

BERKALA ILMU KEDOKTERAN

(Journal of the Medical Sciences)

ISSN 0126 — 1312 CODEN: BIKEDW

Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Jilid XX

Juni 1988

Nomor 2

Peran Adrenoseptor β -Prasinaptik dalam Patofisiologi Hipertensi

Oleh: Ngatidjan

Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Ngatijan — *The role of presynaptic β -adrenoceptor in the pathophysiology of hypertension*

The pathophysiological concept of hypertension is still in debate since many factors are involved in the development of the disease. Stress plays a role in the pathophysiology of hypertension through its effect on adrenaline secretion and sympathetic tone.

In the development of adrenoceptor concept some studies showed that presynaptic β -adrenoceptors are of β_2 subtype. Since the evidence for noradrenaline activating presynaptic β -adrenoceptors is mostly negative, the question arises whether presynaptic β -adrenoceptors have a physiological activator. Many studies showed that adrenaline is suggested to be the putative activator through its role as cotransmitter.

Since there was correlation between stress, and the increase in the concentration of plasma adrenaline and blood pressure, it is suggested that presynaptic β -adrenoceptor has an important role in the development of hypertension.

Key Words: adrenaline — cotransmitter — hypertension — presynaptic β -adrenoceptors — sympathetic transmission

TEORI ADRENOSEPTOR

Konsep tentang adrenoseptor yang dipelopori oleh Ahlquist pada tahun 1948 merupakan tonggak sejarah perkembangan teori reseptor yang diterapkan pada saraf simpatis (Ahlquist, 1948). Teori reseptor sendiri, pertama kali dikemukakan oleh Langley pada tahun 1905. Ia berpendapat bahwa efek nikotin dan kurare yang berlawanan pada otot lurik terjadi sebagai akibat aksi obat-obat tersebut pada suatu *receptive substance* yang terdapat pada otot lurik



(Langley, 1905). Dalam hal saraf simpatis Cannon dan Rosenblueth mengajukan teori bahwa efek pacuan saraf simpatis yang dapat bermanifestasi sebagai eksitasi organ tertentu atau inhibisi organ tertentu lain terjadi karena *neurotransmitter* saraf simpatis yang ia sebut *sympathin* bergabung dengan *substance E (excitatory)* atau *I (inhibitory)* pada sel efektor, sehingga menjelma menjadi *sympathin E* atau *I*. *Sympathin E* atau *I* ini beredar ke seluruh tubuh untuk menimbulkan efek (Cannon & Rosenblueth, 1937). Teori tersebut dibantah oleh para ahli lain yang menyatakan bahwa sebagai *neurotransmitter* saraf simpatis ialah noradrenalin dan senyawa tersebut tidak mengalami modifikasi apapun sesudah bereaksi dengan sel efektor (Dale, 1938; von Euler, 1946; Finkleman, 1930; Mirkin & Bonnycastle, 1954).

Berdasarkan besarnya potensi relatif antara adrenalin, noradrenalin dan isoprenalin pada organ tertentu, Ahlquist mengajukan teori bahwa efek beberapa simpatomimetika tersebut pada organ tertentu, melibatkan 2 macam reseptor adrenergik atau *adrenoseptor*. *Adrenoseptor alfa (α)* bertanggung jawab atas fungsi-fungsi eksitatif (vasokonstriksi, kontraksi uterus dan otot dilator pupillae) dan suatu fungsi inhibisi, yaitu relaksasi usus. *Adrenoseptor beta (β)* bertanggung jawab atas fungsi-fungsi inhibisi (vasodilatasi, relaksasi uterus dan otot bronkus) dan suatu fungsi eksitasi, yaitu stimulasi jantung (Ahlquist, 1948). Klasifikasi adrenoseptor tersebut merupakan suatu langkah penting dalam usaha menerangkan fenomena fisiologis dan farmakologis, apalagi setelah Lands dan kawan-kawan mengusulkan subklasifikasi adrenoseptor- β menjadi β_1 dan β_2 . Mereka mengajukan hal itu berdasarkan atas penemuan mereka bahwa isoprenalin dan simpatomimetika lain mempunyai efek yang berlainan pada jantung, tekanan darah, jaringan lemak, bronkus dan usus halus (Lands *et al.*, 1967a; 1967b).

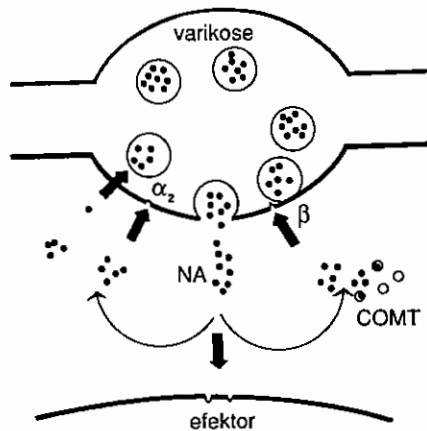
AUTOREGULASI PELEPASAN NEUROTRANSMITTER

Penelitian fungsi saraf simpatis terus berkembang dalam rangka mempelajari proses apa saja yang terjadi pada pacuan saraf tersebut hingga timbul responsi. Diketahui kemudian bahwa rangsangan yang berupa aksi potensial yang menjalar sampai di ujung saraf berakibat *neurotransmitter* dilepaskan dari vesikel penyimpan kedalam celah sinaptik dengan cara *exocytosis*. *Neurotransmitter* noradrenalin yang masuk celah sinaptik akan mengalami beberapa kemungkinan. *Pertama* noradrenalin akan mengaktifasi adrenoseptor α dan β pascasinaptik pada sel efektor hingga timbul responsi. *Kedua*, *neurotransmitter* tersebut akan mengalami *uptake* oleh saraf simpatis itu sendiri untuk digunakan lagi kemudian (*neuronal uptake*). Jika kadar *neurotransmitter* pada celah sinaptik cukup tinggi, *neurotransmitter* tersebut akan mengalami *uptake* oleh jaringan bukan saraf (*extra-neuronal uptake*) di sekitarnya, termasuk sel efektor (Bowman & Rand, 1982). Kemungkinan ketiga ialah *neurotransmitter* noradrenalin akan mengaktifasi adrenoseptor prasinaptik. Diduga adrenoseptor α prasinaptik akan terpacu oleh noradrenalin kadar tinggi, dan adrenoseptor β prasinaptik oleh noradrenalin kadar rendah, sebagai suatu *autoregulasi* pelepasan *neurotransmitter* (Westfall, 1977).

Aktivasi adrenoseptor α prasinaptik berakibat penghambatan pelepasan *neurotransmitter* pada pacuan berikutnya (Kirpekar & Puig, 1971; Borowski *et*

al., 1977). Ternyata kemudian bahwa adrenoseptor α -prasinaptik tidak identik dengan adrenoseptor α -pascasinaptik dan Langer (1974) mengusulkan sebutan adrenoseptor α_1 untuk reseptor α -pascasinaptik dan α_2 untuk adrenoseptor α -prasinaptik (Langer, 1974). Meskipun demikian, penelitian lain membuktikan bahwa adrenoseptor α_2 dapat pula berlokasi pada efektor atau pascasinaptik (Docherty *et al.*, 1977; Doxey *et al.*, 1977; Drew & Whitting, 1979; Timmerman & van Zwieten, 1980; Bauer, 1982; Docherty, 1983), sehingga sebutan adrenoseptor α_1 dan α_2 tidak lagi menunjukkan lokasi reseptor tersebut terhadap sinapsis.

Adrenoseptor β -prasinaptik dalam mekanisme autoregulasi berperan dalam menambah pelepasan *neurotransmitter* pada pacuan saraf berikutnya (Langer, 1977; Majewski, 1983; Starke, 1977). Semula para ahli menduga bahwa aktivasi adrenoseptor β -prasinaptik ini terjadi dan dilakukan oleh noradrenalin kadar rendah dalam celah sinaptik yang dilepaskan pada rangsangan saraf simpatis sebelumnya (Westfall, 1977). Ternyata kemudian hal ini diragukan, karena tidak ada bukti bahwa noradrenalin (yang mempunyai efek memacu adrenoseptor- α dan β , khususnya β_1) baik dalam kadar rendah maupun tinggi dapat menambah pelepasan noradrenalin pada stimulasi saraf simpatis. Sebaliknya, ditemukan bukti bahwa terbutalin, salbutamol (keduanya punya efek memacu secara selektif reseptor β_2), isoprenalin (β_1 dan β_2) dan adrenalin (α dan β , khususnya β_2) dapat menaikkan jumlah *neurotransmitter* yang dilepaskan pada pacuan saraf simpatis. Hal itu memperkuat dugaan bahwa adrenoseptor β -prasinaptik ialah dari sub tipe β_2 (Majewski, 1983, Ngatidjan & Rand, 1986).

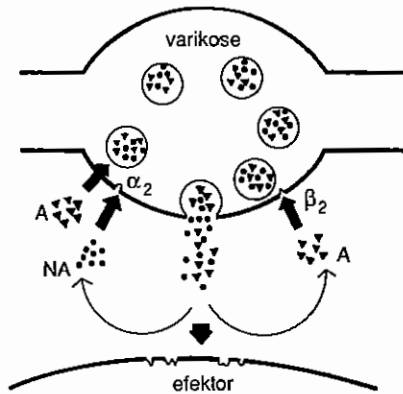


GAMBAR 1. — Mekanisme autoregulasi. Noradrenalin (NA) yang dilepaskan mungkin akan mengaktivasi adrenoseptor pada efektor (pascasinaptik) dan pada ujung saraf sendiri (prasinaptik); mengalami *uptake* atau perusakan oleh *catechol O-methyl transferase* (COMT).

ADRENALIN SEBAGAI COTRANSMITTER

Karena tidak ada bukti yang mendukung teori bahwa secara fisiologis noradrenalin dapat menambah pelepasan *neurotransmitter* noradrenalin pada mekanisme autoregulasi, timbullah pertanyaan tentang apa fungsi adrenoseptor β -

prasinaptik dan apakah secara fisiologis ada aktivatornya. Seperti sudah dikemukakan bahwa adrenalin dapat menambah pelepasan noradrenalin pada preparat terpisah. Pada percobaan *in vivo*, adrenalin juga dapat menambah pelepasan noradrenalin dan jika binatang diberi *pretreatment* desipramin untuk menghambat *neuronal uptake* atau propranolol untuk memblokir reseptor β -prasinaptik, kenaikan pelepasan noradrenalin tidak terjadi (Majewski, 1983).



GAMBAR 2. — Adrenalin sebagai *contransmitter*. Adrenalin (A) mengalami *uptake*, masuk vesikel, dilepaskan bersama dengan noradrenalin (NA), dan mengaktivasi adrenoceptor β -prasinaptik.

Apakah hal ini juga terjadi pada manusia? Vincent dan kawan-kawannya menemukan bahwa pada probandus yang diinfus dengan isoprenalin, terjadi kenaikan kadar noradrenalin plasma. Kenaikan ini tidak terjadi jika sebelumnya diberikan *pretreatment* dengan propranolol, sementara atenolol tidak dapat mencegah kenaikan tersebut (Vincent, 1982). Penelitian terdahulu yang disitasi oleh Majewski dan Rand juga membuktikan bahwa adrenalin yang disekresi oleh medula kelenjar adrenal secara fisiologis akan mengalami *neuronal uptake*, ikut disimpan dalam vesikel pada ujung saraf simpatis dan dilepaskan sebagai *contransmitter*. Adrenalin inilah yang secara fisiologis memacu adrenoceptor β -prasinaptik (Majewski, 1983; Rand & Majewski, 1984).

HUBUNGAN ANTARA STRESS, SEKRESI ADRENALIN DAN HIPERTENSI

Stress atau ketegangan yang terjadi terus-menerus dapat menimbulkan kenaikan tekanan darah (Adren *et al.*, 1980; Graham, 1945; Jonsson & Hansson, 1977). Kenaikan tekanan darah akibat ketegangan tersebut diduga erat hubungannya dengan kenaikan sekresi adrenalin. Adanya korelasi positif antara ketegangan dengan kadar adrenalin darah sudah banyak dilaporkan (Bonelli *et al.*, 1979; Brod, 1963). Demikian juga adanya korelasi positif antara tingginya kadar adrenalin darah dengan tingginya tekanan darah (Buhler *et al.* dan Champlain, dalam Laragh *et al.*, 1981). Diduga ketegangan yang kronis berakibat kenaikan aktivitas saraf simpatis dan kenaikan sekresi adrenalin. Adrenalin tersebut ada yang mengalami *uptake* oleh saraf simpatis, disimpan dalam vesikel dan ikut dilepaskan sebagai *contransmitter*. Adrenalin ini akan mengaktiva-

si adrenoseptor β_2 -prasinaptik, sehingga pelepasan noradrenalin pada pacuan berikutnya akan bertambah. Jika hal ini berlangsung secara kronis, rangkaian kenaikan aktivitas saraf simpatis, kenaikan sekresi adrenalin dan tekanan darah akan terjadi secara kronis, dengan akibat tekanan darah akan tetap tinggi (De Quattro, *et al.*, Distler *et al.*, dan Kopin *et al.*, dalam Laragh *et al.*, 1981; Rand & Majewski, 1984).

KESIMPULAN

Patofisiologi penyakit hipertensi sampai sekarang masih diperdebatkan. Salah satu faktor penyebab timbulnya penyakit itu ialah ketegangan. Bagaimana ketegangan dapat berakibat timbulnya hipertensi belum ada kesepakatan di antara para ahli. Banyak bukti menunjukkan bahwa ketegangan akan menaikkan aktivitas saraf simpatis dan sekresi adrenalin oleh medula kelenjar adrenal. Ditemukan pula bukti-bukti bahwa adrenalin tersebut diambil oleh saraf simpatis dan dilepaskan sebagai *contransmitter*. *Adrenalin contransmitter* ini akan memacu adrenoseptor β -prasinaptik hingga lebih menaikkan aktivitas saraf simpatis. Demikian seterusnya jika ketegangan berlanjut terus, rangkaian kejadian tersebut menjadi suatu lingkaran yang tidak terputuskan.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa adrenoseptor β -prasinaptik yang diduga dari sub tipe β_2 punya peranan penting dalam patofisiologi hipertensi. Aplikasi konsep ini dalam klinis, yaitu yang menyangkut penggunaan β -blocker yang bagaimana agar terapi lebih efektif, tentu memerlukan pengkajian lebih lanjut.

KEPUSTAKAAN

- Ahlquist, R. P. 1948 A study of the adrenotropic receptors *Am. J. Physiol.* 153:586-600.
- Andren, L., Hansson, L., Björkman, M., & Jonsson, A. 1980 Noise as a contributing factor in the development of elevated blood pressure. *Acta Med. Scand.* 207:493-8.
- Bauer, V. 1982 Distribution and types of adrenoceptors in the guinea-pig ileum. The action of α - and β -adrenoceptor blocking agents. *Br. J. Pharmacol.* 76:569-78.
- Bonelli, J., Hortnagel, H., Brucke, T., Magometcshigg, D., Lochs, H., & Kaik, G. 1979 Effect of calculation stress on hemodynamic and plasma catecholamines before and after β -blockade with propranolol (Inderal[®]). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 15:1-8.
- Borowski, E., Starke, K., Ehrl, H., & Endo, T. 1977 A comparison of pre- & post synaptic effects of α -adrenolytic drugs in the pulmonary artery of the rabbit. *Neuroscience* 2:285-95.
- Bowman, W. C., & Rand, M. J. 1980 *Textbook of Pharmacology*, 2nd ed., pp. 9-28. Blackwell Scientific Publ., Oxford.
- Brod, J. 1963 Hemodynamic basis of acute pressor reactions and hypertension. *Br. Heart J.* 25: 227-45.
- Cannon, W. B., & Rosenblueth, A. 1937 *Autonomic Neuroeffector System*. Macmillan Co., New York.
- Dale, H. 1938 Natural chemical stimulators. *Edinburgh Med. J.* 45:461-80.
- Docherty, J. R. 1983 No evidence for differences between pre- and post synaptic α -adrenoceptors of the same subtype. *Br. J. Pharmacol.* 80:617.
- _____, Macdonald, A., & McGrath, J. C. 1979 Further subclassification of α -adrenoceptors in the cardiovascular system, vas deferens and anococcygeus muscle of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 67:421P-2P.

- Doxey, J. C., Smith, C. F. C., & Walker, J. M. 1977 Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic α -adrenoceptors. *Br. J. Pharmac.* 60:91-6.
- Drew, G. M., and Whitting, S. B. 1979 Evidence for two distinct postsynaptic α -adrenoceptors in vascular smooth muscle in vivo. *Br. J. Pharmac.* 67:207-215.
- Euler, U. S. von 1946 A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relation to adrenaline and noradrenaline. *Acta Physiol. Scand.* 12:73-97.
- Finkleman, B. 1930 On the nature of inhibition in the intestine. *J. Physiol.* 70:145-57.
- Graham, J. D. P. 1945 High blood pressure after a battle. *Lancet* 1:239-240.
- Jonsson, A., & Hansson, L. 1977 Prolonged exposure to stressful stimulus (noise) as a cause of raised blood pressure in man. *Lancet* 1:86-7.
- Kirpekar, S. M., & Puig, M. 1971 Effect of flow stop on noradrenaline release from normal spleen and spleen treated with cocaine, phentolamine or phenoxybenzamine. *Br. J. Pharmac.* 43: 359-69.
- Lands, A. M., Arnold, A., McAuliff, J. P., Luduena, F. P., & Brown, T. G. 1967 Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214:597-8.
- , Luduena, F. P., & Buzzo, H. J. 1967 Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci.* 6: 2241-9.
- Langer, S. Z. 1974 Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmac.* 23: 1793-800.
- 1977 Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Br. J. Pharmac.* 60:481-97.
- Langley, J. N. 1905 On the reaction of cells and nerve endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. *J. Physiol* 33:374-413.
- Laragh, J. H., Buhler, F. R., & Seldin, D. W, 1981 *Frontier in Hypertension Research*. Springer Verlag, New York.
- Majewski, H. 1983 Review, modulation of noradrenaline release through action of presynaptic β -adrenoceptors. *J. Auton. Pharmac.* 3:47-60.
- Mirkin, B. L., & Bonnycastle, D. D. 1954 A pharmacological and chemical study of humoral mediator in the sympathetic nervous system. *Am. J. Physiol.* 178:529-34.
- Ngatidjan, D., & Rand, M. J. 1986 The effect of α -adrenoceptor antagonists on the inhibition of pendular movements of rabbit ileum produced by periarterial sympathetic nerve stimulation and some sympathomimetic amines. *J. Auton. Pharmac.* 5:311-7.
- Rand, M. J., & Majewski, H. 1984 Adrenaline mediated a positive feedback loop in noradrenergic transmission; It possible role in development of hypertension. *Clin. Exper. Hypert. Theory Practice A* 6(1&2):347-70.
- Starke, K. 1977 Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptors system. *Review. Physiol. Biochem. Pharmac.* 77:1-124.
- Timmermans, P. B. M. W. M., & Zwieter, P. A. van 1980 Postsynaptic α_1 and α_2 -adrenoceptors in the circulatory system of the pithed rat: Selective stimulation of the α_2 -type by B-HT 933. *Eur. J. Pharmac.* 63:199-202.
- Vincent, H. H., Man In't Veld, A. J., Boomsma, F., Wenting, G. J., & Schalekamp, M. S. D. H. 1982 Elevated plasma noradrenaline in response to β -adrenoceptor stimulation in man. *Br. J. Clin. Pharmac.* 13: 717-21.
- Westfall, T. C. 1977 Local regulation of adrenergic neurotransmission. *Physiol. Review.* 57:659-728.