UNIVERSITAS GADJAH MADA

MEKANISME KERJA OBAT ANESTESI LOKAL PADA SAB

SUBTITLE HERE

Pokok bahasan

1. Perkembangan obat anestesi lokal
2. Neurofisiology
3. Struktur kimia
4. Mekanisme kerja
5. Farmako kinetik farmakodinamik
6. Toksisitas

Pokok bahasan

1. Perkembangan obat anestesi lokal
2. Neurofisiology
3. Struktur kimia
4. Mekanisme kerja
5. Farmako kinetik farmakodinamik
6. Toksisitas

Obat Anestesi Lokal

Obat-obat anestesi lokal adalah obat-obatan yang menghasilkan blokade hantaran impuls yang bersifat reversibel di sepanjang jaras syaraf sentral dan perifer setelah pemberian anestesi regional

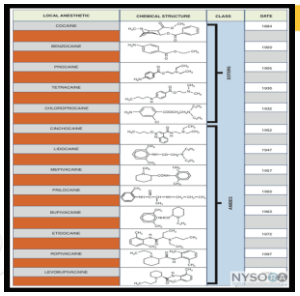
Stoelting,2015

Blok subarachnoid (SAB)

Tehnik regional anestesi, dengan cara menyuntikkan obat anestesi lokal ke dalam ruang subarachnoid, untuk mendapatkan analgesi setinggi dermatom tertentu dan relaksasi otot rangka

Stoelting,2015

Perkembangan Obat Anestesi Lokal



NYSORA,2015

Obat Anestesia Lokal

Mencegah atau menghilangkan nyeri dengan memutuskan konduksi saraf , berikatan dengan reseptor spesifik dalam pori chanel Na+ pada membran saraf dan mencegah pergerakan ion-ion.

Stoelting,2015

Pokok Bahasan

1. Perkembangan obat anestesi lokal
2. Neurofisiology
3. Struktur kimia
4. Mekanisme kerja
5. Farmako kinetik farmakodinamik
6. Toksisitas

Pokok Bahasan

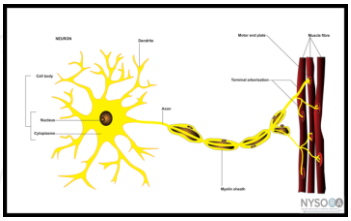
1. Perkembangan obat anestesi lokal
2. Neurofisiology
3. Struktur kimia
4. Mekanisme kerja
5. Farmako kinetik farmakodinamik
6. Toksisitas

Locally Rooted, Globally Respected www.ugm.ac.id

NEUROFISIOLOGI SARAF

- Saraf perifer campuran saraf aferen dan eferen yang dapat bermielin atau unmielin.
- Saraf yang bermielin secara segmental diselubingi oleh sel Schwan dam bentuk membran lipid bilayer yang melapisi ratusan kali setiap axon sehingga myelin lebih dari setengah tebal dari fiber saraf > 1 μm.

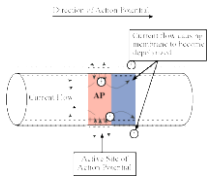
Sel Saraf

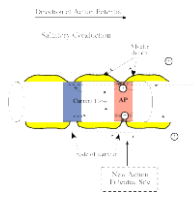


KONDUKSI

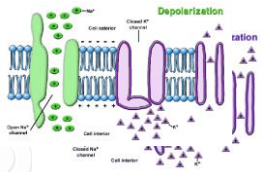
- Secara prinsip ion yang menimbulkan potensial aksi dalam membran saraf adalah sodium dan potassium.
- Konsentrasi sodium tinggi di ekstraselluler dan rendah di intraseluler, sedangkan potassium tinggi di intraseluler dan rendah di ekstraseluler.

Morgan,2013

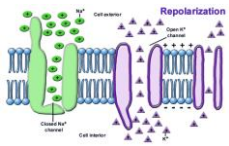




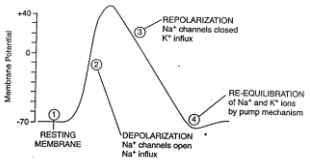
Depolarisasi



Repolarisasi



AKSI POTENSIAL



Pokok Bahasan

1. Perkembangan obat anestesi lokal
2. Neurofisiology
3. Struktur kimia
4. Mekanisme kerja
5. Farmako kinetik farmakodinamik
6. Toksisitas

HUBUNGAN STRUKTUR-AKTIVITAS

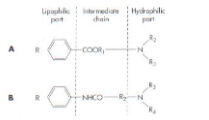


Fig. 1-13 Typical local anesthetic. A, Ester type. B, Amide type.

Stanley,1997

- Ester
  - Kokain
  - Prokain
  - Tetrakain
  - Benzokain
- Amida
  - Lidokain
  - Mepivakain
  - Bupivakain
  - Levobupivakain
  - Prilokain
  - Ropivakain

(Miller, 2011)

Senyawa Ester (-CO-)	Senyawa Amide (-NHC)
• Kurang stabil • Metabolisme di plasma dengan enzim pseudocholinesterase • Dapat menyebabkan alergi, salah satu produk metabolitnya adalah PABA (Paraaminobenzoic acid) •Obat-obatan : •Procaine •Chloroprocaine •Tetracain	• Stabil • Metabolisme di hepar dengan jalur oksidatif pada sistem enzim sitokrom P450 •Obat-obatan : •Lidocaine •Esidocaine •Prilocaine •Mepivacaine •Bufrivacaine •Levobupivacaine •Ropivacaine

Pokok Bahasan

1. Perkembangan obat anestesi lokal
2. Neurofisiology
3. Struktur kimia
4. Mekanisme kerja
5. Farmako kinetik farmakodinamik
6. Toksisitas

Pharmakokinetic

- Lokal anestesi merupakan basa lemah, Pka diatas Ph fisiologi
- Kurang dari 50% lipid soluble dalam bentuk *nonionaized* dalam keadaan fisiologi

Absorbsi

Tergantung :

1.Tempat injeksi

2. penggunaan epinephrin

3. Karakteristik farmakologi obat

Kerja obat anestesi dipengaruhi

- *Lipid solubility*
- *Protein-binding*
- pKa
- *Intrinsic vasodilator activity*

Potensi Anestesi Lokal

- Kelarutan obat anestesi lokal dalam lipid → sebagai koefisien partisi antara air dan pelarut non-polar
- Jaringan neural kaya lipid dan lipoprotein
- Kelarutan lipid lebih tinggi lebih mudah diabsorpsi→potensinya lebih besar

(morgan, 2013)

ONSET

- Obat anestesi lokal dengan pK_a mendekati pH fisiologik → konsentrasi basa tak terionisasi yang lebih tinggi yang dapat melewati membran sel saraf dan onset akan lebih cepat
- Obat seperti lidokain (pKa 7,8) dan mepivakain (pKa 7,7) memiliki onset cepat, sedangkan obat seperti bupivakain (pKa 8,1) dan prokain (pKa 8,9) memiliki onset yang lebih lambat
  - Morgan, 2013

Durasi Aksi

- Ikatan obat dengan protein mempengaruhi durasi aksi obat
- Dalam membran saraf kadar protein sekitar 10%. Karena itu agen yang dapat menembus aksolema dan melekat lebih kuat dalam protein membran memiliki durasi aktivitas anestesi yang lebih panjang
- kebanyakan ikatan terjadi dengan albumin dan *a 1-acid glycoprotein* (AAG)
  - (morgan 2013)

Efek Obat Anestesi Lokal

- Bervariasi menurut ukuran serabut saraf, ada tidaknya myelin, konsentrasi obat yang digunakan dan durasi kontak.
- Akar saraf spinal berisi campuran dari tipe serabut saraf. Umumnya serabut yang lebih kecil dan bermyelin lebih mudah diblokade dibanding dengan ukuran yang lebih besar dan tidak bermyelin
- konsentrasi dari obat lokal anestesi menurun dengan meningkatnya jarak dari tempat penyuntikan.

Mekanisme Aksi Obat Lokal Anestesi

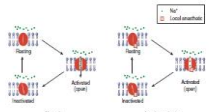


FIGURE 14-2 Voltage-gated sodium (Na) channels exist in (at least) three states—resting, activated (open), and inactivated. Note that local anesthetics bind and inhibit the voltage-gated Na channel from a site that is not directly accessible from outside the cell, interfering with the large transient Na influx associated with membrane depolarization.

- Anestesi lokal berikatan dengan subunit α dan memblok kanal sodium dari dalam sel→ mencegah aktivasi kanal dan influks ion sodium yang menyebabkan depolarisasi membran
  - (Morgan, 2013)

Mekanisme aksi obat lokal anestesi

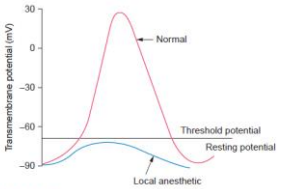


FIGURE 10-3 Local anesthetics slow the rate of depolarization of the nerve action potential such that the threshold potential is not reached. As a result, an action potential cannot be propagated in the presence of local anesthetic and conduction blockade results.

Klasifikasi Syaraf

Table 11-2 Classification of Nerve Fibers

Type	Fiber Subtype	Diameter (μm)	Conduction Velocity (m/sec)	Function
A (myelinated)	Alpha	12-20	80-120	Proprioception, large motor
	Beta	5-15	35-80	Small motor, touch, pressure
	Gamma	3-8	10-35	Muscle tone
	Delta	2-5	5-25	Pain, temperature, touch
B (myelinated)		3	5-15	Preganglionic autonomic
C (unmyelinated)		0.3-1.5	0.5-2.5	Dull pain, temperature, touch

Miller,2011

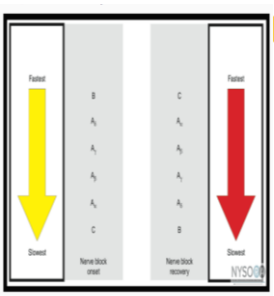


Figure 7. Differential rate of nerve blockade

Table 10-1

Comparative Pharmacology of Local Anesthetics

Classification	Potency	Onset	Duration after Infiltration (min)	Maximum Single Dose for Infiltration (mg)	Toxic Plasma Concentration (μg/mL)	pK	Protein Binding (%)
Esters							
Procaine	1	Slow	45–60	500		8.9	6
Chloroprocaine	4	Rapid	30–45	600		8.7	
Tetracaine	16	Slow	60–180	100 (topical)		8.5	76
Amides							
Lidocaine	1	Rapid	60–120	300	>5	7.9	70
Prilocaine	1	Slow	60–120	400	>5	7.9	55
Mepivacaine	1	Slow	90–180	300	>5	7.6	77
Bupivacaine	4	Slow	240–480	175	>3	8.1	95
Levobupivacaine	4	Slow	240–480	175		8.1	>97
Ropivacaine	4	Slow	240–480	200	>4	8.1	94

(continued)

(Stoelting,2015)

Table 10-1

Comparative Pharmacology of Local Anesthetics *(continued)*

Classification	Fraction Nonionized (%) at pH 7.4	Fraction Nonionized (%) at pH 7.6	Lipid Solubility	Volume of Distribution (L)	Clearance (L/min)	Elimination Half-Time (min)
Esters						
Procaine	3	5	0.6	65		9
Chloroprocaine	5	7		35		7
Tetracaine	7	11	80			
Amides						
Lidocaine	25	33	2.9	91	0.95	96
Prilocaine	24	33	0.9	191		96
Mepivacaine	39	50	1	84	9.78	114
Bupivacaine	17	24	28	73	0.47	210
Levobupivacaine	17	24		55		156
Ropivacaine	17			59	0.44	108

Adapted from Denson DD. Physiology and pharmacology of local anesthetics. In: Sinatra RS. *Acute pain: Mechanisms and management*. St. Louis, MO: Mosby; 1992:124; and Burm AG, van der Meer AD, van Kleef JW, et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38:125–129.

(Stoelting,2015)

Table 11-1 Comparative Pharmacology and Common Current Use of Local Anesthetics

Classification and Compounds	pK_a	% Nonionized at pH 7.4	Potency[a]	Max. Dose (mg) for Infiltration[1]	Duration after Infiltration (min)	Topical	Local	IV	Periph	Epi	Spinal
Esters											
Procaine	8.9	3	1	500	45-60	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Chloroprocaine	8.7	5	2	600	30-60	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes[2]
Tetracaine	8.5	7	8			Yes	Yes[3]	No	No	No	Yes
Amides											
Lidocaine	7.9	24	2	300	60-120	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes[2]
Mepivacaine	7.6	39	2	300	90-180	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes[2]
Prilocaine	7.9	24	2	400	60-120	Yes[4]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes[2]
Bupivacaine, levobupivacaine	8.1	17	8	150	240-480	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Ropivacaine	8.1	17	6	200	240-480	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes

[a]Relative potencies vary based on experimental model or route of administration.
[1]Dosage should take into account the site of injection, use of a vasoconstrictor, and patient-related factors.
[2]Use of procaine, lidocaine, mepivacaine, prilocaine, and chloroprocaine for spinal anesthesia is somewhat controversial; indications are evolving (see text).
[3]Used in combination with another local anesthetic to increase duration.
[4]Formulated with lidocaine as eutectic mixture.
Epi, epidural; IV, intravenous; Periph, peripheral.

Miller 2011

METABOLISME

METABOLISME

- Gol.Ester:
- Pseudocholinesterase (plasma cholinesterase)
- Metabolit: PABA ➔ reaksi alergi

METABOLISME

- Gol.Amida:
- hepar: enzim mikrosom ➔dealkilasi ➔hidrolisis
- metabolit dari Prilocaine & Benzocaine ➔methemoglobin

Pokok Bahasan

1. Perkembangan obat anestesi lokal
2. Neurofisiology
3. Struktur kimia
4. Mekanisme kerja
5. Farmako kinetik farmakodinamik
6. Toksisitas

TOKSISITAS

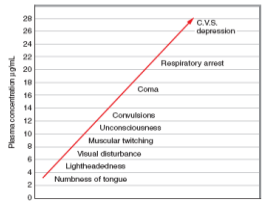


FIGURE 44–20. Plasma concentration of lidocaine versus systemic toxicity.

Efek samping obat lokal anestesi

- Kardiovaskular
- obat anestesi lokal mendepresi otomatisitas miokardium (fase IV depolarisasi spontan) dan mengurangi durasi dari periode refraktif→bradikardi
- Relaksasi otot polos menyebabkan dilatasi arteriolar→hipotensi
- Kombinasi bradikardi, blok jantung dan hipotensi yang terjadi akan menyebabkan terjadinya *cardiac arrest*
  - *(Morgan, 2013)*

Respirasi

- Apnea dapat terjadi akibat paralisis saraf frenik dan interkostal atau depresi pusat respirasi medulla menyertai pemaparan langsung pada obat anestesi lokal (post injeksi retrobulbar)

(*Morgan, 2013)*

- Neurologik
- Gejala awal adalah baal *circumoral* parestesia lidah dan pusing
- Keluhan sensorik termasuk tinitus dan pandangan kabur
- Tanda eksitasi (tak bisa diam, agitasi, kegelisahan, paranoia) sering mengawali depresi sistem saraf pusat (misalnya bicara kacau, pusing, tidak sadar)
  - *(Morgan, 2013)*

IMUNOLOGI

- Golongan ester lebih sering untuk menginduksi reaksi alergi karena hasil metabolisme berupa derivat dari p-aminobenzoik acid, yang diketahui sebagai allergen
  - *(Morgan, 2013)*

Interaksi Obat

1. Lokal anestesi berpotensiasi terhadap nondepolarizing muscle relaksan blockade pada experiment
2. Succinil cholin dan ester tergatung pada pseudokolinesterase utk metabolisme→ potensiasi
3. H2 blocker dan beta bloker menurunkan aliran darah ke hepar dan lidocain clearance.

UNIVERSITAS GADJAH MADA

THANK YOU

Mengakar Kuat Menjulang Tinggi

Table 2 Factors affecting intrathecal spread of local anaesthetics, modified from Greene[48]

Characteristics of the injected solution
Baricity
Volume/dose/concentration
Temperature of injectate
Viscosity
Additives
Clinical technique
Patient position
Level of injection
Needle type/alignment
Intrathecal catheters
Fluid currents
Epidural injection
Patient characteristics
Age
Height
Weight
Sex
Intra-abdominal pressure
Spinal anatomy
Lumbosacral cerebrospinal fluid volume
Pregnancy

D. **Minimum effective concentration** of local anesthetic necessary to produce conduction blockade of nerve impulses is termed the C_{me} (analogous to the minimum alveolar concentration [MAC] for inhaled anesthetics).

1. Each local anesthetic has a unique C_{me}, reflecting differing potencies of each drug.
2. The C_{me} of motor fibers is approximately twice that of sensory fibers; thus, sensory anesthesia may not always be accompanied by skeletal muscle paralysis.
3. Despite an unchanged C_{me}, less local anesthetic is needed for subarachnoid anesthesia than for epidural anesthesia, reflecting greater access of local anesthetics to unprotected nerves in the subarachnoid space.

Physiochemical factors

A. **Lipid solubility:** increased lipid solubility increases potency.

B. **Protein binding:** the greater the protein binding (alpha$_1$-acid glycoprotein), the longer the duration of action.

C. **pKa:** determines the onset time. pKa is the pH at which 50% of the local anesthetic is in the charged form and 50% uncharged. Local anesthetics with a pKa closer to physiologic pH will have a higher concentration of nonionized base and a more rapid onset.