

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Kucing-Kucingan (*Acalypha indica* Linn.)

Acalypha indica Linn. merupakan suatu gulma yang umum tumbuh secara liar di pinggir jalan, lapangan rumput maupun di lereng bukit. Tanaman ini dapat ditemukan di beberapa negara dengan nama khas pada tiap-tiap negara, diantaranya:²¹

- a. Indonesia dengan nama Lelatang dan Rumput Kokosengan
- b. Malaysia dengan nama Rumput Lislis dan Tjeka Mas
- c. Filipina dengan nama Bugos, Maraotong dan Taptapingar
- d. Thailand dengan nama Tamyae Tuaphuu, Tamyae Maeo dan Haan Maeo
- e. Vietnam dengan nama tai t | uw | | owj | ng | aas | n dan tai t | uw | | owj | ng | xanh

2.1.1 Taksonomi²²

- Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Spermatofita*
Subdivisi : *Angiospermae*
Kelas : *Dicotyledoneae*
Bangsa : *Euphorbiales*
Suku : *Euphorbiaceae*
Marga : *Acalypha*
Jenis : *Acalypha indica* Linn.
Sinonim : *A. Spicata* Forsk., *A. Canescens* Wall., *A. Australis* Linn.

2.1.2 Morfologi dan Sifat

Acalypha indica Linn. merupakan tanaman semusim, tegak, dengan tinggi 30 s.d. 50 cm, bercabang dengan garis memanjang kasar, dan berambut halus. Selain ini, tanaman ini memiliki daun tunggal, bertangkai panjang, dan letaknya tersebar. Helaiannya berbentuk bulat telur sampai lanset, tipis, ujung dan pangkal

runcing, tepi bergerigi dengan panjang 2,5 s.d. 8 cm, lebar 1,5 s.d. 3.5 cm, dan berwarna hijau. Tanaman ini juga memiliki bunga majemuk, berkelamin satu yang keluar dari ketiak daun, kecil-kecil, dan dalam rangkaian berbentuk bulir. Buahnya buah kotak, bulat, dan hitam.^{21,22}



Gambar 2.1. *Acalypha indica* Linn.

Sumber: Anonymous. Obat tradisional : kucing-kucingan (*Acalypha indica* L.). 7 Juli 2004.

Diunduh dari <http://www.pdpersi.co.id> (28 November 2007)

2.1.3 Fitokimia

Berdasarkan hasil penelitian secara kualitatif yang telah dilakukan terhadap ekstrak akar tanaman *Acalypha indica* Linn., ditemukan bahwa ekstrak akar tanaman tersebut mengandung zat berkhasiat berupa golongan senyawa fenol, flavonoid,²³ minyak atsiri, senyawa golongan steroid, triterpenoid,²⁴ dan alkaloida.²⁵ Pada akarnya juga dapat ditemukan saponin dan tanin.²¹ Penjelasan mengenai kandungan kimia tersebut adalah sebagai berikut:

a. Fenol

Senyawa fenol merupakan aneka ragam senyawa yang berasal dari tanaman, yang mempunyai ciri sama yakni memiliki cincin aromatik yang mengandung satu atau dua gugus hidroksil (-OH). Rumus kimia dari fenol adalah C_6H_5OH . Senyawa ini cenderung bersifat polar atau larut dalam air.²⁶ Fenol dapat digunakan sebagai antiseptik, bahan pengawet jaringan, dan campuran bahan kosmetik. Kontak kulit dalam waktu lama dengan fenol dapat menyebabkan

dermatitis. Inhalasi fenol dapat menyebabkan edema paru. Fenol juga memiliki efek yang berbahaya bagi sistem saraf pusat, jantung, dan ginjal.²⁷

b. Flavonoid

Menurut strukturnya, flavonoid merupakan turunan senyawa induk flavon.²⁸ Flavonoid dikenal sebagai antioksidan potensial pada berbagai penelitian dan merupakan salah satu kelas tanaman metabolit sekunder yang memiliki struktur *phenylbenzopyrone* serta terkenal dengan aktivitas antioksidannya.^{29,30} Banyak senyawa dari golongan flavonoid larut dalam air, oleh karena itu senyawa ini banyak ditemukan dalam ekstrak air tanaman.³¹

c. Minyak atsiri

Minyak atsiri merupakan minyak yang mudah menguap pada suhu kamar tanpa mengalami dekomposisi, sehingga berbau wangi sesuai dengan bau tanaman aslinya, dan mempunyai rasa getir.²⁸ Minyak atsiri biasanya berperan sebagai alat pertahanan diri tanaman agar tidak dimakan oleh hewan (hama) ataupun sebagai agen untuk bersaing dengan tanaman lain dalam mempertahankan hidupnya. Secara kimiawi, minyak atsiri tersusun dari campuran yang rumit. Sebagian besar minyak atsiri termasuk dalam golongan senyawa organik terpena dan terpenoid.³² Pada minyak atsiri yang bagian utamanya terpenoid, biasanya terpenoid ini terdapat pada fraksi atsiri yang tersuling uap. Zat inilah yang menyebabkan munculnya bau harum atau bau yang khas pada banyak tanaman. Minyak atsiri biasa ditemukan di sitoplasma tanaman dan terkadang di dalam sel kelenjar khusus pada permukaan daun.²⁸

d. Steroid dan triterpenoid

Triterpenoid dan steroid adalah senyawa tak menguap yang merupakan salah satu golongan terpenoid dengan jumlah karbon tiga puluh (C_{30}). Triterpenoid dan steroid terdapat di dalam sitoplasma sel tanaman. Triterpenoid adalah senyawa berbentuk kristal, tidak berwarna, dan sering kali memiliki titik leleh tinggi dan optik aktif. Triterpenoid yang paling penting dan paling tersebar luas adalah triterpenoid pentasiklik. Senyawa ini umum ditemukan pada tanaman berbiji.³¹ Senyawa triterpenoid terutama terdapat dalam lapisan malam daun dan dalam buah, dan mungkin terdapat dalam damar, kulit batang, dan getah. Triterpenoid mungkin berfungsi sebagai

pelindung untuk menolak serangga dan serangan mikroba. Dahulu, steroid terutama dianggap sebagai senyawa satwa (sebagai hormon kelamin, asam empedu, dan lainnya), tetapi pada tahun-tahun terakhir ini makin banyak steroid yang ditemukan dalam jaringan tanaman (fitosterol).²⁸

e. Alkaloida

Sebagian besar tanaman mengandung alkaloida, hingga saat ini terdapat lebih dari 5500 jenis alkaloida yang telah diketahui. Banyak sekali manfaat yang dihasilkan dari alkaloida tetapi ada beberapa jenis yang mengandung racun. Uji sederhana yang dapat dilakukan untuk mengetahui kandungan alkaloida pada daun atau buah segar adalah timbulnya rasa pahit di lidah. Misalnya, alkaloida kuinina adalah zat yang dikenal paling pahit. Tapi uji ini sama sekali tidak sempurna.^{28,31}

f. Saponin

Saponin berasal dari bahasa latin memiliki arti sabun. Dinamakan demikian karena sifatnya yang menyerupai sabun. Saponin merupakan senyawa aktif bersifat emulgator yang dapat membuat emulsi. Selain itu, saponin juga berperan sebagai surfaktan yang berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan. Jika dikocok dalam air dapat menimbulkan busa dan pada konsentrasi rendah dapat menyebabkan hemolisis sel darah merah.^{31,33}

g. Tanin

Tanin merupakan astringen, polifenol tanaman berasa pahit yang dapat mengikat dan mengendapkan protein. Umumnya tanin digunakan untuk aplikasi di bidang pengobatan, misalnya untuk pengobatan diare, hemostatik (menghentikan pendarahan), dan wasir.³⁴

2.1.4 Kegunaan

Acalypha indica Linn. sering digunakan sebagai antiradang, antibiotik, peluruh kencing (diuretik), pencahar dan penghenti perdarahan (hemostatis) dalam bentuk segar atau yang telah dikeringkan. Selain itu, tanaman ini juga sering digunakan sebagai pengobatan:²²

- a. Disentri basiler, disentri amuba, dan diare
- b. Anak dengan berat badan rendah (malnutrisi)

- c. Gangguan pencernaan makanan
- d. Perdarahan, seperti mimisan (epistaksis), muntah darah (hematemesis), buang air besar berdarah (melena), dan kencing berdarah (hematuria)
- e. Malaria
- f. Susah buang air besar (sembelit)

2.2 Katak (*Bufo melanostictus* Schneider)

Katak banyak digunakan dalam berbagai studi karena ukuran dan ketersediaannya. Selain itu, katak juga memiliki banyak persamaan dalam segi bentuk dan fungsi dengan vertebrata yang lebih tinggi maupun manusia. Detail strukturnya dapat dengan mudah diamati dengan cara pembedahan. Selain itu, fisiologi katak juga telah banyak diketahui dan mudah didemonstrasikan.³⁵

Bufo melanostictus Schneider, 1799 merupakan anggota famili Bufonidae.³⁶ Hewan ini dikenal dengan beberapa nama lain seperti bankong kolong, kodok buduk, kodok berut, kodok brama, dan *Asian black-spined toad*, dan tersebar luas mulai dari India, Republik Rakyat Cina selatan, sampai ke Indonesia bagian barat. Di Indonesia, dengan menumpang pergerakan manusia, hewan amfibi ini dengan cepat menyebar (menginvasi) dari pulau ke pulau. Kini katak ini juga telah ditemui di Bali, Lombok, Sulawesi dan Papua barat.³⁷



Gambar 2.2. *Bufo melanostictus*

Sumber: Anonymous. Bankong kolong. Diunduh dari http://id.wikipedia.org/wiki/Bankong_kolong pada 12 Juni 2009.

Katak ini berukuran sedang, yang dewasa berperut gendut, berbintil-bintil kasar. Katak jantan panjangnya 55-80 mm, betina 65-85 mm. Di atas kepala terdapat gigir keras menonjol yang bersambungan, mulai dari atas moncong; melewati atas, depan dan belakang mata; hingga di atas timpanum (gendang telinga). Gigir ini biasanya berwarna kehitaman. Sepasang kelenjar parotoid (kelenjar racun) yang besar panjang terdapat di atas tengkuk. Bagian punggung bervariasi warnanya antara coklat abu-abu gelap, kekuningan, kemerahan, sampai kehitaman. Ada pula yang dengan warna dasar kuning kecoklatan atau hitam keabu-abuan. Terdapat bintil-bintil kasar di punggung dengan ujung kehitaman. Sisi bawah tubuh putih keabu-abuan, berbintil-bintil agak kasar. Telapak tangan dan kaki dengan warna hitam atau kehitaman; tanpa selaput renang, atau kaki dengan selaput renang yang sangat pendek. Hewan jantan umumnya dengan dagu kusam kemerahan.³⁷

Dalam dunia kedokteran, katak adalah hewan pilihan untuk bedah anatomi komparatif, dan untuk studi fisiologi muskuloskeletal, jantung, dan saraf. Otot katak dapat bertahan dalam waktu lama dalam kondisi anaerob.³⁸ Sediaan otot yang direndam dalam larutan Ringer dapat tetap menunjukkan kontraksi selama 8-142 hari, dengan rata-rata 4,6 hari, ketika disimpan pada 25°C.³⁹

2.2.1 Sistem Muskular

Tubuh katak terdiri dari 3 jenis otot, yakni otot polos, jantung, dan lurik. Ketiga jenis otot tersebut berbeda dalam struktur mikroskopik dan fisiologinya. Sistem muskular eksternal terdiri dari otot skeletal atau volunter, yang melekat pada tulang. Otot-otot ini akan bergerak dibawah kehendak yang disadari. Setiap otot terdiri dari banyak serat lurik paralel, yang disatukan oleh jaringan ikat. Otot volunter memiliki tiga bentuk umum, yakni:

1. lembaran tipis dan lebar, seperti m. obliquus eksterna dan m. obliquus transversus
2. pita ramping dengan origin dan insersio yang terbatas, seperti m. biceps atau deltoid
3. spinkter dengan serat yang tersusun sirkular, seperti m. spinkter ani³⁵

Dalam sebagian besar pergerakan. Beberapa otot bekerja bersama dan beberapa berkontraksi lebih dari yang lain. Koordinasi ini diatur oleh sistem saraf. Setiap serat atau kelompok serat memiliki ujung saraf motorik yang menyampaikan impuls untuk merangsang kontraksi.³⁵

2.2.2 Sistem Saraf

Proses fisiologi kompleks dalam berbagai organ dan relasi katak dengan lingkungan luarnya, diatur dan dikoordinasi oleh sistem saraf. Sistem saraf terdiri dari sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Sistem saraf pusat terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang. Sedangkan, sistem saraf perifer terdiri dari pasangan saraf kranial dengan spiral, serta sistem saraf simpatetik.³⁵

Sumsum tulang belakang memanjang dari medula dalam arkus neural vertebra dan berakhir sebagai filamen ramping dalam *urostyle*. Katak memiliki fisura yang memanjang di bagian dorsal dan ventral. Fisura ini berisi kanal sentral. Bagian terluarnya, *white matter*, terutama terdiri dari serat saraf. Bagian dalamnya, *gray matter*, sebagian besar terdiri dari sel saraf. Sepuluh pasang saraf spinal keluar dari sumsum tulang belakang. Setiap saraf memiliki dua *root*, yakni *root* dorsal dan sensorik. *Root* ini membawa impuls dari suatu bagian tubuh ke sumsum tulang belakang. Pada setiap *root* terdapat pembesaran, yakni ganglion yang mengandung sel-sel saraf. *Root* motorik atau ventral terdiri dari serat saraf yang mentransmisikan impuls dari sumsum tulang belakang ke jaringan. Dua jenis *root* tersebut di luar sumsum tulang belakang menyatu sebagai saraf yang berjalan memanjang ke suatu bagian tubuh tertentu. Sebagai contoh, pleksus brakhialis yang mempersarafi daerah tungkai depan dan bahu.³⁵

Sistem saraf simpatetik adalah saraf yang memanjang di atas dinding dorsal rongga tubuh. Setiap saraf memiliki 10 ganglia. Seratnya banyak yang terhubung ke otak, sumsum tulang belakang, dan visera. Sistem ini banyak mengatur fungsi interna yang involunter atau volunter, seperti denyut jantung, sekresi lambung, pergerakan otot lambung dan usus, serta tonus otot pembuluh darah.³⁵

2.3 Impuls Saraf

2.3.1 Potensial membran (*Graded potential*)

Graded potential adalah perubahan lokal pada potensial membran. Komponen listrik dari transmisi saraf menangani transmisi impuls di sepanjang neuron. Permeabilitas membran sel neuron terhadap ion natrium dan kalium bervariasi dan dipengaruhi oleh perubahan kimia serta listrik dalam neuron tersebut (*neurotransmitter* dan stimulus organ reseptor). Dalam keadaan istirahat, permeabilitas membran sel menciptakan kadar kalsium intrasel yang tinggi dan kadar natrium ekstrasel yang tinggi. Impuls listrik timbul oleh pemisahan muatan akibat perbedaan kadar ion intrasel dan ekstrasel yang dibatasi membran sel. Perbedaan kadar ion-ion tersebut menimbulkan selisih potensial yang besarnya sekitar -70 mV. Karena potensial sebesar itu hanya pada saat sel dalam keadaan istirahat, maka disebut sebagai potensial membran istirahat (*resting membrane potential*). Adanya perbedaan potensial menimbulkan adanya polarisasi.^{40,41,42}

Saat sel saraf menerima rangsang (kimia, mekanik, atau rangsangan lain), terdapat peningkatan permeabilitas plasma membran terhadap Na^+ . Hal ini disebabkan oleh terbukanya kanal ion Na^+ . Na^+ masuk ke dalam sel dengan membawa muatannya yang akan menetralkan sebagian muatan negatif di dalam sel, sehingga mengalami **depolarisasi**. Yang dimaksud depolarisasi adalah berkurangnya selisih potensial antara intrasel dan ekstrasel. Terjadinya depolarisasi akan terus memicu pembukaan kanal ion Na^+ yang mengakibatkan makin banyak Na^+ masuk ke dalam sel, sehingga makin memperbesar depolarisasi.^{40,41,43,44}

Saat stimulus telah hilang dan permeabilitas membran kembali normal, potensial transmembran segera kembali ke level istirahat. Proses pengembalian potensial membran menjadi status istirahat setelah depolarisasi disebut sebagai **repolarisasi**. Repolarisasi terjadi karena kombinasi perpindahan ion melalui kanal membran dan aktivitas pompa ion, terutama pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase. Repolarisasi biasanya terjadi saat potensial keseimbangan ion Na^+ (sekitar -60mV) tercapai. Saluran-saluran ion K^+ terbuka bersamaan dengan menutupnya saluran ion Na^+ . Karena proses inilah, sel akan kehilangan banyak muatan positif karena keluarnya ion K^+ dan akan mengakibatkan keadaan yang ada di bawah potensial istirahat

Universitas Indonesia

(hiperpolarisasi), peningkatan selisih potensial dari -70 mV sampai mungkin -80 mV atau lebih.^{40,43}

Pada akhirnya, saluran-saluran untuk ion K juga menutup dan membran kembali mendapatkan kondisi dengan potensial istirahatnya. Saluran ion Na yang terbuka hanya selama 0,5 sampai 1 ms tidak akan terbuka kembali sampai membran kembali secara total pada keadaan istirahatnya. Periode saat saluran ion Na tak dapat terbuka lagi itu disebut periode refraktori absolut. Adanya sifat ini memberi batasan taraf penghantaran sinyal saraf pada akson sehingga rangsangan yang datang sebelum saraf benar-benar teristirahatkan tidak akan mendapat respon.⁴¹

Depolarisasi di berbagai tempat pada sel saraf berbeda-beda. Ada yang bersifat bergradasi dan tidak menjalar. Bergradasi disini dimaksudkan depolarisasi yang dihasilkan bergantung kuat lemahnya rangsang yang diterima. Depolarisasi ini merupakan respon lokal terhadap rangsang dan tidak bisa menyebar jauh dari tempat stimulasi. Depolarisasi yang terjadi pada sel saraf tidak hanya terjadi pada satu tempat tertentu saja, hal ini karena satu sel saraf tidak hanya menerima satu oersarafan saja. Depolarisasi di beberapa tempat akan dijumlahkan dan bila jumlah depolarisasi di pangkal akson mencapai ambang tertentu (ambang letup), maka dapat memicu terjadinya potensial aksi, sinyal jarak jauh pada sel yang bisa dieksitasi.^{44,45}

2.3.2 Potensial Aksi

Potensial aksi adalah perubahan potensial membran (sekitar 100 mV) yang berlangsung singkat dan cepat yang menyebabkan bagian dalam dari sel menjadi lebih positif dari bagian luarnya. Gambaran kurvanya berbentuk sangat khas lancip. Potensial aksi ini terjadi karena depolarisasi yang mencapai ambang yang memicu pembukaan kanal ion Na yang peka perubahan potensial (*voltage-gated Na⁺ channel*) yang menyebabkan Na⁺ di luar sel masuk dalam jumlah besar secara pasif ke dalam sel. Potensial aksi ini terjadinya mengikuti hukum *all or none*. Yang dimaksud dengan hukum *all or none* adalah apabila stimulus yang diterima tidak cukup mencapai ambang rangsang (*threshold potential*, kisaran -60 mV dan -55 mV), maka tidak akan memproduksi potensial aksi tapi hanya potensial

Universitas Indonesia

membran. Namun, jika depolarisasi yang terjadi mencapai ambang rangsang maka potensial aksi akan terpicu.^{40,43}

Potensial aksi terjadi karena depolarisasi membran mencapai ambang yang memicu pembukaan kanal ion Na yang peka perubahan potensial (*voltage-gated Na⁺ channel*) yang menyebabkan Na⁺ di luar sel masuk dalam jumlah besar secara pasif ke dalam sel. Perubahan permeabilitas membran akibat influks Na⁺ ke dalam sel diikuti oleh keluarnya K⁺ sehingga membran kembali pada potensial istirahat. Sebelum potensial aksi kembali menjadi potensial istirahat, terjadi propagasi potensial aksi yang identik ke area di sekitarnya dan menyebabkan area inaktif tersebut mencapai ambang. Siklus ini terus berlanjut sehingga potensial aksi akhirnya menyebar ke seluruh permukaan membran sel.^{40,46}

Terdapat dua tipe propagasi potensial aksi. Konduksi pada serabut saraf tidak bermielin berlangsung tanpa terputus dan menyebar sepanjang bagian membran. Konduksi saltatori terjadi pada serabut saraf bermielin. Impuls “melompat” dari satu bagian ke bagian lain yang tidak dibungkus oleh mielin sehingga hantaran impuls menjadi lebih cepat.^{40,46}

Pompa Na⁺-K⁺ secara perlahan mengembalikan ion yang berpindah selama propagasi potensial aksi ke lokasi awalnya sehingga gradien konsentrasi membran tetap dipertahankan. Setelah mengalami potensial aksi, membran memasuki masa refrakter sehingga tidak berespon pada stimulasi. Masa refrakter ini dibagi menjadi masa refrakter absolut dan masa refrakter relatif. Masa refrakter absolut terjadi saat potensial aksi dimulai (*firing phase*) sampai satu pertiga masa repolarisasi. Masa refrakter relatif berlangsung dari akhir masa refrakter absolut sampai dimulainya masa *after-depolarization*. Selama masa refrakter absolut tidak ada satu stimulus, bagaimanapun besarnya, dapat mengeksitasi saraf. Tapi, selama masa refrakter relatif, stimulus yang lebih besar dari normal dapat menimbulkan eksitasi.⁴⁶

2.4 Kontraksi Otot Rangka

Mekanisme terjadinya kontraksi otot rangka mulai dari dilepaskannya neurotransmitter ke *motor end-plate* sampai pada relaksasi otot rangka. Saat impuls saraf mencapai *neuromuscular junction*, sekitar 300 vesikel asetilkolin

dilepaskan dari membran prasinaps ke membran sel otot yang mempunyai reseptor asetilkolin. Protein-protein membran di membran prasinaps diduga merupakan *voltage-gated calcium channel* karena apabila potensial aksi telah mencapai terminal akson, celah ini terbuka dan Ca^{2+} berdifusi ke membran prasinaps yang akan menyebabkan vesikel asetilkolin bergerak menuju membran prasinaps dan selanjutnya akan dikeluarkan melalui mekanisme eksositosis.^{40,41,47}

Asetilkolin yang telah dilepaskan terikat di reseptor asetilkolin pada membran sel otot. Membran ini merupakan *acetylcholine-gated ion channel* yang akan terbuka bila ada asetilkolin yang melekat.⁴¹ *Ach-gated ion channel* mempunyai diameter 0,65 nm saat terbuka sehingga memungkinkan ion-ion positif untuk masuk, seperti Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+} . Ion negatif tidak bisa memasuki membran karena di dalam membran terdapat muatan negatif yang kuat sehingga terjadi reaksi tolak menolak.^{41,47} Influx Na^+ yang masif membuat potensial lokal di serat otot (*end-plate potential*) yang segera menginisiasi potensial aksi pada membran sel otot dan akhirnya terjadi kontraksi otot.⁴⁶

Asetilkolin yang dilepaskan ke sinaps akan terus mengaktivasi reseptor asetilkolin selama keberadaannya di sinaps tersebut. Akan tetapi, asetilkolin cepat dipindahkan karena sebagian besar asetilkolin didegradasi oleh enzim asetilkolinesterase yang terdapat pada lamina basalis, dan sebagian yang lain berdifusi keluar dari membran sinaps. Periode yang sangat singkat dari asetilkolin di membran sinaps cukup untuk mengeksitasi serat otot. Pemindahan asetilkolin mencegah reeksitasi setelah otot telah pulih dari potensial aksi pertama.^{40,41,47}

Influx Na^+ menyebabkan potensial membran di *end-plate* meningkat sebanyak 50-70 mV yang akan membuat potensial lokal (*end-plate potential*). Inisiasi dan konduksi aksi potensial di saraf sama saja dengan inisiasi dan konduksi pada aksi di otot kecuali untuk perbedaan kuantitatif.⁴¹ Potensial istirahat otot rangka sekitar -90 mV. Potensial aksi berlangsung selama 2-4 ms (lima kali lebih lama dari serabut saraf bermielin) dan dikonduksi sepanjang serat otot pada kecepatan 5 m/s (seperdelapan belas kecepatan konduksi di serabut saraf bermielin). Lama masa refrakter absolut adalah 1-3 ms. Terdapat sedikit perbedaan ambang rangsang antar serat otot.⁴⁶

Serabut otot terlalu besar untuk memberikan efek potensial aksi jika disebarkan melalui perambatan rangsang. Oleh karena itu, penyebaran potensial aksi melalui tubulus transversus yang menembus seluruh serabut otot. Potensial aksi di tubulus transversus membuat retikulum sarkoplasma mengeluarkan ion Ca^{2+} di tempat yang dekat dengan miofibril dan akan menyebabkan kontraksi. Reseptor tubulus transversus yang berhubungan dengan kanal Ca^{2+} di retikulum sarkoplasma adalah reseptor rianodin/dihidropyridin.⁴⁰

Potensial aksi di tubulus transversus menyebabkan aliran arus ke terminal sisterna. Tiap sisterna mempunyai *junctional feet* yang melekat pada tubulus transversus untuk memfasilitasi lintasan sinyal dari tubulus transversus ke sisterna. Sinyal tersebut menyebabkan pembukaan kanal kalsium di sepanjang membran sisterna dan di tubulus longitudinal. Kanal terbuka selama beberapa ms, pada periode ini Ca^{2+} yang bertanggung jawab dalam kontraksi otot dikeluarkan ke sarkoplasma di sekitar miofibril. Ca^{2+} berdifusi ke myofibril terdekat dan berikatan dengan troponin C dan terjadilah kontraksi.^{40,41}

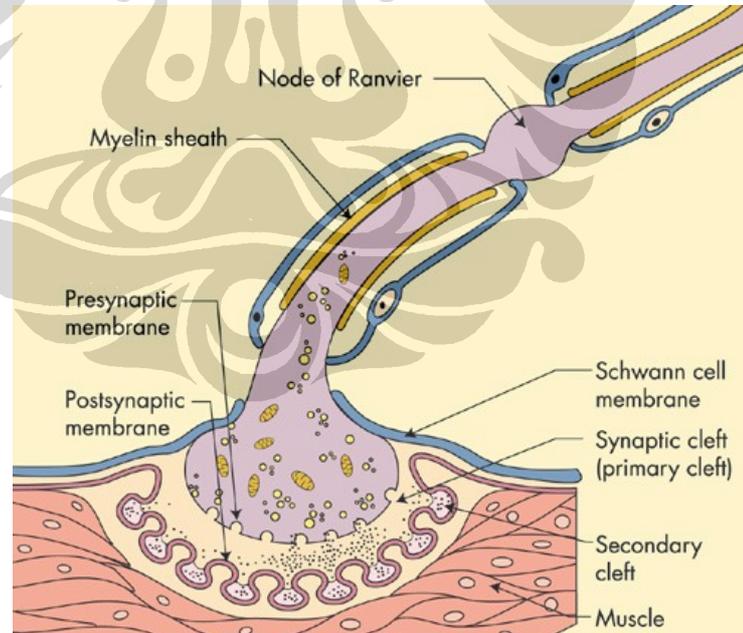
Jika aktivitas listrik lokal berhenti, Ca^{2+} dikembalikan ke kantong lateral retikulum sarkoplasma melalui mekanisme pompa Ca^{2+} -ATPase. Aktivitas listrik terhenti jika asetilkolinesterase menyingkirkan asetilkolin dari *neuromuscular junction*. Jika tidak ada Ca^{2+} di tempat miofibril, troponin-tropomiosin bergeser ke sisi aktif aktin sehingga aktin tidak dapat melekat pada kepala miosin (aktin kembali ke posisi semula) dan terjadilah relaksasi otot.⁴⁰

Bila otot didenervasi, akan segera terjadi atrofi. Kemudian otot akan mengalami degenerasi dan diganti oleh jaringan lemak dan fibrosa. Bila otot dipersarafi kembali selama tiga sampai empat bulan pertama, fungsi otot akan kembali lagi.⁴¹

Obat-obatan atau zat kimia tertentu dapat mempengaruhi perangsangan saraf pada otot yang akhirnya akan mengganggu kontraksinya. Misalnya kurare yang terikat kuat pada reseptor asetilkolin, tetapi tidak merubah potensial membran, sehingga kontraksi otot tidak terjadi, sementara asetilkolin yang dilepaskan telah dihancurkan oleh asetilkolinesterase.⁴⁹

2.5 Neuromuscular Junction

Semua *neuromuscular junction* merupakan ujung akson dari saraf motorik somatik. Ujung saraf tersebut melepas neurotransmitter ke sarkolema serat otot rangka. Hal ini menyebabkan perubahan status listrik yang memicu kontraksi. Tiap akson bercabang dekat ujungnya dan dapat mempersarafi beberapa hingga ratusan serat otot, bergantung pada ketepatan kontrol motorik yang dibutuhkan. Setiap ujung saraf motorik bervariasi, bergantung pada tipe otot yang dipersarafi. Ujung saraf ini terutama mempersarafi serat otot ekstrasfasal dan serat otot intrafasal pada *neuromuscular spindles*. Pada serat otot ekstrasfasal, tiap ujung akson biasanya berakhir pada cakram motorik di bagian tengah serat otot. Tipe ini biasanya memulai potensial aksi yang secara cepat dikonduksi ke seluruh bagian serat otot. Pada serta otot intrafasal, akson memiliki beberapa cabang yang membentuk kumpulan dan memanjang di sepanjang serat otot. Kedua tipe tersebut berhubungan dengan area reseptif spesial dari serat otot, yaitu *sole plate*, yang padanya berkumpul sejumlah nukleus sel otot dalam granular sarkoplasma.⁵⁰



Gambar 2.3. *Neuromuscular Junction*

Sumber: ETSU Office of Information Technology [East Tennessee State University](http://faculty.etsu.edu/currie/md/myoneuraljunction.jpg).
Neuromuscular junction. Diunduh dari <http://faculty.etsu.edu/currie/md/myoneuraljunction.jpg>
pada 19 Agustus 2008 pukul 15.00 BBWI.

Sole plate terdiri dari beberapa mitokondria, retikulum endoplasma, dan kompleks Golgi. Cabang ujung saraf menempel pada celah dangkal di permukaan *sole plate (primary cleft)*, yang dari padanya beberapa lipatan pendek memanjang ke dalam sarkoplasma (*secondary cleft*). Ujung akson terdiri dari mitokondria dan banyak vesikel yang berkumpul pada zona aposisi membran. Ujung motorik diselubungi oleh sel Schwann yang proyeksi sitoplasmanya memanjang ke celah sinaptik. Membran plasma dari ujung saraf dan sel otot terpisah oleh celah 30-50 nm dengan membran basal saling berhadapan. Membran basal mengikuti lipatan di permukaan membran *sole plate*.⁵¹

Saraf yang mempersarafi otot rangka bersifat kolinergik. Pelepasan asetilkolin mengubah permeabilitas ion serat otot. Ketika depolarisasi sarkolema mencapai ambang batas, terjadi potensial aksi di sarkolema, yang kemudian menyebar secara cepat ke seluruh permukaan sel dan juga ke dalam serat melalui invaginasi sarkolema (*T-tubules*). Hal ini menyebabkan kontraksi otot. Sejumlah asetilkolin yang dilepas akibat adanya rangsang saraf tunggal cukup untuk memicu potensial aksi di otot. Akan tetapi, karena asetilkolin sangat cepat dihidrolisis oleh enzim asetilkolinesterase yang terdapat di permukaan sarkolema *sole plate*, rangsang saraf tunggal hanya dapat menimbulkan satu potensial aksi pada otot. Asetilkolinesterase mendegradasi asetilkolin menjadi asetat dan kolin. Kolin ditranspor balik ke ujung akson melalui protein simport natrium-kolin yang difasilitasi oleh perbedaan natrium. Jadi, kontraksi dari serat otot dikontrol oleh frekuensi rangsangan saraf motorik. *Neuromuscular junction* diblok secara parsial oleh konsentrasi asam laktat yang tinggi, seperti pada kelelahan otot.^{51,52}

Transmisi impuls di celah sinaptik terjadi dalam urutan kejadian sebagai berikut:⁵²

1. Stimulus, berjalan sepanjang akson, mendepolarisasi membran ujung akson, sehingga membuka *voltage-gated calcium channel*.
2. Influs kalium ke dalam ujung akson mengakibatkan fusi sinaptik vesikel dengan membran ujung akson (membran presinaptik) dan diikuti oleh pelepasan asetilkolin (bersama dengan proteoglikan dan ATP) ke *primary cleft*. Fusi ini terjadi di daerah spesifik dari membran presinaptik, yang dikenal sebagai *active sites*.

3. Asetilkolin dilepaskan dalam jumlah besar dari ujung saraf.
4. Asetilkolin kemudian berdifusi di celah sinaptik dan menempel pada reseptor asetilkolin postsinaptik di membran sel otot. Reseptor-reseptor ini berada di sekitar *active sites* presinaptik, yang merupakan *ligand-gated ion channel*. Kanal ini terbuka akibat penempelan asetilkolin. Influx ion ini memicu depolarisasi sarkolema dan menimbulkan potensial aksi.
5. Impuls yang dihasilkan menyebar secara cepat ke seluruh serat otot melalui sistem *T-tubules*, menghasilkan kontraksi otot.

2.6 Myasthenia Gravis (MG)

Myasthenia gravis (MG) adalah penyakit autoimun pada saraf perifer akibat adanya antibodi terhadap reseptor postsinaps asetilkolin (ACh) pada *neuromuscular junction*. Penurunan jumlah reseptor ACh menyebabkan gejala khas penyakit ini, yaitu penurunan kekuatan otot secara progresif pada penggunaan otot secara berulang.^{16,17,18,20} Kekuatan otot akan pulih secara cepat setelah periode istirahat atau setelah diberikan obat antikolinesterase.^{17,20}

Kelemahan otot terutama diamati pada otot-otot yang dipersarafi oleh nuklei motorik dari batang otak, seperti otot okuler, mastikasi, fasial, dan lingual, namun ada juga pasien yang mengalami kelemahan tergeneralisasi.^{17,20}

2.6.1 Epidemiologi

Myasthenia gravis (MG) menyerang 1-7 dari 10.000 orang di AS. MG menyerang semua kelompok usia, tapi puncak insidensinya didapatkan pada wanita berusia 20-30 tahun dan pria berusia 50-60 tahun. Secara umum, wanita lebih sering diserang daripada pria, dengan rasio 3:2.^{16,17,18} Prevalensi MG meningkat dalam 2 dekade terakhir, terutama karena peningkatan rentang hidup pasien dan perbaikan dalam kemampuan diagnosis dini. Awitan Miastenia gravis pada usia muda lebih sering dijumpai pada orang Asia. Morbiditas dari penyakit ini terjadi akibat penurunan kekuatan otot yang dapat menyebabkan aspirasi, peningkatan kejadian pneumonia, instabilitas, dan kegagalan napas jika tidak diobati. Morbiditas juga dapat terjadi akibat efek samping dari pengobatan.¹⁷

2.6.2 Patofisiologi

Pada MG, kelainan dasar yang terjadi adalah penurunan reseptor ACh (AChR) yang tersedia pada membran postsinaps. Perubahan ini menyebabkan terjadinya penurunan efisiensi dari transmisi neuromuskular. Walaupun ACh dilepaskan secara normal dari ujung saraf, potensial listrik yang dihasilkan pada *end-plate* sangat kecil sehingga gagal untuk menghasilkan potensial aksi. Kegagalan ini dapat mengakibatkan kelemahan pada kontraksi otot.^{16,53}

Abnormalitas neuromuskular yang terjadi pada MG terjadi akibat adanya respons autoimun yang dimediasi oleh antibodi anti-AChR yang spesifik. Antibodi anti-AChR menyebabkan penurunan jumlah AChR yang tersedia pada *neuromuscular junction* melalui tiga mekanisme: (1) terjadi percepatan *turnover* AChR akibat *cross-link* dan endositosis reseptor; (2) blokade situs aktif AChR yang secara normal berikatan dengan ACh; dan (3) kerusakan pada membran otot postsinaps oleh antibodi yang berikatan dengan komplemen.^{16,17} Pada pasien akan mulai muncul gejala saat AChR berkurang sampai 30% dari jumlah normalnya.¹⁷

Sensitivitas terhadap ACh berkurang sebanyak 34-46% pada MG onset dini dan 60-80% pada MG kronik. Analisis ultrastruktural memperlihatkan bahwa hampir semua *junctional fold* pada pasien dengan onset dini masih intak. Akan tetapi, pada *endplate* MG kronik, *junctional fold* tersebut sudah mengalami kerusakan dan digantikan oleh debris membran vesikular. Jadi, penurunan sensitivitas terhadap ACh yg terjadi pada awal penyakit MG terjadi akibat inaktivasi atau *masking* reseptor oleh autoantibodi. Pada pasien MG kronik, penurunan sensitivitas tersebut terjadi akibat kombinasi 2 faktor: (1) *masking* AChR oleh autoantibodi, dan (2) desktruksi reseptor pada *junctional fold* akibat reaksi autoimun humoral dan selular.⁵⁴

Hal yang menginisiasi respons autoimun pada MG sampai saat ini belum diketahui. Akan tetapi, timus terlihat memegang peran penting dalam proses ini. Ditemukan timus yang abnormal pada sekitar 75% pasien dengan MG; sekitar 65% memiliki timus yang hiperplastik, dengan pusat germinal yang aktif. Sepuluh persen pasien memiliki tumor timus (timoma).^{16,17} Sel seperti otot dalam timus (sel mioid), yang memiliki AChR pada permukaannya, dapat berperan sebagai sumber autoantigen dan mencetuskan reaksi autoimun dalam kelenjar timus.¹⁶

2.6.3 Manifestasi Klinis

Gejala utama dari MG adalah kelemahan otot. Kelemahan yang terjadi semakin berat jika otot tersebut digunakan secara berulang, dan terjadi perbaikan pada istirahat. Perjalanan penyakitnya bervariasi. Eksaserbasi dan remisi dapat terjadi, khususnya selama beberapa tahun pertama setelah onset penyakit. Jarang terjadi remisi sempurna atau permanen.¹⁶

Distribusi kelemahan otot pada MG memiliki pola yang khas. Otot kranial, khususnya kelopak mata dan otot ekstraokuler adalah otot-otot yang paling sering terkena dampak penyakit ini, sehingga diplopia dan ptosis menjadi keluhan utama yang terumum ditemukan (pada sekitar 60% pasien). Diplopia biasanya terjadi saat pasien melakukan konvergensi visual atau menatap ke atas. Kelemahan fasial menyebabkan pasien kesulitan tersenyum. Kelemahan pada otot-otot pengunyah menjadi semakin jelas, terutama jika otot tersebut digunakan lama, seperti saat mengunyah daging. Suara dapat menjadi sengau akibat terjadinya kelemahan palatum. Pasien juga dapat mengalami disartria karena kelemahan otot lidah. Kesulitan dalam menelan dapat terjadi sebagai akibat dari gangguan pada palatum, lidah, atau faring, sehingga memudahkan terjadinya regurgitasi nasal atau aspirasi makanan.^{16,18}

Pada sekitar 85% pasien, kelemahan menjadi tergeneralisasi dan melibatkan otot-otot tungkai. Kelemahan tungkai biasanya terjadi pada otot-otot proksimal dan asimetris.^{16,18} Walaupun terdapat kelemahan otot, *deep tendon reflexes* masih normal.¹⁶ Bila kelemahan respirasi memberat, pasien membutuhkan bantuan respirasi. Keadaan ini dinamakan krisis miastenik.^{16,17}

2.6.4 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan Miastenia gravis meliputi obat antikolinesterase; agen immunosupresif, timektomi, dan plasmaferesis atau imunoglobulin intravena (IVIg).¹⁶

Myasthenia gravis (MG) biasanya dikontrol dengan obat antikolinesterase (neostigmin dan piridostigmin). Obat golongan ini menghasilkan perbaikan parsial pada sebagian besar pasien miastenik. Piridostigmin adalah obat yang

terutama digunakan dan sering dipakai untuk terapi jangka panjang. Obat ini meningkatkan jumlah ACh yang tersedia pada *neuromuscular junction* dengan menghambat degradasi ACh. Frekuensi dan dosis pemberian disesuaikan dengan kebutuhan pasien per hari. Efek samping muskarinik dari pemberian antikolinesterase adalah diare, mual, salivasi, berkeringat, kolik abdomen, miosis, bradikardi, dan bronkorea.^{16,17} Pada pasien dengan respons buruk dan yang memerlukan dosis besar, sering terjadi krisis kolinergik. Krisis ini ditandai dengan memberatnya kelemahan otot, dan munculnya efek samping muskarinik.²⁰

Bila respon terhadap antikolinesterase tidak adekuat dan terdapat kelemahan menyeluruh yang sedang hingga berat, pasien dapat diberikan kortikosteroid jangka panjang. Oleh karena itu, para tenaga medis harus bersiap-siap untuk menghadapi efek sampingnya dalam jangka panjang. Terapi tersebut juga tidak dianjurkan untuk anak-anak atau pasien dengan diabetes parah atau penyakit lain yang berpeluang memburuk. Kortikosteroid diberikan dalam bentuk prednison dengan dosis awal 15 hingga 20 mg per hari yang dapat ditingkatkan bila perlu.²⁰

Azatioprin dan obat immunosupresif lainnya merupakan terapi adjuvan terhadap steroid. Obat ini juga efektif bila digunakan sendiri pada pasien yang tidak toleran atau gagal merespon prednison. Banyak neurologis yang memulai terapi dengan kombinasi obat ini dan prednison di awal penyakit. Hal ini dilakukan dengan rencana menurunkan dosis kortikosteroid pada bulan ketiga dan keempat.²⁰

Dalam keadaan MG berat yang refrakter terhadap terapi antikolinesterase dan prednison, atau mengalami deteriorasi akut, pasien diberikan plasmaferesis atau imunoglobulin intravena. Kedua jenis terapi ini terutama digunakan untuk mengontrol krisis miastenik. Pada pasien yang kondisinya memburuk atau berada dalam krisis, obat-obat ini hanya memberi keuntungan sementara sehingga tidak digunakan secara teratur.^{17,20}

Timektomi diasosiasikan dengan perbaikan klinis pada 85% kasus, dan 35% pasien terlihat mengalami remisi sempurna. Timektomi dipertimbangkan sebagai prosedur elektif pada pasien MG dalam usia pubertas hingga 50 tahun.

Operasi ini tidak dilakukan bila pasien dalam keadaan deteriorasi akut. Semua pasien dengan timoma juga membutuhkan timektomi.^{17,20}

2.7 Pankuronium Bromida (Pavulon®)

2.7.1 Mekanisme Kerja

Pankuronium adalah *non-depolarising neuromuscular blocking agent* dengan durasi medium, memblokir transmisi impuls saraf motorik ke reseptor otot rangka.^{55,56} Pankuronium berikatan secara kompetitif pada reseptor kolinergik pada *motor end-plate*. Seiring dengan peningkatan konsentrasi asetilkolin di *neuromuscular junction*, pankuronium terlepas dan tonus otot kembali normal.⁵⁷ Obat ini juga meningkatkan denyut jantung dengan memblokir langsung reseptor asetilkolin di jantung, namun efek ini kecil pada dosis terapi. Obat ini tidak menyebabkan pelepasan histamin atau blokade ganglion sehingga tidak menyebabkan hipertensi atau bronkospasme.⁵⁵

2.7.2 Farmakokinetik

Untuk intubasi endotrakeal, relaksasi otot dicapai dalam 2 – 3 menit dengan dosis awal 0,06 mg/kg IV. Efeknya mulai berkurang setelah 35 – 45 menit. Onset dan durasi kerja pankuronium bersifat *dose-dependent*. Dosis tambahan yang diberikan setelah dosis awal dapat sedikit meningkatkan besarnya blokade. Obat ini memiliki ikatan dengan plasma protein sebesar 87%, berikatan kuat dengan gamma globulin.⁵⁵

2.7.3 Indikasi

Obat ini terutama digunakan sebagai tambahan anestesia bedah, untuk menimbulkan relaksasi otot rangka. Hal ini dibutuhkan untuk memfasilitasi manipulasi operatif.⁵⁵ Obat ini diindikasikan juga pada pasien dengan kontraindikasi suksinilkolin namun membutuhkan intubasi endotrakeal.^{55,56,57} Obat ini juga digunakan untuk membantu kerja ventilator mekanik dengan mengurangi atau menghilangkan usaha napas spontan pada pasien rawat intensif.^{55,56,57} Obat ini diberikan pada pasien dengan bronkospasme yang tidak responsif dengan terapi konvensional pasien dengan tetanus berat atau keracunan dimana spasme otot

Universitas Indonesia

menghambat ventilasi yang adekuat, pasien dengan status epileptikus, yang tidak mampu melakukan ventilasi spontan.⁵⁶

2.7.4 Dosis dan Cara Pemberian

Injeksi pankuronium bromida BP diberikan secara intravena. Dosis harus disesuaikan dengan masing-masing individu pada tiap kasus. Selain itu juga harus diperhatikan interaksi dengan obat anestesi atau obat lainnya yang diberikan bersamaan, status klinis pasien dan durasi blok neuromuskular.⁵⁵

2.7.5 Kontraindikasi

Kontraindikasi untuk pemberian obat ini adalah:

- Hipersensitivitas terhadap pankuronium bromida atau ion bromida⁵⁵
- Ketidakmampuan untuk mengontrol jalan napas dan/atau menyokong ventilasi dengan oksigen dan tekanan positif⁵⁷
- Penyakit neuromuskular, misalnya MG⁵⁷

2.7.6 Efek Samping

Komplikasi tersering akibat pemberian obat biasanya diasosiasikan dengan pemanjangan kerja obat ini melebihi periode yang dibutuhkan. Hal ini dapat bervariasi dari kelemahan otot sampai paralisis otot rangka berkepanjangan yang menimbulkan gagal napas atau apnoe. Sepuluh persen pasien mengalami peningkatan tekanan darah dan/atau denyut nadi ringan hingga sedang setelah pemberian. Pankuronium menurunkan tekanan intraokular dan menginduksi miosis.⁵⁵ Pada beberapa kasus ditemukan efek samping lokal pada tempat penyuntikan, berupa rasa nyeri dan terbakar. Efek samping lainnya antara lain salivasi berlebihan, *rash* transien dan mengi.^{55,56} Tanpa penggunaan sedasi secara bersamaan, penggunaan pankuronium bromida dihubungkan dengan resiko psikologis.⁵⁶

2.8.7 Perbandingan Efek Pankuronium Bromida dengan D-Tubokurare

Pankuronium bekerja lima kali lebih poten daripada d-tubokurare. Onset kerja pankuronium lebih cepat daripada d-tubokurare, yang ditandai dengan depresi

nafas. Durasi kerja pankuronium hampir sama dengan d-tubokurare. Sebuah studi menyatakan bahwa onset kerja pankuronium yang lebih cepat dibandingkan d-tubokurare memungkinkan dilakukannya intubasi trakeal satu menit setelah injeksi obat. Tiga menit setelah injeksi pankuronium, intubasi dapat dilakukan dengan mudah pada 95% pasien dibandingkan dengan 45% pasien yang mendapat d-tubokurare.⁵⁸

