

# **NEUROFISIOLOGI**



**Oleh:**

**Ni Putu Winda Pradnyawati**

**dr. I Made Agus Kresna Sucandra, SpAn.KIC**

**BAGIAN ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF  
RSUP SANGLAH DENPASAR/ FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS UDAYANA**

**2017**

## DAFTAR ISI

<b>Halaman Judul .....</b>	<b>i</b>
<b>Kata Pengantar .....</b>	<b>ii</b>
<b>Daftar Isi .....</b>	<b>iii</b>
<b>Daftar Gambar .....</b>	<b>iv</b>
<b>Daftar Tabel.....</b>	<b>v</b>
<b>Neuron .....</b>	<b>1</b>
<b>Klasifikasi Serabut Saraf Aferen .....</b>	<b>3</b>
<b>Potensial Aksi .....</b>	<b>5</b>
Penyebaran Potensial Aksi .....	6
Potensial Aksi Abnormal .....	7
<b>Neurotransmitter Dan Reseptor.....</b>	<b>8</b>
G Protein-Coupled Receptors.....	12
Saluran Ion .....	16
Konsentrasi Reseptor.....	23
Penyakit-Penyakit Yang Berhubungan Dengan Reseptor.....	23
<b>Sinaps .....</b>	<b>24</b>
Struktur Sinaps .....	24
Modulasi Sinaps .....	25
Delay Sinaptik .....	25
Kelelahan Sinaps .....	26
Faktor yang Mempengaruhi Respon Neuronal .....	26
<b>Daftar Pustaka</b>	

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1</b>	Anatomi Neuron .....	2
<b>Gambar 2</b>	Sinaps.....	2
<b>Gambar 3</b>	Transmisi Impuls pada Serabut Saraf Bermielin .....	4
<b>Gambar 4</b>	(A) Elemen Potensial Aksi (B) Potensial Transmembran dan Durasi Potensial Aksi pada Berbagai Jaringan Tubuh .....	6
<b>Gambar 5</b>	Skema G Protein Coupled Receptor .....	11
<b>Gambar 6</b>	Ilustrasi Reseptor GABA (Ligand Gated Ion Channel).....	12
<b>Gambar 7</b>	<i>G Protein-Coupled Receptor</i> .....	13
<b>Gambar 8</b>	<i>G Protein-Gated Ion Channels</i> .....	22
<b>Gambar 9</b>	Struktur Sinaps.....	25

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1</b>	Klasifikasi Serabut Saraf Perifer .....	3
<b>Tabel 2</b>	Neurotransmitter.....	9

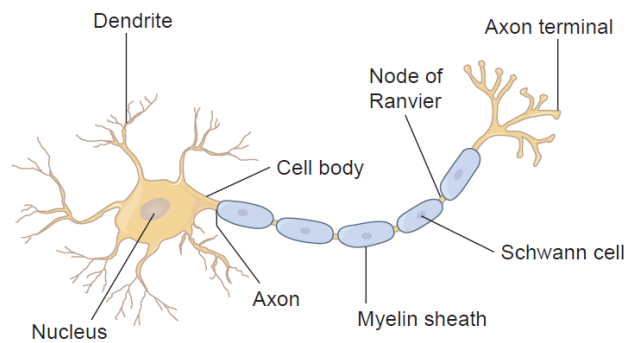
# NEUROFISIOLOGI

*Oleh: Pamela Flood ◦ Steven Shafer*

Suatu aspek yang mengesankan dari ilmu anestesi adalah kemampuan untuk menghilangkan kesadaran seseorang sehingga prosedur operasi dapat berlangsung serta mengembalikan kesadaran tersebut setelah prosedur operasi selesai. Saat ini pemahaman tentang kesadaran serta mekanisme biologis yang mendasarinya memang belum diketahui secara mendalam. Namun saat ini pemahaman mengenai neurofisiologi lebih digunakan untuk mempelajari tentang bagaimana mekanisme suatu obat anestesi bekerja dengan reseptornya pada sistem saraf sehingga dapat memberikan suatu efek anestesia dan analgesia.<sup>1</sup>

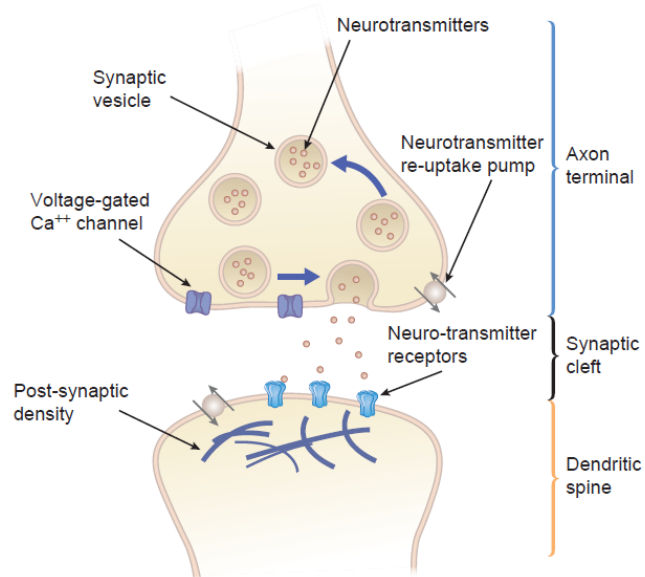
## NEURON

Neuron merupakan elemen dasar yang berkaitan dengan proses penyaluran sinyal di dalam tubuh. Suatu neuron terdiri atas badan sel atau disebut dengan *soma*, dendrit dan serabut saraf yang disebut dengan *akson*. Dendrit merupakan suatu struktur terspesialisasi yang merupakan bagian dari badan sel. Akson dari suatu neuron biasanya akan berakhir dan membentuk suatu sinaps dengan badan sel ataupun dendrit dari neuron lainnya. Akson terhubung dengan sel neuron lain pada terminal pre-sinaps. Terdapat celah sinaps yang memisahkan terminal pre-sinaps dengan badan sel atau dendrit dari neuron lainnya dalam kaskade pesinyalan impuls saraf. Transmisi impuls antara neuron satu dengan neuron lainnya pada sinaps dimediasi oleh pelepasan suatu mediator kimiawi yaitu suatu neurotransmiter seperti glutamat atau  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) yang dilepaskan dari terminal pre-sinaps. Membran pada neuron post-sinaps memiliki reseptor tempat terikatnya neurotransmiter yang dilepas dari terminal pre-sinaps, dimana selanjutnya impuls saraf selanjutnya akan diteruskan oleh neuron tersebut.



*Gambar 1. Anatomi Neuron*

Impuls saraf akan melewati membran sel saraf sebagai suatu potensial aksi. Proses ini difasilitasi oleh adanya reseptor yang terdapat pada membran sel saraf. Dengan demikian, jika aksoplasma (sitoplasma dari akson) dihilangkan maka hal ini tidak akan mengganggu proses konduksi impuls saraf. Serabut saraf mendapatkan sumber nutrisinya dari badan sel. Sehingga, jika serabut saraf ini dirusak maka serabut saraf di bagian perifer akan mengalami degenerasi yang dikenal dengan degenerasi Wallerian. Akson-akson pada saraf tepi atau saraf perifer memiliki kemampuan untuk regenerasi, begitu pula selubung mielinnya. Akan tetapi, kemampuan regenerasi ini tidak dimiliki oleh sel saraf di otak serta di medula spinalis. Saat ini, banyak studi sedang dilakukan untuk mempelajari tentang kondisi-kondisi yang dapat meningkatkan proses regenerasi saraf pusat khususnya pada kasus-kasus injuri saraf pusat.



*Gambar 2. Sinaps*

## KLASIFIKASI SERABUT SARAF AFEREN

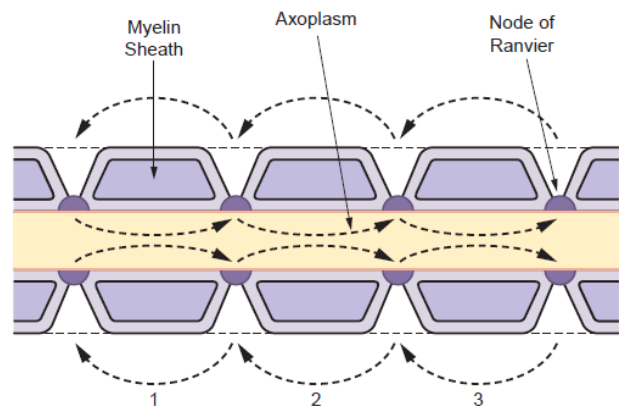
Serabut saraf aferen merupakan serabut saraf yang mentransmisikan impuls dari reseptor pada saraf tepi menuju ke saraf pusat. Sedangkan serabut saraf eferen merupakan serabut saraf yang mentransmisikan impuls dari saraf pusat menuju ke saraf tepi. Serabut saraf aferen diklasifikasikan menjadi serabut saraf tipe A, B dan C berdasarkan diameter dan kecepatan konduksi impuls sarafnya. Kecepatan konduksi suatu impuls akan meningkat dan berbanding lurus dengan peningkatan diameter saraf tersebut. Hal ini dikarenakan diameter serabut saraf yang besar akan menurunkan resistensi longitudinal yang diakibatkan karena adanya influks ion.<sup>2</sup> Serabut saraf dengan diameter terbesar dan kecepatan transmisi impuls tercepat diklasifikasikan ke dalam serabut saraf tipe A. Serabut saraf tipe A ini dibagi lagi menjadi serabut  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , dan  $\delta$ . Serabut saraf tipe A- $\alpha_1$  menginervasi serabut otot sedangkan serabut saraf tipe A- $\alpha_1b$  menginervasi tendon Golgi pada organ. Serabut saraf aferen tipe A- $\alpha$  memiliki peranan penting dalam pengaturan refleks serta tonus otot.

Semua jenis mekanoreseptor pada kulit seperti Korpus Meissner, reseptor rambut, Korpus Paccini) mentransmisikan impuls saraf melalui serabut saraf tipe A-  $\beta$ . Impuls yang berasal dari sentuhan serta nyeri cepat ditransmisikan oleh serabut saraf tipe A- $\delta$  yang bermielin. Serabut saraf ini memiliki serabut saraf bebas di akhirnya (*free nerve ending*). Serabut saraf tipe C mentransmisikan impuls berupa sensasi nyeri lambat, pruritus, dan suhu.

*Tabel 1. Klasifikasi Serabut Saraf Perifer*

Classification of Peripheral Nerve Fibers					
	Myelinated	Fiber Diameter (mm)	Conduction Velocity (m/s)	Function	Sensitivity to Local Anesthetic (Subarachnoid, Procaine, %)
A- $\alpha$	Yes	12–20	70–120	Innervation of skeletal muscles	1
A- $\beta$	Yes	5–12	30–70	Proprioception	1
A- $\gamma$	Yes	3–6	15–30	Touch	1
A- $\delta$	Yes	2–5	12–30	Pressure	0.5
B	Yes	3	3–15	Skeletal muscle tone	0.25
C	No	0.4–1.2	0.5–2.0	Fast pain	0.5
				Touch	
				Temperature	
				Preganglionic autonomic fibers	
				Slow pain	
				Touch	
				Temperature	
				Postganglionic sympathetic fibers	

Selubung mielin yang membungkus serabut saraf tipe A dan B berperan sebagai isolator yang dapat mencegah tersalurnya ion melewati membran sel saraf. Sedangkan serabut saraf tipe C merupakan serabut saraf yang tidak bermielin. Selubung mielin ini tidak melindungi serabut saraf secara keseluruhan. Akan tetapi terdapat area pada akson ( $\pm 1-2$  mm) yang tidak tertutupi oleh selubung mielin. Daerah ini dikenal dengan sebutan Nodus Ranvier<sup>3</sup> (Gambar 1). Pada nodus ranvier terjadi perpindahan ion-ion secara bebas antara cairan ekstraseluelr dengan serabut saraf. Potensial aksi pada serabut saraf bermielin akan ditransmisikan dari nodus ke nodus (seperti meloncat-loncat) sedangkan pada serabut saraf yang tidak memiliki selubung mielin, maka impuls saraf hanya akan ditransmisikam secara kontinyu. Keberadaan selubung mielin dan nodus ranvier menyebabkan jalannya transmisi impuls saraf mejadi lebih cepat karena transimisi impuls sarafnya meloncat dari nodus ke nodus atau yang lebih dikenal dengan istilah *Konduksi Saltatorik*..<sup>3</sup> Adanya konduksi saltatorik ini akan meningkatkan kecepatan transmisi impuls menjadi 10 kali lipat. Keberadaan nodus ranvier ini menyebabkan proses depolarisasi hanya terbatas pada membran sel yang berada dalam nodus ranvier. Hal ini memiliki keuntungan karena dengan sedikitnya area yang terdepolarisasi makam akan lebih sedikit pula transfer ion yang diperlukan untuk mempertahankan gradien konsentrasi ion dalam serabut saraf. Selain itu, semakin sedikit pula energi yang diperlukan untuk memeprtahankan gradien konsentrasi anantara natrium dan kalium yang dibutuhkan dalam proses transmisi impuls. Keberadaan stuktur ini dapat menghemat energi hingga 100 kali lipat.<sup>2</sup>



Gambar 3. Transmisi Impuls pada Serabut Saraf Bermielin



## **EVALUASI FUNGSI SARAF PERIFER**

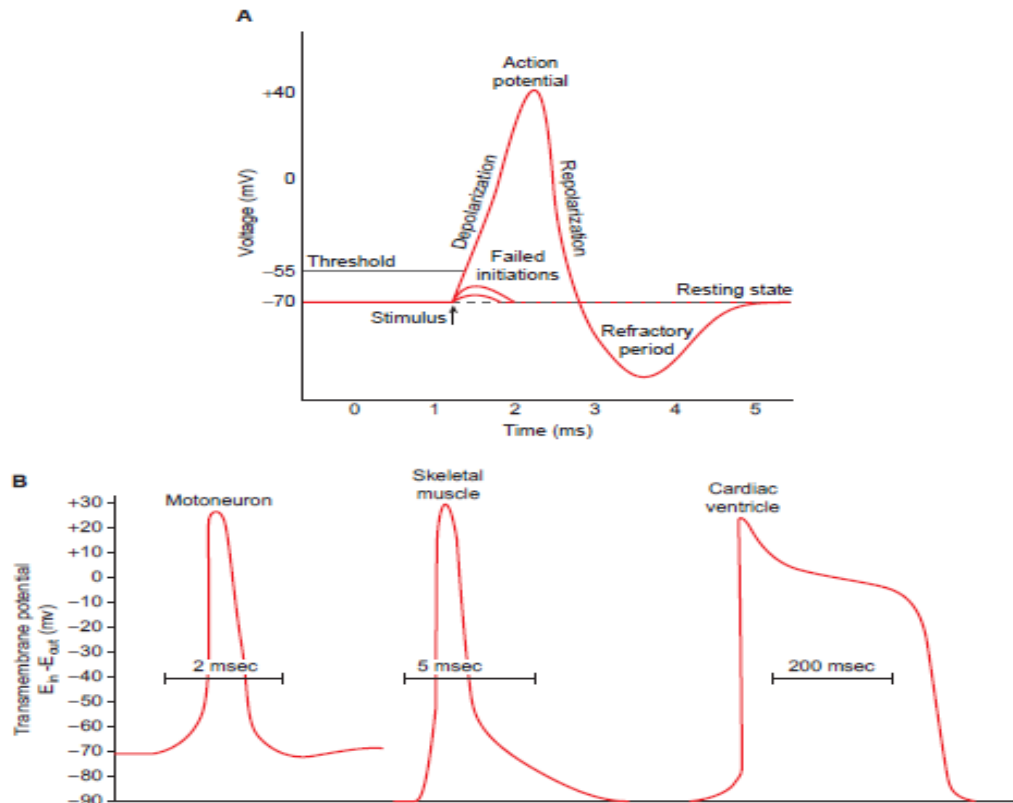
Saraf perifer dapat mengalami injuri akibat terjadinya iskemia pada vasa nervorum antar-neuron. Hal ini dapat terjadi karena adanya peregangan saraf secara berlebih atau akibat kompresi eksternal. Studi mengenai konduksi saraf sangat penting dalam melokalisasi dan menilai disfungsi pada saraf perifer. Demielinasi fokal pada serabut saraf dapat menyebabkan lambatnya konduksi saraf serta menurunnya amplitudo impuls saraf yang dikirimkan ke otot ataupun ke saraf sensoris lainnya. Adanya denervasi potensial aksi pada otot mengindikasikan bahwa terjadi kerusakan akson atau kerusakan pada kornu anterior medula spinalis. Perubahan pada unit motor potensial juga dapat terjadi akibat reinervasi otot skeletal oleh saraf yang selamat dari kerusakan. Tanda-tanda terjadinya denervasi saraf akan muncul 18-21 hari setelah saraf mengalami kerusakan. Tes elektromiografi sangat penting untuk mengevaluasi etiologi dari disfungsi saraf yang terjadi.<sup>4</sup>

## **POTENSIAL AKSI**

Potensial aksi sesungguhnya terjadi di seluruh membran sel, hal ini didasarkan oleh adanya perbedaan konsentrasi ion natrium dan kalium antara intra-seluler dan ekstra-seluler. Perbedaan gradien konsentrasi ion tersebut dipertahankan oleh adanya suatu enzim pada membran sel yang disebut dengan enzim Na-K ATPase atau dalam istilah lainnya disebut pompa Na-K. Pompa Na-K ini bekerja dengan cara mentransfer tiga ion Natrium keluar sel serta 2 ion Kalium ke dalam sel. Gradien konsentrasi ini menyebabkan adanya potensial positif di luar membran sel dan potensial negatif di dalam sel. Perbedaan potensial membran ini disebut sebagai *Resting Membrane Potential*. Sitoplasma sel memiliki potensial listrik sebesar -60 hingga -80 mV dibandingkan dengan cairan ekstraseluler.<sup>5</sup>

Ketika suatu saluran ion tertentu terbuka maka akan terjadi perpindahan ion menuruni gradien konsentrasinya. Potensial aksi merupakan suatu perubahan yang cepat pada membran sel saraf akibat terbukanya saluran ion Natrium dan terjadi influks Natrium menuruni gradien konsentrasinya. Akibatnya meningkatnya jumlah Natrium di dalam sel, sedangkan jumlah Kalium tetap maka terjadi perubahan potensial listrik membran dimana potensial listrik intraseluler

menjadi lebih positif dibandingkan ekstraseluler. Setelah terjadi depolarisasi maka *resting membrane potential* akan dikembalikan lagi melalui suatu proses yang disebut dengan repolarisasi. Pada proses ini saluran Natrium yang tadi terbuka akan menutup dan diikuti dengan terbukanya saluran Kalium. Kalium akan berpindah keluar sel menuruni gradien konsentrasinya dan mengembalikan potensial membran dalam sel menjadi negatif.



Gambar 4.

(A) Elemen Potensial Aksi (B) Potensial Transmembran dan Durasi Potensial Aksi pada Berbagai Jaringan Tubuh

### Penyebaran Potensial Aksi

Potensial Aksi menyebar di sepanjang serabut saraf dan hal ini merupakan dasar mekanisme transmisi sinyal pada sistem saraf. Potensial aksi menyebar disepanjang perjalanan serabut saraf melalui mekanisme depolarisasi sistem saraf. Depolarisasi di sepanjang serabut saraf inilah yang kita kenal dengan istilah impuls saraf. Biasanya keseluruhan potensial aksi akan berlangsung selama kurang dari 1 millisecond.<sup>5</sup>

Selama terjadinya potensial aksi, membran sel saraf berada dalam keadaan sulit untuk mengalami stimulasi lanjutan. Kondisi ini disebut sebagai suatu kondisi *absolute refractory period*. Kondisi ini terjadi karena keberadaan saluran ion Natrium yang berada dalam kondisi inaktif dalam jumlah yang besar selama periode tersebut. Namun pada akhir periode potensial aksi, stimulus yang lebih kuat dari normal dapat menimbulkan munculnya potensial aksi sekunder. Kondisi ini dinamakan sebagai *relative refractory period*. Kondisi ini menandakan bahwa perlunya untuk mengaktivasi beberapa saluran ion Natrium untuk memicu munculnya potensial aksi.

### **Potensial Aksi Abnormal**

Defisiensi kalsium pada cairan ekstraseluler (hipokalsemia) akan mencegah penutupan saluran ion natrium diantara potensial aksi. Kondisi ini akan menyebabkan masuknya natrium secara terus-menerus ke dalam sel sehingga sel mengalami depolarisasi yang berkepanjangan atau mengalami potensial aksi yang berulang. Suatu kondisi yang kita kenal dengan istilah tetani. Begitu pula sebaliknya, dimana tingginya kadar ion kalsium di dalam darah akan mengurangi permeabilitas membran sel terhadap natrium. Hal ini akan mengurangi eksitabilitas sel saraf untuk mengalami depolarisasi.<sup>6</sup>

Rendahnya konsentrasi ion kalium dalam cairan ekstraseluler akan meningkatkan potensial negatif membran di dalam sel saraf. Akibatnya akan terjadi hiperpolarisasi sel saraf dan penurunan eksitabilitas membran sel saraf karena sulit untuk mencapai nilai ambang untuk terjadi potensial aksi. Kelemahan otot skeletal yang terjadi setelah seseorang mengalami hipokalemia merupakan hasil dari terjadinya hiperpolarisasi dari membran sel otot skeleton tersebut. Obat anestesi lokal akan menurunkan permeabilitas membran sel saraf terhadap ion natrium, mencegah tercapainya nilai ambang untuk memunculkan suatu potensial aksi. Blokade saluran ion sodium pada jantung menggunakan obat anestesi lokal akan menimbulkan gangguan konduksi impuls dan menurunkan kontraktilitas otot jantung.<sup>7</sup>

## **NEUROTRANSMITER DAN RESEPTOR**

Neurotransmitter merupakan suatu mediator kimiawi yang dilepaskan ke dalam celah sinaps sebagai respon terhadap potensial aksi yang telah mencapai ujung saraf. Pelepasan neurotransmitter bergantung pada kekuatan impuls dan membutuhkan influks ion kalsium pada terminal pre-sinaps. Vesikel-vesikel pada sinaps yang berasal dari badan sel ataupun dendrit merupakan tempat sintesis serta penyimpanan neurotransmitter lebih lanjut. Vesikel tersebut dapat mengandung lebih dari satu jenis neurotransmitter. Neurotransmitter di dalamnya dapat bersifat eksitatorik ataupun inhibitorik, bergantung pada reseptor proteinnya. Reseptor post-sinaps tersebut dapat bersifat eksitatorik ataupun inhibitorik, dan hal ini menunjukkan bahwa pada neuron post-sinaps memang terdapat dua jenis reseptor yang berbeda fungsinya. Disamping itu, jenis neurotransmitter yang sama bahkan dapat bersifat eksitatorik di suatu tempat akan tetapi bersifat inhibitorik di tempat lain. Hal ini bergantung pada aktivitas *G-protein couple receptor* dimana reseptor ini dikaitkan dengan keberadaan suatu *G-protein* yang akan menentukan polaritas respon dari suatu impuls. Beberapa neurotransmitter juga dapat berfungsi sebagai neuromodulator serta sebagai agonis dimana neurotransmitter ini akan mempengaruhi sensitivitas suatu reseptor terhadap neurotransmitter lainnya. Sebagai suatu contoh: glycine merupakan suatu agonis pada reseptor *N-methyl-d-aspartate (NMDA)*.<sup>8</sup>

Suatu prosedur anestesi dengan menggunakan gas inhalasi bekerja secara luas dimana prosedur ini memiliki kemampuan untuk memodifikasi neurotransmitter baik itu neurotransmitter inhibitorik ataupun eksitatorik pada pre-sinaps serta post-sinaps di saraf pusat. Mekanisme pasti untuk menjelaskan bagaimana efek ini terjadi masih belum diketahui dengan jelas. Kemungkinan adalah metode anestesi ini bekerja dengan cara berinteraksi dengan banyak jenis neurotransmitter melalui mekanisme yang bervariasi pula. Secara umum, anestesi ini menghambat kerja reseptor eksitatorik yaitu reseptor NMDA dan reseptor *nicotinic acethylcoline* serta memfasilitasi kerja reseptor inhibitorik yaitu GABA dan glycine.<sup>9</sup>

Bagaimana hal ini bisa diketahui?, berdasarkan penjelasan dari Ted Eager, anestesi hirup ini akan menekan jaringan eksitatorik di semua tingkatan saraf

melalui interaksi dengan membran sel neuron. Hal ini menghasilkan penurunan pelepasan neurotransmitter dan penurunan transmisi impuls pada sinaps sehingga sehingga akan menurunkan respon eksitatorik post-sinaps pula.

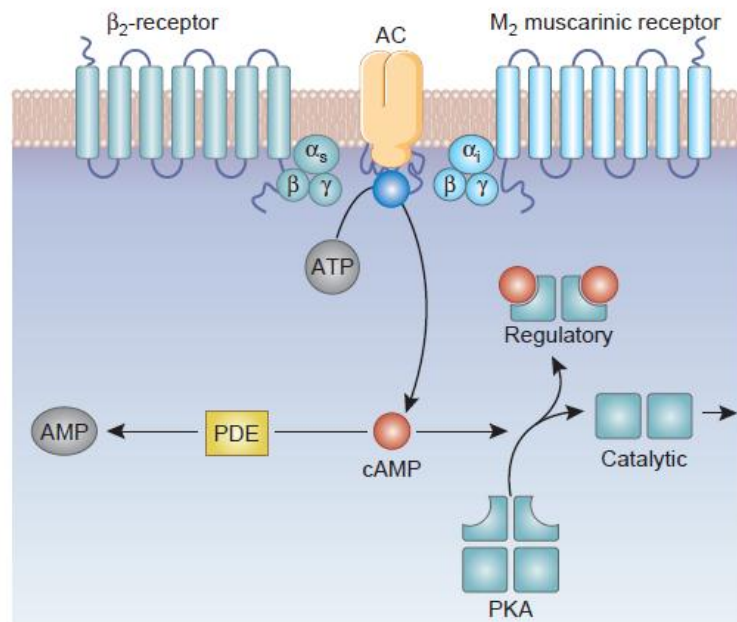
Daftar mediator kimia yang berfungsi sebagai neurotransmitter eksitatorik ataupun inhibitorik semakin hari semakin bertambah. Glutamat merupakan neurotransmitter eksitatorik utama pada sistem saraf pusat. Sedangkan GABA merupakan neurotransmitter inhibitorik utama pada sistem saraf pusat. Asetilkolin, dopamin, histamin, dan norepinefrine merupakan neurotransmitter yang beredar secara luas dan memiliki peranan penting dalam mekanisme tidur-bangun yang dimodifikasi dalam penggunaan anestesia general. Selain neurotransmitter, pada terminal pre-sinaps juga terdapat neuromodulator. Akan tetapi neuromodulator ini tidak ikut serta dalam menginduksi perubahan pada membran post-sinaps akibat adanya suatu impuls saraf. Fungsi neuromodulator tersebut hanya untuk memperkuat, memperpanjang, mengurangi ataupun memperpendek respon post-sinaps terhadap neurotransmitter tertentu.<sup>8</sup>

*Tabel 2. Neurotransmitter*

Chemicals that Act at Synapses as Neurotransmitters
Glutamate
Acetylcholine
Norepinephrine
Glycine
Endorphins
Serotonin
Histamine
Oxytocin
Cholecystokinin
Gastrin
$\gamma$ -Aminobutyric acid
Dopamine
Epinephrine
Substance P
Vasopressin
Prolactin
Vasoactive intestinal peptide
Glucagon

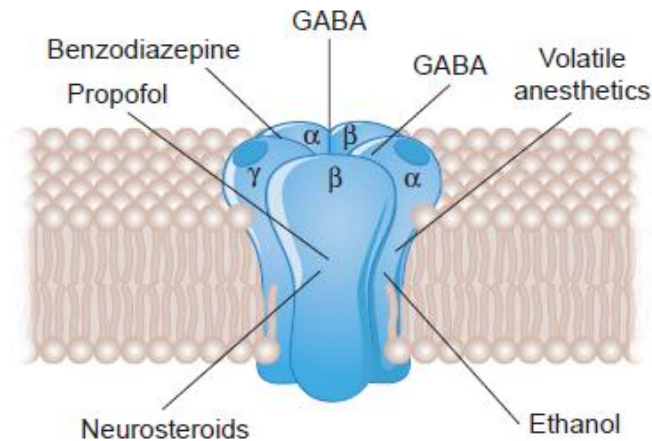
Reseptor terhadap suatu neurotransmitter pada sistem saraf diklasifikasikan berdasarkan letak reseptor tersebut pada sel. Reseptor yang terletak pada membran sel berperan sebagai transduser sinyal dimana ia bekerja dengan cara mengikat molekul pesinyalan ekstraseluler dan mengubah informasi tersebut menjadi suatu sinyal intraseluler yang akan mempengaruhi fungsi molekul targetnya di dalam sel. Sebagian besar molekul-molekul pensinyalan sel ini bersifat hidrofobik dan bereaksi dengan reseptor pada permukaan sel yang selanjutnya diubah menjadi molekul efektor baik secara langsung ataupun tidak langsung. Terdapat tiga kelas reseptor permukaan sel yang diklasifikasikan berdasarkan mekanisme transduksi sinyal yaitu: *guanine nucleotide-binding Protein (G protein) coupled receptors*, *ligand-gated ion channels*, dan *enzyme-linked transmembrane receptors*.<sup>8,9</sup>

***G-protein coupled receptors terdapat pada membran plasma.*** Reseptor ini bekerja dengan perantara protein G. Saat ligan berikatan dengan reseptor maka akan terjadi aktivasi dari protein G. Protein ini kemudian akan bekerja mengaktifasi ataupun menginhibisi suatu enzim, saluran ion atau target lainnya. Reseptor ini merupakan jenis reseptor permukaan sel yang terbanyak. Protein G memiliki beberapa sub-unit yaitu sub-unit  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ . Dari sub-unit tersebut akan terbentuk beberapa isoform dari protein G ini yang selanjutnya berfungsi sebagai menstimulasi ataupun menghambat fungsi beberapa enzim dan saluran ion tertentu. Sebagian besar hormon dan neurotransmitter berinteraksi dengan reseptor ini untuk membentuk suatu respon seluler. Respon seluler yang dihasilkan seringkali akan menyebabkan suatu perubahan pada potensial membran sel dan menimbulkan suatu eksitasi neuronal. Terdapat diversitas yang luas dari reseptor ini untuk ligan yang sama seperti halnya terdapat banyak reseptor yang berbeda terhadap katekolamin dan opioid.<sup>10,11,12</sup>



*Gambar 5.*  
*Skema G Protein Coupled Receptor*  
*Reseptor Adrenergik  $\beta_2$  (up-regulasi adenilat siklase) dan Reseptor Muskarinik*  
 *$M_2$  (down-regulasi adenilat siklase)*

***Ligand-gated ion channels*** merupakan suatu saluran atau saluran pada membran plasma yang merespon secara langsung terhadap ligan-ligan ekstraseluler tanpa melalui perantara protein G. Reseptor ini merupakan salah satu bagian dari tiga kelas saluran ion yang ada. Dimana saluran ion lainnya yaitu ***voltage-gated ion channel*** yang merespon terhadap perubahan potensial serta ***other-gated ion channel*** yang memiliki banyak mekanisme untuk teraktivasi. Transmisi impuls secara cepat melalui sinaps difasilitasi oleh ***voltage-gated ion channel*** yang selanjutnya akan meneruskan sinyal tersebut. Sedangkan Transmisi sinyal melewati sinaps difasilitasi oleh ***ligand-gated ion channel***.<sup>13</sup>



Gambar 6. Ilustrasi Reseptor GABA (Ligand Gated Ion Channel)

**Enzyme-linked transmembrane receptors** bukan merupakan reseptor yang berperan dalam proses pesinyalan sel saraf karena reseptor ini memiliki suatu efek yang lambat di dalam sel. Sebagian besar *enzyme-linked transmembrane receptors* merupakan *tyrosine-kinase* yang berfungsi dalam sebagai *second messenger* untuk proses fosforilasi intraseluler ketika suatu ligan telah berikatan dengan reseptor permukaan sel. Reseptor insulin, *atrial natriuretic peptide receptors*, dan reseptor untuk sebagian besar *growth factor* merupakan contoh dari *tyrosine kinase-linked transmembrane receptors*.<sup>14</sup>

Terdapat pula **reseptor intraseluler**. Contohnya yaitu reseptor steroid dan reseptor hormon tiroid yang bekerja pada nukleus dimana hormon ini meregulasi transkripsi gen tertentu. Suatu inhibitor fosfodiesterase seperti kafein, milrinon dan sildenafil bekerja pada sitosol dengan cara menghambat aktivitas fosfodiesterase, meningkatkan konsentrasi *cyclic adenosine monophosphate (cAMP)*. Reseptor ini juga tidak terlibat dalam pesinyalan saraf karena memberikan respon seluler yang cukup lambat.<sup>14</sup>

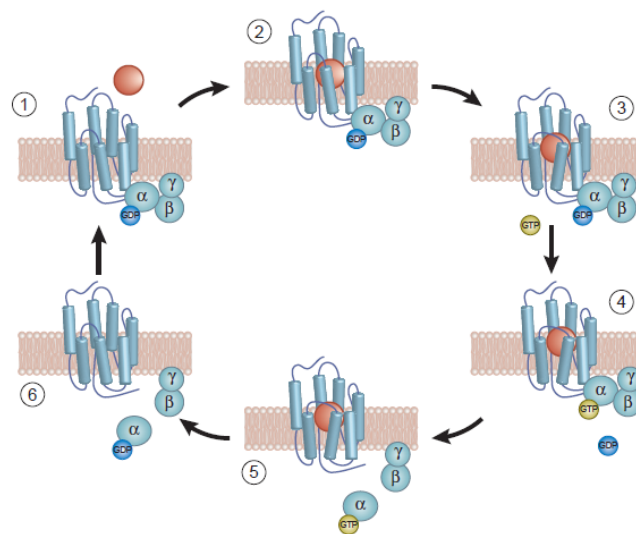
### **G Protein-Coupled Receptors**

*G protein-coupled receptors* terdiri atas tiga komponen yang terpisah yaitu: reseptor protein, tiga protein G ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) dan efektor. Area pengenalnya berada pada bagian luar membran sel dimana struktur ini berfungsi untuk memberikan akses terhadap ligan endogen yang bersifat hidrofilik serta akses



obat-obat ekstraseluler untuk masuk. Sedangkan area katalitik dari reseptor ini berada di bagian dalam membran sel. Terdapat hampir sekitar 16 protein  $G\alpha$ , 5 protein  $G\beta$  dan 11 protein  $G\gamma$  yang menjadikan reseptor ini dapat menimbulkan efek seluler yang bervariasi.<sup>15</sup>

*G protein-coupled receptors* terdiri atas sebuah protein yang tersusun atas 7 domain transmembran yang memutar. Terikatnya ligan ekstraseluler pada reseptor ini akan menyebabkan terjadinya perubahan pada struktur protein. Perubahan ini akan mengaktifasi protein  $G\alpha$  sehingga protein  $G\alpha$  mengarah ke bagian dalam dari reseptor tersebut. Proses aktivasi ini melibatkan pertukaran antara guanin difosfat (GDP) menjadi guanin trifosfat (GTP) yang terikat pada reseptor. Protein  $G\alpha$  yang teraktivasi akan dilepas ke sitoplasma dan berfungsi sebagai *second messenger* yang akan berinteraksi dengan protein lain di dalam sel. Ketika protein  $G\alpha$  ini menemukan targetnya, GTP akan dihidrolisis menjadi GDP dan energi yang dilepaskan dari proses hidrolisis tersebut akan digunakan sebagai sumber energi untuk menimbulkan suatu efek pada protein targetnya.<sup>11</sup>



Gambar 7. *G Protein-Coupled Receptor*

Protein  $G\alpha_s$  dan  $G\alpha_i$  berfungsi memodulasi adenilat siklase sedangkan protein  $G$  lainnya memodulasi protein-protein spesifik lain di dalam sel. Pada beberapa kasus, sinyal ditransmisikan melalui  $G\beta\gamma$  bukan  $G\alpha$ , seperti yang telah dijelaskan lebih lanjut mengenai mekanisme protein  $G$  meregulasi saluran ion kalium.<sup>11</sup>

Beberapa hormon dan obat seperti katekolamin, opioid, anti-kolinergik dan antihistamin bekerja pada sel melalui perantara *G protein-coupled receptors* ini. Berbeda dengan respon seluler yang dimediasi oleh saluran ion, respon seluler yang melibatkan *G protein-coupled receptors* ini menyalurkan sinyal dalam hitungan detik hingga menit. Beberapa saluran ion juga bekerja dengan melibatkan protein G ini. Hal tersebut akan dibahas lebih lanjut.<sup>15</sup>

### **Dopamin**

Dopamin merupakan 50% katekolamin yang berada pada sistem saraf pusat, dimana konsentrasi dopamin tertinggi berada pada basal ganglia. Dopamin dapat bersifat inhibitorik ataupun eksitatorik, bergantung pada reseptor dopaminergik yang teraktivasi. Dopamin penting dalam *reward system* di otak. Dopamin juga berperan penting dalam mekanisme adiksi serta toleransi terhadap obat-obat anestesi dan obat-obat analgesik.<sup>15</sup>

### **Norepinefrin**

Norepinefrin terdapat dalam jumlah yang besar pada *Ascending Reticular Activating System* (ARAS) serta pada hipotalamus. Neurotransmitter ini berperan penting dalam mekanisme tidur-bangun serta mekanisme analgesia. Neuron yang merespon terhadap norepinefrin akan mengirimkan sinyal eksitatorik (melalui  $\alpha_1$ ) dan sinyal inhibitorik (melalui  $\alpha_2$ ). Sinyal ini akan disebarkan pada otak terutama pada korteks otak. Mekanisme sedasi oleh dexmedetomidin dimediasi oleh aktivasi reseptor adrenergik  $\alpha_2$  pada lokus seruleus dan menghambat nukleus ventro lateral preoptik (VLPO) dari hipotalamus yang merupakan faktor endogen dalam regulasi mekanisme tidur-bangun. Jaras-jaras noradrenergik desenden yang mengarah ke bagian dorsal medula spinalis berperan penting dalam menghambat transmisi sinyal nyeri. Jalur inilah yang dimodifikasi pada teknik anestesi post-operatif dengan clonidine epidural serta pada intrapartum analgesia.<sup>16</sup>

## **Substansia P**

Substansia P merupakan neurotransmitter eksitatorik yang dilepaskan oleh bagian terminal serabut saraf pembawa rangsang nyeri yang memiliki ber-sinaps di substansia gelatinosa pada medula spinalis. Substansia P ini berfungsi mengaktivasi *neurokinin-1 G protein coupled receptor*.<sup>16</sup>

## **Endorfin**

Endorfin merupakan opioid endogen yang disekresikan oleh bagian terminal dari serabut saraf pada hipofisis, talamus, hipotalamus, batang otak dan medula spinalis. Endorfin berkerja pada reseptor  $\mu$  opioid. Reseptor ini merupakan reseptor yang sama tempat obat opioid berikatan ketika opioid diadministrasikan ke dalam tubuh. Endorfin disekresikan setelah berolahraga dan saat seseorang mengalami nyeri ataupun cemas. Endorfin akan memfasilitasi pelepasan dopamin dan mengaktivasi jalur inhibitorik untuk nyeri.<sup>16</sup>

## **Serotonin**

Serotonin (5-HT) terdapat dalam konsentrasi yang tinggi di otak. Serotonin bekerja pada *ligand-gated ion channels* dan *G protein-coupled receptor*. Reseptor serotonin berlokasi pada *chemoreceptor trigger zone* (suatu area pada medula oblongata yang menerima impuls yang berasal dari obat-obatan di dalam darah serta berhubungan dengan pusat muntah di otak). Reseptor serotonin ini dapat dihambat oleh obat-obatan seperti ondansetron, granisetron dan obat-obat antiemetik lainnya.<sup>16</sup>

## **Histamin**

Histamin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi pada hipotalamus dan ARAS. Neuron yang mengandung histamin terdapat pada nukleus *tuberomammillary* di hipotalamus diaman nukleus ini akan teraktivasi selama fase bangun. Obat-obat antihistamin yang dapat menimbulkan efek sedasi bekerja pada area ini dengan cara melewati sawar darah otak dan menghambat kerja *H<sub>1</sub> G protein-coupled receptors*.<sup>16</sup>

## **Saluran Ion**

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa *resting membrane potential* suatu sel berkisar antara -60 mV hingga -80 mV, dimana bagian dalam sel memiliki potensial yang lebih negatif dibandingkan potensial pada cairan ekstraseluler. Membran sel yang terdiri atas bilayer fosfolipid bersifat tidak permeabel terhadap ion, sehingga agar ion-ion tersebut dapat bergerak masuk ataupun keluar sel diperlukan suatu saluran ion yang spesifik. Jika pergerakan suatu ion menyebabkan bagian dalam sel menjadi semakin negatif dibandingkan bagian luar sel dimana sel dikatakan mengalami hiperpolarisasi, hal ini akan menyebabkan sulitnya suatu potensial aksi untuk terbentuk. Jika pergerakan ion menyebabkan bagian dalam kurang negatif dibandingkan bagian luar sel maka kondisi ini disebut sebagai suatu depolarisasi dan hal ini akan memudahkan terbentuknya suatu potensial aksi.<sup>17</sup>

Ketika suatu saluran ion terbuka, ion-ion akan cenderung berpindah mengikuti gradien konsentrasinya. Konsentrasi ion natrium, kalsium dan klorida lebih tinggi di ekstraseluler dibandingkan dengan intraseluler. Akibatnya ion-ion tersebut akan berpindah ke dalam sel saat saluran ion spesifik terhadap ion tersebut terbuka. Sementara itu, konsentrasi ion kalium lebih tinggi di intraseluler dibandingkan ekstraseluler sehingga ketika saluran ion kalium terbuka maka ion ini akan cenderung berpindah keluar sel. Perpindahan kalium ke dalam sel dapat terjadi sebagai suatu pengecualian sebagai respon terhadap perbedaan potensial listrik.<sup>17</sup>

Ketika natrium masuk ke dalam sel, natrium akan menyebabkan bagian dalam sel menjadi kurang negatif. Pada kondisi ini saluran natrium menyebabkan sel mengalami depolarisasi. Ketika kalium berpindah keluar sel, perpindahan ini akan menyebabkan bagian dalam sel semakin negatif. Akibatnya saluran kalium ini menyebabkan sel mengalami hiperpolarisasi. Saluran ion natrium terbuka, menyebabkan bagian dalam sel kurang negatif sehingga suatu potensial aksi dapat dimulai. Selanjutnya saluran ion kalium akan terbuka untuk mengembalikan potensial negatif di dalam sel sehingga potensial aksi yang tadi sudah terbentuk akan terhenti.<sup>17</sup>

Ketika ion klorida berpindah ke dalam sel, bagian dalam sel akan menjadi semakin negatif (terjadi hiperpolarisasi). Karena akan sulit untuk memulai suatu potensial aksi pada sel yang mengalami hiperpolarisasi, maka saluran ion klorida ini bersifat inhibitorik sampai setelah kelahiran. Ketika ion kalsium berpindah masuk ke dalam sel, bagian dalam sel akan menjadi kurang negatif dibandingkan dengan bagian luar sel dan sel disebut mengalami depolarisasi. Pada sel yang mengalami depolarisasi, suatu potensial aksi akan lebih mudah terbentuk. Sehingga saluran ion kalsium bersifat eksitatorik. Kalsium juga dapat berperan sebagai *second messenger* di intraseluler.<sup>17</sup>

Ketika membran sel mengalami depolarisasi (dimana bagian luar sel menjadi lebih negatif dibandingkan bagian dalam sel), atau jika suatu ligan tertentu berikatan dengan reseptor di sel maka saluran ion akan mengalami perubahan konformasi dimana saluran ion ini akan terbuka dan ion spesifik terhadap saluran ini akan melewatinya. Sekitar  $10^4 - 10^5$  ion bergerak melewati satu saluran ion per millisecond dan ribuan saluran ion dapat terbuka selama terjadinya suatu potensial aksi.<sup>17</sup>

### ***Ligand-Gated Ion Channels***

Merupakan kompleks sub-unit protein yang bekerja sebagai portal untuk pertukaran ion-ion. Saluran ion ini berperan dalam transmisi sinyal secara cepat pada sinaps diantara dua sel yang tereksitasi. Terikatnya *signaling molecule* pada reseptor ini akan menyebabkan terjadinya perubahan konformasi pada saluran ion, dimana saluran ion akan terbuka ataupun tertutup dan perubahan ini akan mempengaruhi permeabilitas membran sel serta potensial membran. *Ligand-Gated Ion Channels* teraktivasi oleh suatu ligan tertentu sesuai nama saluran ini. Contohnya: reseptor asetilkolin nikotinik (nAChRs), reseptor serotonin (5-HT<sub>3</sub>), reseptor GABA dan reseptor glisin. Bahkan saluran ini juga dapat diberikan nama berdasarkan agonis ligan dari saluran ion ini. Sebagai contoh: reseptor NMDA dan reseptor AMPA dapat terbuka jika berikatan dengan NMDA dan AMPA namun ligan sesungguhnya dari reseptor tersebut adalah glutamat.<sup>17</sup>

### Excitatory Ligand Gated Ion Channels

Saluran ini menyebabkan bagian dalam sel menjadi kurang negatif sehingga memicu perpindahan kation untuk masuk ke dalam sel.

#### Asetilkolin

Asetilkolin merupakan suatu neurotransmitter eksitatorik yang mengaktivasi reseptor muskarinik dan nikotinik pada sistem saraf pusat. Reseptor asetilkolin nikotinik merupakan suatu saluran kation non-spesifik, dimana saluran ion ini memungkinkan natrium, terkadang kalsium untuk berpindah masuk ke dalam sel, serta kalium untuk keluar sel. Karena perpindahan natrium-kalium terjadi akibat adanya suatu gradien konsentrasi serta gradien potensial listrik, maka saluran ion ini akan menghasilkan suatu potensial positif di dalam sel sehingga saluran ini menyebabkan terjadinya depolarisasi sel. Reseptor asetilkolin nikotinik di otak terdapat paling banyak pada area pre-sinaps dimana reseptor ini berfungsi berfungsi sebagai modulator utama untuk memicu pelepasan neurotransmitter-neurotransmitter lainnya. Neuron pelepas asetilkolin memegang peranan penting dalam jalur pengaturan proses tidur-bangun dimana asetilkolin disini menyebabkan seseorang terbangun. Meskipun sebagian besar obat-obat anestesi volatil merupakan inhibitor yang kuat pada reseptor asetilkolin nikotinik ini,<sup>17</sup> inhibisi nikotinik secara langsung bukanlah merupakan penyebab adanya efek hipnotik dari penggunaan obat anestesi volatil ini. Obat-obat anestesi volatil bekerja sebagai antagonis reseptor asetilkolin nikotinik.<sup>18,19</sup> Injeksi nikotin pada talamus bagian sentral-medial akan dapat membalikkan efek hipnotis dari sevofluran. Akan tetapi pada kasus ini, nikotin bekerja sebagai suatu stimulus untuk membangunkan seseorang. Pemberian suatu antagonis mekamilamin nikotinik spektrum luas secara mikroinfus tidak akan menambah efek hipnotik dari sevofluran.<sup>20</sup>

Efek eksitatorik pada sistem saraf pusat dimediasi oleh saluran ion nikotinik. Hal ini berlawanan dengan efek inhibitorik yang dimediasi oleh reseptor asetilkolin muskarinik pada sistem saraf parasimpatis.

Reseptor asetilkolin muskarinik juga berperan dalam aktivasi kontraksi otot. Obat pelemas otot yang bersifat non-depolarisasi bekerja dengan cara

menghambat tempat pengikatan asetilkolin. Karena saluran ion ini menyebabkan depolarisasi dan bersifat eksitatorik.

## Glutamat

Glutamat merupakan neurotransmitter (berupa asam amino) bersifat eksitatorik dengan jumlah yang besar pada sistem saraf pusat. Reseptor glutamat merupakan suatu saluran kation yang bersifat non-selektif. Saluran ini memfasilitasi ion natrium dan kalsium untuk masuk ke dalam sel serta ion kalium untuk keluar sel. Saluran ion ini juga bersifat eksitatorik karena menyebabkan potensial listrik dalam sel menjadi kurang negatif. Reseptor glutamat ini tersebar secara luas pada sistem saraf pusat. Glutamat memegang peranan penting dalam proses belajar, memori, transduksi nyeri, dan proses patologis seperti injuri neuron eksitotoksik yang terjadi setelah adanya suatu trauma atau iskemia pada sistem saraf pusat.

Glutamat disintesis melalui proses deaminasi glutamin melalui siklus asam trikarboksil. Glutamat kemudian dilepas ke celah sinaps sebagai suatu respon terhadap adanya proses depolarisasi pada terminal pre-sinaps. Pelepasan glutamat dari terminal pre-sinaps merupakan suatu proses yang memerlukan adanya suatu ion kalsium yang diregulasi oleh berbagai macam saluran ion kalsium. Seperti pada sistem neurotransmitter pada umumnya, mekanisme kerja glutamat pada celah sinaps akan diterminasi oleh adanya proses re-uptake glutamat yang bergantung pada ion natrium.

Terdapat dua jenis reseptor glutamat yaitu reseptor inotropik dan reseptor metabotropik. Reseptor inotropik glutamat (NMDA, AMPA dan reseptor kainat) termasuk ke dalam *ligand-gated ion channel*. Reseptor glutamat yang merespon terhadap NMDA dikaitkan dengan mekanisme terjadinya nyeri neuropati dan toleransi terhadap opioid dimana reseptor ini dapat dihambat oleh ketamin. Reseptor NMDA memiliki permeabilitas yang tinggi terhadap kalsium. Reseptor glutamat yang merespon terhadap AMPA dan kainat merupakan reseptor yang terlibat dalam transmisi sinaps secara cepat dan plastisitas sinaps.<sup>8</sup>

Reseptor metabotropik glutamat merupakan reseptor transmembran yang dihubungkan dengan G protein untuk memodulasi kerja *second messenger* intraseluler seperti inositol fosfat dan nukleotida siklik.

## Serotonin

Reseptor serotonin (5-HT) merupakan reseptor yang juga bersifat eksitatorik. Reseptor ini meruoakan saluran yang memungkinkan ion natrium, kalium serta kalsium untuk lewat sama seperti yang telah dijelaskan pada reseptor asetilkolin nikotinik di atas.

### *Inhibitory Ligand Gated Ion Channels*

*Inhibitory ligand-gated ion channels* menyebabkan bagian dalam sel menjadi lebih negatif karena saluran ion ini memungkinkan ion klorida untuk masuk ke dalam sel. Selain itu, saluran ion kalium juga memfasilitasi keluarnya ion kalium dari sel sehingga saluran ini juga bersifat inhibitorik.

## GABA

GABA merupakan neurotransmitter inhibitorik terbesar di otak. Ketika dua molekul GABA berikatan dengan reseptor GABA, saluran ion klorida yang berada di tengah-tengah reseptor ini akan terbuka sehingga ion klorida akan masuk ke dalam sel melalui saluran ion tersebut menuruni gradien konsentrasinya.<sup>11</sup> Ion klorida yang bermuatan negatif akan menyebabkan terjadinya suatu hiperpolarisasi di dalam sel, hal ini menyebabkan reseptor GABA berfungsi sebagai reseptor inhibitorik segera setelah kelahiran. Diestimasikan bahwa sepertiga sinaps yang berada di otak merupakan sinaps GABA. Saluran ion klorida ini dibentuk oleh sub-unit  $\alpha$  dan  $\beta$  tanpa atau dengan sub-unit  $\gamma$  dan  $\delta$ .

Pada neuron-neuron otak yang sedang berkembang memiliki konsentrasi ion klorida yang tinggi pada intraseluler. Akibatnya, terbukanya saluran ion klorida ini menginisiasi keluarnya ion klorida dari dalam sel. Selanjutnya ketika otak sudah pada tahap perkembangan lanjut, terdapat kotransport antara ion kalium dan ion klorida. Transporter ini akan menurunkan konsentrasi ion klorida intrasel melalui pertukaran ion klorida dengan ion kalium dari luar sel. Hal ini menyebabkan terjadinya perbedaan gradien konsentrasi dimana klorida akan banyak terdapat di cairan ekstrasel sehingga ion ini akan cenderung berpindah ke dalam sel. Perubahan konsentrasi ion klorida ini menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi sehingga reseptor ini dikatakan sebagai reseptor inhibitorik.<sup>21</sup>



Reseptor GABA merupakan target kerja dari obat-obatan anestesi seperti propofol, etomidat, dan thiopental. Di mana dalam konsentrasi yang tinggi, obat-obatan ini akan membuka saluran ion klorida ini. Sedangkan dalam konsentrasi rendah obat-obatan ini akan meningkatkan sensitivitas reseptor terhadap GABA eksogen. Obat-obatan benzodiazepin juga bekerja melalui reseptor GABA dengan cara meningkatkan sensitivitas reseptor terhadap GABA eksogen. Terdapat semakin banyak bukti bahwa reseptor GABA ekstrasinaptik memegang peranan penting dalam terjadinya perubahan-perubahan perilaku akibat penggunaan obat-obat anestesi volatil.

### Glisin

Glisin merupakan neurotransmitter inhibitorik yang terdapat pada medula spinalis. Glisin bekerja melalui reseptor glisin untuk meningkatkan perpindahan ion klorida masuk ke dalam sel dan menyebabkan hiperpolarisasi. Reseptor glisin juga terdapat di otak. Saluran ion ini berperan dalam berbagai proses neurologis dan dapat dipengaruhi oleh berbagai macam obat-obat anestesi. Akan tetapi reseptor ini tidak dikaitkan dengan perubahan-perubahan perilaku yang disebabkan oleh penggunaan obat anestesi.<sup>22,23</sup>

### ***Voltage-Gated Ion Channels***

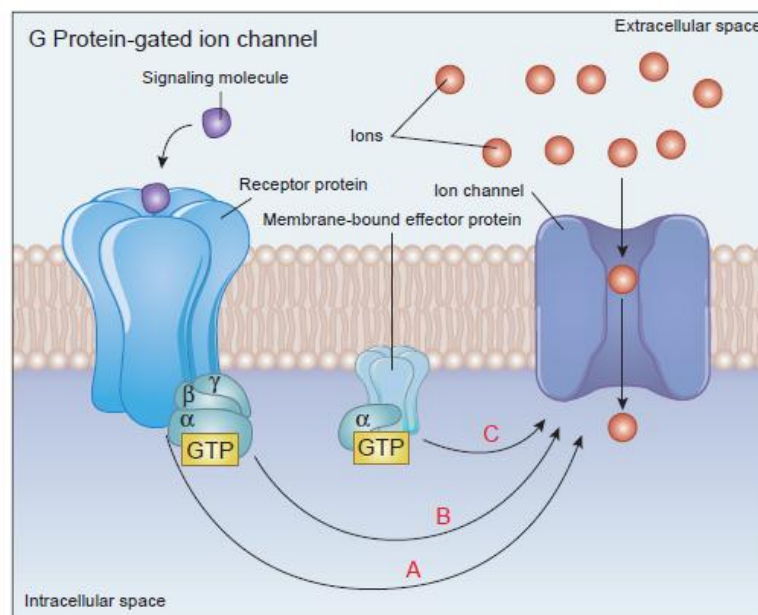
*Voltage-gated ion channels* merupakan suatu kompleks sub-unit protein yang bekerja sebagai suatu portal sensitif terhadap perubahan potensial membran. Reseptor ini sensitif terhadap perubahan potensial listrik karena saluran ion ini terbuka dan tertutup akibat adanya perubahan voltase listrik melewati membran sel. Sebagai contoh, saluran ion natrium akan terbuka sebagai respon terhadap terjadinya depolarisasi dan meneruskan potensial aksi pada membran sel saraf. Saluran ion ini terdapat pada neuron, otot skeletal, dan sel-sel endokrin. Saluran ion ini dinamakan berdasarkan ion-ion yang melewati saluran tersebut (contoh: saluran natrium, saluran kalium, saluran klorida dan saluran kalsium).

*Voltage-gated ion channels* merupakan saluran ion yang cukup menarik dalam ilmu anestesi karena saluran ini merupakan target kerja obat anestesi lokal. Obat anestesi lokal akan menghambat konduksi sel saraf melalui hambatan terhadap pergerakan natrium di dalam saluran ini.

Saluran ion kalium manusia yang berhubungan dengan gen *ether-a-go-go* (*hERG*) merupakan saluran ion yang termasuk ke dalam *voltage-gated ion channels*. Saluran ion ini sensitif terhadap beberapa obat-obatan dan berperan penting dalam terjadinya kematian secara tiba-tiba akibat obat-obatan yang menyebabkan pasien mengalami *torsades de point*. Obat-obatan yang menghambat saluran ion ini seperti droperidol sudah dinyatakan sebagai obat terlarang oleh *Food and Drug Administration (FDA)*.

### ***G Protein-Gated Ion Channels***

Beberapa saluran ion bekerja melalui perantara protein G. Saluran ion kalium yang diperantarai oleh G protein merupakan suatu saluran ion yang banyak dipelajari. Saluran ion jenis ini pertama kali diidentifikasi dari jantung dimana saluran ion ini diregulasi oleh reseptor M<sub>2</sub> asetilkolin muskarinik yang diperantarai oleh protein G. Saluran ion ini merupakan saluran yang memfasilitasi perpindahan ion kalium yang tidak biasa yaitu kalium masuk ke dalam sel mengikuti gradien potensialnya dibandingkan perpindahan kalium ke luar sel mengikuti gradien konsentrasinya.<sup>24,26</sup>



*Gambar 8. G Protein-Gated Ion Channels*

### ***Other-Gated Ion Channels***

*Other-gated ion channels* merupakan saluran ion yang kerjanya dipengaruhi oleh ion-ion lain (hidrogen, kalsium), *second messenger* (cAMP, cGMP) dan karena terjadi kerusakan jaringan (akibat asam, peregangan, suhu dan sitokin tertentu).

### **Konsentrasi Reseptor**

Konsentrasi reseptor pada membran sel dapat selalu berubah-ubah. Tingginya konsentrasi suatu ligan pada sirkulasi seringkali menyebabkan menurunnya densitas suatu reseptor target dari ligan tersebut pada membran sel. Contohnya, tingginya konsentrasi norepinefrin di sirkulasi pada pasien pheokromositoma menyebabkan terjadinya suatu *down* regulasi dari reseptor  $\beta$ -adrenergik. Desensitisasi reseptor merupakan suatu proses fisiologis meskipun stimulus tetap ada. Obat-obat yang bersifat antagonis terhadap suatu reseptor seringkali meningkatkan densitas reseptor pada membran sel (up-regulasi). Penghentian obat-obat antagonis reseptor secara tiba-tiba dapat menghasilkan suatu respon yang berlebihan terhadap agonis endogen dari reseptor tersebut. Ini meruoakan suatu alasan mengapa sebagian besar obat-obat kardiovaskular harus tetap dilanjutkan selama periode post-operatif.<sup>12</sup>

### **Penyakit-Penyakit yang Berhubungan dengan Reseptor**

Beberapa penyakit dikaitkan dengan adanya disfungsi pada reseptor. Contohnya: kegagalan fungsi hormon paratiroid serta arginin vasopresin untuk meningkatkan cAMP pada organ target bermanifestasi sebagai pseudohipoparatiroidisme dan diabetes insipidus nefrogenik. *Grave's disease* dan myastenia gravis terjadi akibat adanya suatu antibodi yang menyerang *thyroid-stimulating hormone* (TSH) dan menyerang reseptor asetilkolin nikotinik.

## SINAPS

### Struktur Sinaps

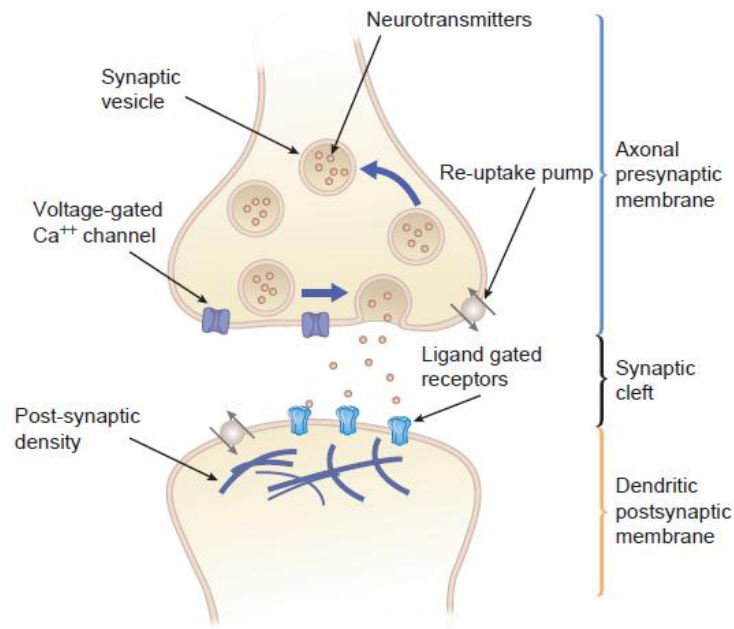
Sinaps berfungsi sebagai suatu dioda yang mentransmisikan potensial aksi dari membran pre-sinaps menuju ke membran post-sinaps melewati suatu celah sinaps. Membran pre-sinaps mengandung vesikel-vesikel yang berisi neurotransmitter serta memiliki mekanisme pompa *re-uptake* untuk mengembalikan neurotransmitter ke dalam aksoplasma pre-sinaps. Membran pre-sinaps juga mengandung *voltage-gated ion channels*. Transmisi sinyal pada sinaps dimulai ketika potensial aksi mencapai *voltage-gated ion channels* ini.

Depolarisasi menimbulkan masuknya ion kalsium melewati saluran ionnya. Ion kalsium ini akan berikatan dengan suatu protein khusus yang disebut *release apparatus* pada akson dan vesikel di membran pre-sinaps. Kalsium akan memicu terjadinya fusi vesikel ke dalam membran dan pelepasan neurotransmitter pada celah sinaps melalui proses eksositosis. Kalsium yang terdapat pada cairan ekstraseluler merupakan suatu syarat penting dalam proses pelepasan neurotransmitter sebagai respon adanya suatu potensial aksi. Efek kerja kalsium dapat dihambat oleh magnesium.

Neurotransmitter pada celah sinaps akan berikatan dengan reseptor yang ada pada membran post-sinaps. Area pengikatan ini merupakan bagian eferen dari suatu potensial aksi yang selanjutnya akan diteruskan ke sel neuron lainnya. Pada membran post-sinaps terdapat berbagai jenis reseptor dan protein struktural yang berperan dalam mempertahankan homeostasis sinaps.

Terdapat beberapa mikrokonsep mengenai bagaimana suatu sinaps tersebut. Pertama, sinaps dikatakan terdiri atas dua struktur yang saling berhubungan membentuk sinaps. Seringkali, neuron pre-sinaps berupa pelebaran dari akson akibat adanya suatu vesikel-vesikel yang mengandung neurotransmitter pada struktur ini. Kedua, sinaps biasanya terlihat sebagai suatu celah yang melebar. Akan tetapi, sinaps biasanya cukup sempit, berukuran tidak lebih dari 20 nm. Ketika vesikel melepaskan isinya ke dalam celah sinaps, konsentrasi neurotransmitter akan meningkat cukup tinggi pada waktu yang singkat. Terakhir, baik dendrit ataupun akson memiliki penjalaran yang meluas. Penjalaran-

penjalaran ini dapat berhubungan dengan milyaran sel-sel otak membentuk suatu sirkuit yang sangat kompleks.



Gambar 9. Struktur Sinaps

### **Modulasi Sinaps**

*Resting transmembrane potential* dari suatu neuron pada sistem saraf pusat berkisar antara -70 mV, serta kurang dari -90 mV pada saraf perifer dan otot skeletal. Potensial ini penting dalam mengatur responsifitas dari suatu neuron dan dipengaruhi oleh reseptor-reseptor pompa Na-K ekstrasinaps. Inhibisi serta eksitasi dari potensial post-sinaps dimodulasi oleh sinyal-sinyal tertentu yang akan menentukan apakah akan terjadi depolarisasi ataupun tidak terhadap adanya suatu stimulus.

### **Delay Sinaptik**

*Delay* pada sinaps terjadi selama 0,3 – 0,5 millisecond. Hal ini diperlukan untuk menyediakan waktu transmisi impuls menuju ke neuron post-sinaps. Waktu *delay* ini merupakan waktu yang digunakan untuk pelepasan neurotransmitter, waktu untuk neurotransmitter tersebut berdifusi pada reseptor post-sinaps serta waktu untuk mengubah permeabilitas membran post-sinaps sebagai respon terhadap ion tertentu.<sup>27</sup>

### **Kelelahan Sinaps**

Kelelahan sinaps merupakan penurunan impuls listrik pada membran post-sinaps ketika suatu sinaps terus-menerus mengalami stimulasi. Contohnya: kelelahan sinaps berupa penurunan eksitabilitas otak terjadi setelah seseorang mengalami kejang. Hal ini merupakan suatu mekanisme protektif untuk melindungi neuron dari stimulasi yang terus-menerus. Mekanisme terjadinya kelelahan sinaps ini kemungkinan karena habisnya neurotransmitter yang disimpan pada vesikel pre-sinaps.

### **Fasilitasi Post-Tetanik**

Fasilitasi post-tetanik merupakan suatu peningkatan respon neuron post-sinaps terhadap stimulus. Hal ini terjadi akibat adanya suatu periode istirahat setelah suatu neuron mengalami stimulasi dan eksitasi yang berkelanjutan. Fenomena ini dihasilkan akibat peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler yang akan memicu pelepasan neurotransmitter. Fasilitasi post-tetanik ini merupakan mekanisme adanya suatu memori jangka pendek.

### **Faktor yang Mempengaruhi Respon Neuronal**

Neuron sangat sensitif terhadap perubahan pH dari cairan interstisial di sekitarnya. Contohnya, kondisi alkalosis akan meningkatkan eksitabilitas suatu neuron. Hiperventilasi dapat memicu terjadinya kejang pada seorang individu yang suseptibel. Sebaliknya, asidosis dapat menurunkan eksitabilitas suatu neuron. Dimana penurunan pH arteri hingga 7,0 berpotensi untuk menimbulkan koma. Hipoksia dapat menyebabkan berhentinya kerja neuron secara total dalam waktu 3-5 menit. Hal ini tercermin dari terjadinya penurunan kesadaran secara tiba-tiba setelah adanya penurunan aliran darah ke otak.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science*. 2008;322:876–880.
2. Hartline DK, Colman DR. Rapid conduction and the evolution of giant axons and myelinated fibers. *Curr Biol*. 2007;17:R29–R35.
3. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000.
4. Perreault L, Drolet P, Farny J. Ulnar nerve palsy at the elbow after general anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1992;39:499–503.
5. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, et al. *Physiology*. 5th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2004.
6. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels-basic science and clinical disease. *N Engl J Med*. 1997;336:1575–1586.
7. Zecharia AY, Nelson LE, Gent TC, et al. The involvement of hypothalamic sleep pathways in general anesthesia: testing the hypothesis using the GABAA receptor beta3N265M knock-in mouse. *J Neurosci*. 2009;29:2177–2187.
8. Hudspith MJ. Glutamate: a role in normal brain function, anaesthesia, analgesia and CNS injury. *Br J Anaesth*. 1997;78:731–747.
9. Sonner JM. A hypothesis on the origin and evolution of the response to inhaled anesthetics. *Anesth Analg*. 2008;107:849–854.
10. Gelman AC. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem*. 1987;56:615–649.
11. Maze M. Transmembrane signaling and the Holy Grail of anesthesia. *Anesthesiology*. 1990;72:959–961.
12. Schwinn DA. Adrenoceptors as models for G protein-coupled receptors: structure, function, and regulation. *Br J Anaesth*. 1993;71:77–85.
13. Doyle GA, Sheng XR, Lin SS, et al. Identification of five mouse muopioid receptor (MOR) gene (Oprm1) splice variants containing a newly identified alternatively spliced exon. *Gene*. 2007;395:98–107.
14. Ward CW, Lawrence MC. Ligand-induced activation of the insulin receptor: a multi-step process involving structural changes in both the ligand and the receptor. *Bioessays*. 2009;31:422–434.

15. Bourne HR. How receptors talk to trimeric G proteins. *Curr Opin Cell Biol.* 1997;9:134–142.
16. Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003;98:428–436.
17. Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. alpha 4 beta 2 Neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are potently inhibited by both isoflurane and propofol: alpha 7 Type nAChRs are unaffected. *Anesthesiology.* 1997;86:859–865.
18. Violet JM, Downie DL, Nakisa RC, et al. Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics. *Anesthesiology.* 1997;86:866–874.
19. Evers AS, Steinbach JH. Supersensitive sites in the central nervous system. Anesthetics block brain nicotinic receptors. *Anesthesiology.* 1997;86:760–762.
20. Alkire MT, McReynolds JR, Hahn EL, et al. Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. *Anesthesiology.* 2007;107:264–272.
21. Rivera C, Voipio J, Payne JA, et al. The K1/C12 co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature.* 1999;397:251–255.
22. Ovassapian A, Joshi CW, Brunner EA. Visual disturbances: an unusual symptom of transurethral prostatic resection reaction. *Anesthesiology.* 1982;57:332–334.
23. Wang JML, Creel DJ, Wong KC. Transurethral resection of the prostate: serum glycine levels and ocular evoked potentials. *Anesthesiology.* 1989;70:36–41.
24. Yamada M, Inanobe A, Kurachi Y. G protein regulation of potassium ion channels. *Pharmacol Rev.* 1998;50:723–760.
25. Pfaffinger PJ, Martin JM, Hunter DD, et al. GTP-binding proteins couple cardiac muscarinic receptors to a K channel. *Nature.* 1985;317:536–538.
26. Kubo Y, Adelman JP, Clapham DE, et al. International Union of Pharmacology. LIV. Nomenclature and molecular relationships of inwardly rectifying potassium channels. *Pharmacol Rev.* 2005;57:509–526.
27. Brooks CM, Eccles JC. Electrical investigation of the monosynaptic pathway through the spinal cord. *J Neurophysiol.* 1947;10:251–273.