderita asma bronkial (*hypertensive asthmatic*) menjadi lebih rumit, dalam hal ini perlu pencegahan dan terapi nonfarmaka semaksimal mungkin; bila tak berhasil, digunakan antihipertensi spesifik/kardioselektif disertai dengan obat anti asma secara minimal dan hati-hati. Perlakuan umum untuk penderita hipertensi juga diberlakukan pada penderita yang disertai asma bronkial, misalnya diit rendah garam, mempertahankan berat badan optimal, penanganan stres, uji latihan/olah raga dan istirahat yang cukup. Penderita asma bronkial tersebut haruslah berhenti merokok, menghindari polusi udara/paparan alergen spesifik, mencegah terjadinya infeksi saluran napas. Hal ini berlaku pada penderita hipertensi yang mempunyai predisposisi untuk terjadinya bronkospasme⁽¹⁶⁾.

Seperti telah diketahui, obat-obatan (termasuk obat-obat penghambat beta) dapat mencetuskan asma bronkial; mekanisme yang mendasari terjadinya hipereaktifitas saluran napas tersebut belumlah diketahui dengan jelas, namun diajukan teori sebagai berikut:

1) Melalui beta adrenergik reseptor.

Stimulasi beta adrenergik (misalnya oleh isoproterenol) menyebabkan bronkodilatasi, sebaliknya blokade beta adrenergik (oleh obat-obat penghambat beta seperti propranolol) mencetuskan bronkospasme akut pada individu dengan asma bronkial, atau meningkatkan respon bronkus terhadap obat-obat bronkokonstriktor seperti asetilkolin. Kontraksi otot polos bronkus bergantung pada keseimbangan antara *cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate* (cAMP) dan *cyclic 3', 5'-guanosine monophosphate* (cGMP)^(9,17-20). (Gambar 3).

Gambar 3. Keseimbangan cAMP - cGMP⁽⁹⁾



2) Melalui kontrol parasimpatis.

Rangsang pada ujung distal vagus menyebabkan bronkokonstriksi dan produksi mukus. Inhalasi histamin atau paparan gas iritan atau asap rokok mencetuskan terjadinya hiperpnea dan bronkokonstriksi melalui refleks vagal^(9,17-20). Penghambat beta (propranolol) tidak hanya meningkatkan resistensi saluran napas dalam keadaan istirahat, tetapi juga dapat meningkatkan labilitas total bronkus uji latihan (*exercise*) pada dewasa muda yang normal⁽¹⁷⁾. Sedangkan Pride⁽¹⁸⁾ menyebutkan bahwa stimulasi reseptor beta (beta adrenoseptor) dalam dinding bronkus mengakibatkan pengurangan tonus otot polos dan bronkodilatasi; hal ini akan dihambat oleh obat-obat penghambat beta. Sedangkan stimulasi alfa adrenosepton akan mengakibatkan bronkokonstriksi pada penderita asma bronkial⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Bronkospasme terjadi pada 2–10% penderita walaupun tanpa adanya riwayat asma bronkial atau bronkospasme.

Asma bronkial merupakan kontraindikasi penggunaan penghambat reseptor beta; dosis tunggal dapat menimbulkan serangan hebat. Obat-obat ini harus digunakan dengan sangat hati-hati pada penderita yang pernah menderita asma bronkial semasa anak atau pada penderita dengan bronkitis kronik tanpa bronkospasme yang jelas⁽¹⁰⁾. Penghambat adrenoseptor beta yang kardioselektif seperti praktolol memang kurang menimbulkan bronkospasme, tetapi tetap dapat menimbulkannya pada penderita yang peka^(10,16).

Walaupun ada obat penghambat beta kardioselektif yang relatif aman, tetapi tidak ada yang mutlak kardiospesifik. Karena

itu pemakaian obat ini pada penderita asma bronkial atau penyakit paru obstruktif menahun harus berhati-hati, karena obat ini masih dapat menimbulkan bronkospasme.

Sampai saat ini belum dapat diketahui dengan pasti obat penghambat reseptor beta yang dapat dipakai secara aman tanpa menimbulkan efek samping terutama pada pemakaian jangka panjang.

Tabel 3. Efek berbagai antihipertensi pada asma bronkial

Drug	Effect in Asthma	Interactions With Bronchodilators	
		Hypotensive Effect	Spasmolytic Effect
Beta-blockers	Hazardous	√	
Reserpine	May exacerbate		
Methyldopa	No significant effect		-- or
Clonidine	No effect	—	—
Guanethidine	May exacerbate		
Prazosin	No significant effect	—	—

Keterangan :

* I = Increased effect, √ = decreased effect, || = severe hypertension may result

KESIMPULAN

- 1) Obat-obat penghambat beta dipakai secara luas dalam pengobatan hipertensi, angina pektoris, infark miokard dan aritmia.
- 2) Beberapa faktor dapat mencetuskan asma bronkial antara lain propranolol melalui mekanisme mengurangi aktifitas cAMP dan atau pembentukannya dan ATP.
- 3) Ada dua reseptor adrenergik yaitu alfa dan beta, sedangkan reseptor adrenergik beta dibedakan lagi sebagai beta-1 (di jantung) dan beta-2 (di bronkus).
- 4) Terdapat beberapa sifat farmakologi dan obat penghambat beta, yang penting di antaranya adalah kardioselektivitas.
- 5) Penatalaksanaan hipertensi pada penderita yang disertai asma bronkial tidaklah sesederhana pada penderita tanpa asma bronkial. Walau ada obat penghambat beta yang kardiopesisifik, namun tidak ada yang mutlak bebas dan efek samping pada saluran napas yaitu antara lain bronkospasme. Oleh karena itu pemakaian obat penghambat beta pada penderita yang disertai dengan asma bronkial dan penyakit paru obstruktif menahun haruslah dengan hati-hati; bila mungkin sebaiknya dicari modalitas terapi farmaka lainnya.

KEPUSTAKAAN

1. Nickerson M. Drugs Inhibiting Adrenergic Nerves and Structures Innervated by Them. In: Goodman LS & Oilman A Ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics 4th Ed. The Mc Milan Co. 1970; 565-70.
2. Frishman W. Clinical pharmacology of the new beta adrenergic blocking drugs. Am Heart J, 1979; 97: 663-70.
3. Kiss GT. Diagnosis and Management of Pulmonary Disease in Primary Practice. California: Addison-Wesley Publ Co. 147-53.
4. Farzan S. A Concise Handbook of Pulmonary Diseases. Virginia: Reston Publ Co Inc. 1978; 101-12.
5. Peterson JW. Bronchodilators. In: Clark TJH, Godfrey S Eds. Asthma. London: Chapman and Hall, 1977; 251.
6. American Thoracic Society. Chronic Bronchitis, Asthma, and Pulmonary Emphysema. A Statement for the Committee on Diagnostic Standards for Non Tuberculous Respiratory Disease. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762-8.
7. Daniels RP. Padaophysiology of Asthma. In: Fishman AP (ed). Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw Hill. 1980; 567-76.
8. Tisi GM. Asthma. In: Tisi GM (ed). Pulmonary Physiology in Clinical Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins. 1980; 163-74.
9. Cherniack RM, Cherniack L. Respiration in Health and Disease. Third Ed. Tokyo: WB Saunders Co. 1983; 27 8-82.
10. Arini Setiawati. Adrenergik. Dalam: Sulistia Gan dkk (eds). Farmakologi dan Terapi. Edisi 2. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI. 1980; 3 1-70.
11. Ariens RJ, Simonis AM. Receptors and Receptor Mechanisms. In: Saxena PR and Forsyth RP (eds). Beta-adrenoceptor Blocking Agents. New York: American Elsevier Publ Camp Inc. 1976; 3-27.
12. Taylor SH. Beta Receptors and Beta-blockers. Austral Fam Physician 1975; 4: 9-13.
13. Shanks RG. The Properties of Beta-adrenoceptor Antagonist. In: Hofferand BI, Shanks RG, Brick I (eds). Ten Years of Propranolol. Postgrad Med J 1976; Supp (4); 52: 12-9.
14. Clark BJ. Pharmacology of Beta-adrenoceptor Blocking Agents. In: Saxena PR, Forsyth RP (eds). Beta-adrenoceptor Blocking Agents. New York: American Elsevier Publ Co Inc. 1976; 45-76.
15. Robinson C, Birkhead J, Crook B, Jennings K, Jewwitt D. Clinical Electrophysiological Effects of Atenolol - A New Cardioselective Beta-blocking Agent. Br HeartJ 1978; 40: 14-21.
16. Ziment I. Management of Hypertension in The Asthmatic Patient. Chest 1983; 83(2): 392-5.
17. Godfrey S. Exercise-induced Asthma. In: Clark TJH, Godfrey S (eds). Asthma. London: Chapman and Hall. 1977; 73.
18. Pride NB. Physiology. In: Clark TJH, Godfrey S (eds). Asthma. London: Chapman and Hall. 1977; 29.
19. Deal EC Jr. Airway Reactivity. In: Montenegro HD (ed). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. New York: Churchill Livingstone Inc. 1984; 49-63.
20. Reid L. Padaological Changes in Asthma. In: Clark TJH, Godfrey S (eds). Asthma. London: Chapman and Hall. 1977; 84.

One thorn of experience is worth a whole wilderness of warning