

TEXT-BOOK READING

NEUROMUSCULAR PHYSIOLOGY



Oleh:
Made Indrayani
dr. Putu Agus Surya Panji, SpAn.KIC

**DALAM RANGKA MENGIKUTI KEPANITERAAN KLINIK MADYA
BAGIAN/SMF ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF
RSUP SANGLAH DENPASAR/ FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
UDAYANA
2017**

Neuromuskular Junction adalah sinaps yang berkembang antara saraf motorik dan serat otot yang terdiri dari beberapa komponen: presinaps saraf terminal, membrane otot postsinaptik dan intervensi celah. Terdapat beberapa sumber mengenai konsep bahwa impuls saraf memberikan inervasi secara langsung pada otot yang menghasilkan kontraksi otot — "teori listrik." Teori ini dipatahkan dengan penemuan peran asetilkolin pada transmisi neuromuskular^{1,2,3}, dan pada tahun 1936, hadiah Nobel dalam Fisiologi di bidang Kedokteran didapatkan oleh Sir Henry Hallett Dale dan Otto Loewi " untuk penemuan berkaitan dengan transmisi kimia pada impuls saraf." Hal ini diikuti oleh penemuan bahwa membran otot yang terikat protein alosentrik merupakan reseptor asetilkolin nikotinic⁴.

A. TIPE OTOT

Otot umumnya diklasifikasikan menjadi otot rangka, otot polos dan otot jantung. Otot-otot rangka dan jantung adalah otot-otot lurik sebagai bagian dasar dari filamen kontraktile. Namun, ada perbedaan histologis dan fungsional antara dua otot ini. Sel-sel otot rangka memiliki nukleus lebih dari satu dan berbentuk seperti tabung, sedangkan sel-sel otot jantung memiliki satu atau dua nukleus yang bercabang dan mengandung intercalated disc. Otot rangka bertanggung jawab atas tindakan disadari, sedangkan otot polos dan otot jantung memiliki fungsi yang terkait dengan sistem kardiovaskular, pernafasan, saluran pencernaan, dan genitourinari. Otot menyusun 45-50% massa tubuh total, dimana otot rangka mengisi sekitar 40% dari massa tubuh. Perkiraan 250 juta sel terdapat di setiap otot rangka yang berjumlah lebih dari 400 otot di tubuh manusia. Sel-sel otot adalah sel-sel yang sangat khusus untuk mengkonversi energi kimia menjadi energi mekanik. Gangguan aktivitas otot terlibat dalam banyak penyakit, termasuk hipertensi, aterosklerosis, asma, dan gangguan saluran pencernaan.

B. MOTOR UNIT

Otot rangka vertebrata dipersarafi oleh sebagian besar neuron yang dimulai dan disebarkan dari sel tubuh yang terletak di batang otak atau ventral (anterior) sumsum

tulang (Gambar 11 - 1)⁵. Akson neuron dimulai dan disebarkan hingga mencapai otot melalui saraf tepi campuran. Cabang saraf motorik pada otot rangka mensyarafi masing-masing saraf terminal dan menginervasi sel otot tunggal.

Motor unit merupakan unit fungsional kontraktile yang terdiri dari satu motor neuron myelinated α dan semua serat otot menerima inervasi dari neuron ini. Motor unit memiliki berbagai variasi ukuran. Serat motor yang besar menginervasi lebih banyak dibandingkan serat yang lebih kecil. Pada dasarnya, serat motor unit kecil menginervasi “red-slow” sedangkan serat motor unit besar menginervasi “white or pale fast”. Serat otot “red slow” memiliki penampakan merah sebagai hasil dari tingginya myoglobin, mitokondria, dan kapiler jika dibandingkan dengan serat otot putih. Tidak seperti serat otot putih, serat otot merah resisten terhadap rasa lelah⁶. Ototnya mengandung berbagai variasi motor unit yang susunannya tergantung dari fungsinya.

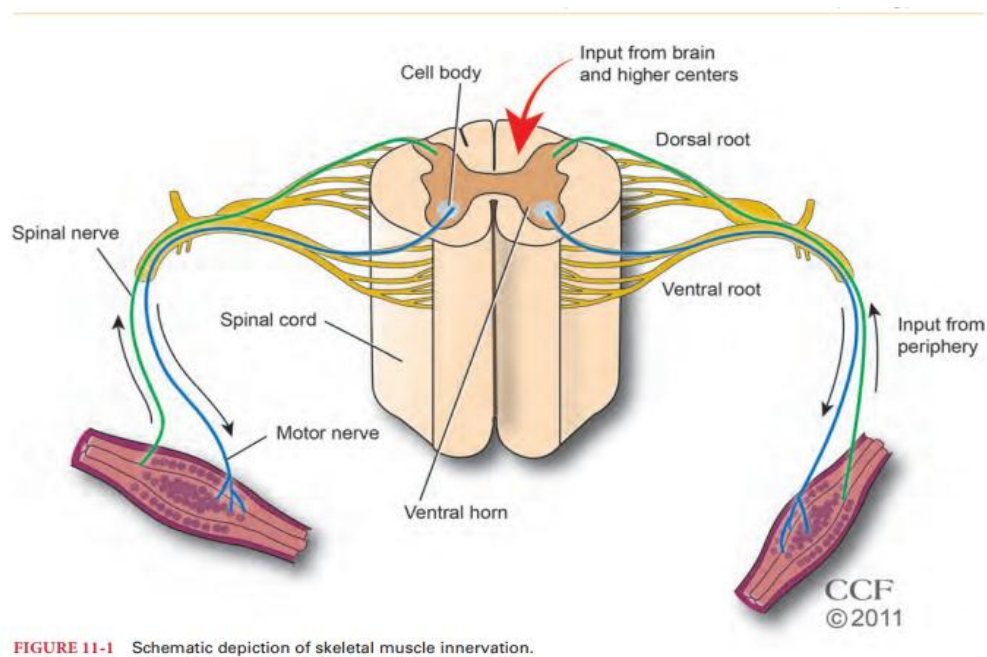


FIGURE 11-1 Schematic depiction of skeletal muscle innervation.

Gambar 1. Skematik Inervasi Otot Rangka

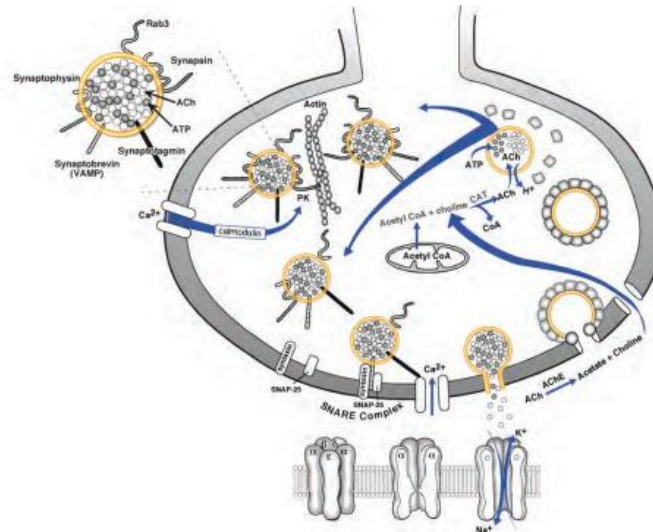
C. NEUROMUSCULAR JUNCTION

Neuromuscular Junction (NMJ) atau endplate adalah sinaps yang spesial dimana saraf motorik presinaptik bertemu dengan membran postsinaptik dari otot rangka (motor

endplate) (Gb. 2). Susunan, diferensiasi dan fungsi NMJ memerlukan interaksi tepat antara saraf dan sel otot. Kegagalan dari interaksi ini akan menyebabkan gangguan yang luas terhadap aktivitas neuromuskular. Perlu di ingat pada saat periode awal setelah lahir, serat otot menerima beberapa inervasi. Hal ini telah dibuktikan pada tikus, 2 hari setelah lahir 75% serat otot menerima beberapa inervasi (>95% menerima 2 axon)⁷. Namun transisi dari beberapa inervasi menjadi satu inervasi yang diterima NMJ berlangsung dalam beberapa hari⁷. Cabang akhir dari saraf motor membentuk kompleks saraf terminal yang invaginate ke serat otot rangka dan berjalan di sekitar sarcolemma. Masing-masing saraf motor yang menuju serat otot kehilangan lapisan myelin dan membuat kontak dengan satu serat otot untuk membentuk NMJ. Saraf motor yang tidak diselubungi myelin dan tidak berhubungan dengan serat otot dibatasi oleh sel Schwann. Sel Schwann penting untuk perkembangan, pertahanan dan perbaikan dari NMJ¹.

NMJ di rancang untuk mengirimkan impuls listrik dari saraf terminal ke otot rangka melalui transmitter kimia yaitu asetilkolin (Ach). Struktur NMJ memiliki 3 komponen : (a) presinaptik (prejunctional) yang mengandung vesikel sinaptik (berisi Ach) dan mitokondria. (b) Celah sinaptik yang mengandung lamina basalis dimana enzim asetilkolinesterase memiliki peran untuk menghidrolisis Ach bebas. (c) postsinaptik atau postjunctional yang bentuknya terlipat yang disebut dengan secondary folds. Lipatan ini akan meningkatkan luas permukaan area postsinaptik. Reseptor asetikolin nikotinik terkonsentrasi di area lipatan dan voltage gates sodium kanals (VGSC) atau kanal natrium ada di dalam lipatan ini.

Transmisi neuromuskular tergantung dari mekanisme orchestrated termasuk (a) sintesis, penyimpanan dan pelepasan asetikolin dari area presinaptik NMJ; (b) ikatan asetikolin di reseptor nikotinik pada membran otot (area postsinaptik) dan aksi potensial; (c) Kecepatan hidrolisis dari asetikolin bebas oleh enzim asetilkolinesterase yang ada di celah sinaptik; (d) adaptasi dari protein kontraksi otot pada kebutuhan fungsional¹. Sinaptik plasticity adalah kemampuan sinaptik untuk merespon untuk digunakan atau tidak.



Gambar 2. Sinaptik vesikel eksositosis – siklus endositosis. Setelah adanya potensial aksi dan masuknya kalsium, fosfolirasi sinaptik akan teraktivasi oleh protein kinase I dan II. Aktivasi ini akan menyebabkan mobilisasi dari vesikel sinaptik (SVs) dari cytomatrix menuju ke membrane plasma. Pembentukan kompleks SNARE merupakan langkah penting untuk proses docking. Setelah terjadi fusi pada Svs dengan membrane plasma presinaptik, asetilkolin (ACh) akan dikeluarkan menuju celah sinaptik. Beberapa molekul asetilkolin akan terikat di reseptor asetilkolin nikotik (nAChRs) pada membrane postsinaptik ketika yang lainnya di hidrolisis secara cepat oleh asetikolinesterase (AChE) di celah sinaptik menjadi kolin dan asetat. Kolin akan digunakan kembali di bagian terminal karena afinitasnya yang tinggi, sehingga menjamin ketersediannya untuk mensintesis kembali asetilkolin. Proses eksositosis diikuti oleh proses endositosis tergantung dari pembentukan clathrin coat dan aktifitas dynamin. Setelah proses recovery membrane SV, lapisan vesikel yang terlapis akan hilang dan proses ini akan dimulai lagi. (Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al. *Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist*. *Anesthesiology*. 2002;96:202–231.)

1. Area Presinaptik

Vesikel Sinaptik

Vesikel sinaptik (SVs) adalah organel sekretori (Gb 11-2). SVs mensintesis badan sel saraf di retikulum endoplasmik dan dikirimkan ke saraf terminal melalui sistem mikrotubular. SVs di ujung saraf motor berisi Ach. Asetilkolin pertama kali di sintesis di dalam sitoplasma saraf terminal dari bentuk awal yaitu acetyl koenzim A dan kolin yang dikatalisis oleh enzim kolin asetiltransferase. Kemudian Ach akan terakumulasi di dalam vesikel. Masing-masing vesikel berisi 5.000-10.000 molekul asetilkolin. Vesikel sinaptik memiliki protein khusus yang dapat dibagi menjadi 2 kelas fungsional : (1) protein yang terlibat dalam pengambilan neurotransmitter (protein transport); (2) protein

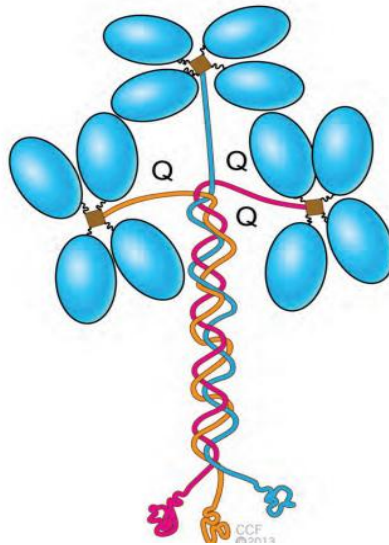
yang memediasi membran SVs sebagai *docking*, *fusion* dan *budding*. Signal Ca^{2+} memiliki peran dalam proses eksitasi vesikel asetikolin.

Amplitudo *Miniature Endplate Potential* (MEPP) mewakili depolarisasi membran postsinaptik yang dihasilkan oleh satu vesikel. *Endplate Potential* (EPP) hasil dari gabungan MEPP dihasilkan oleh Ach yang mengandung 30-500 SVs. Hampir 50% asetikolin bebas di hidrolisis oleh asetikolinesterase selama waktu difusi melintasi celah sinaptik sebelum mencapai nAChRs. Produk dari hidrolisis yaitu kolin dan asetat. Kolin akan digunakan kembali karena memiliki afinitas yang tinggi di daerah terminal sehingga ini akan tersedia untuk resintesis asetilkolin. Obat hemicholinium-3 akan menghambat mekanisme ini. Setelah eksositosis, komponen membran dari SVs akan diambil alih oleh endositosis untuk digunakan kembali.

2. Celah Sinaptik

Celah sinaptik memiliki lebar 20-50 nm, yang memisahkan saraf dengan membran plasma serat otot dan mengandung cairan ekstraseluler. Enzim asetikolinesterase terikat di lamina basalis dari celah sinaptik. (Gb. 11-3)

Asetikolinesterase termasuk enzim yang memiliki kemampuan katalitik tinggi. Efisiensi dari asetikolinesterase bergantung dari kecepatan aktivitas katalis. Enzim ini mampu mengkatalis hidrolisis asetilkolin (4.000 molekul hidrolisis asetilkolin per enzim aktif per detik) mendekati batas kemampuan difusi⁹. Asetilkolinesterase banyak terdapat di NMJ dan menjadi lebih sedikit di sepanjang serat otot¹⁰. Asetikolinesterase diatur oleh aktivitas otot dan depolarisasi spontan dari saraf pada membran plasma¹¹. Setelah *denervation*, ada penurunan yang signifikan dari densitas molekul asetikolinesterase di NMJ. Sebagai tambahan pada hidrolisis dari asetilkolin¹²



Gambar 3. Struktur Asetikolinesterase

3. Area Postsinaptik

Reseptor Asetilkolin Nikotik di Neuromuskular Junction

Pada otot mamalia dewasa reseptor asetilkolin (nAChR) adalah sebuah kompleks pentameric yang terdiri dari 2 subunit α yang berhubungan dengan satu subunit β , δ , dan ϵ (Gb 11-4). Subunit ini akan membentuk celah transmembran serta kantong ekstraseluler untuk mengikat asetilkolin. Setiap dua subunit α memiliki ikatan dengan satu molekul asetilkolin. Ikatan ini berada di dalam protein tepatnya 3,0 nm di atas permukaan membran¹³. Pada janin, nAChR mengandung subunit γ dan tidak mengandung subunit ϵ yang hanya terdapat pada orang dewasa. nAChR yang matur memiliki durasi penghancuran yang lebih cepat dan konduksi yang lebih kuat terhadap natrium, kalsium dan kalium dibandingkan nAChR janin^{1,14}.

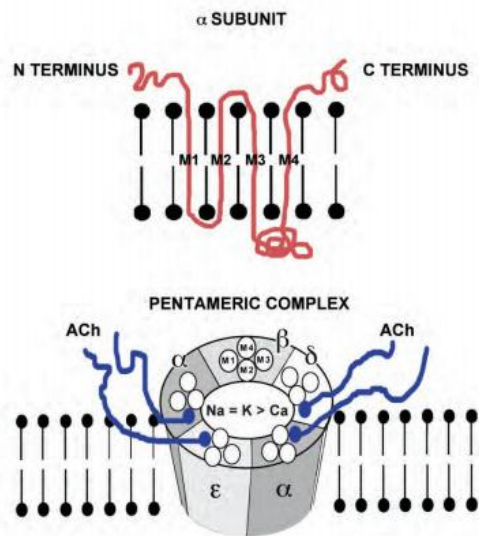
nAChR janin memiliki kemampuan konduksi yang lemah dibandingkan dengan orang dewasa (Gb. 11-5). Pelepasan asetilkolin menyebabkan aktivasi dan menurunkan kemungkinan terbukanya kanal. nAChR ini resisten terhadap neuromuskular yang tidak mengalami depolarisasi dan lebih sensitif terhadap susinikolin (SCh)¹⁵. Ketika depolarisasi, isoform yang belum matur memiliki kemampuan membuka kanal K^+ lebih lama¹⁶.

Secara simultan ikatan molekul asetilkolin dan dengan dua subunit α dari nAChR menginisiasi terbukanya kanal melalui pusat reseptor, memungkinkan ion natrium dan ion kalsium untuk masuk ke sel otot rangka dan ion kalium akan keluar sel. Masing-masing NMJ mengandung beberapa juta reseptor postjunctional dan dari penghancuran asetilkolin di saraf terminal akan menyediakan setidaknya 400.000 reseptor. Sebagai hasilnya, reseptor yang terbuka ini cukup untuk memulai depolarisasi dan menciptakan potensial aksi yang merangsang kontraksi dari otot rangka.

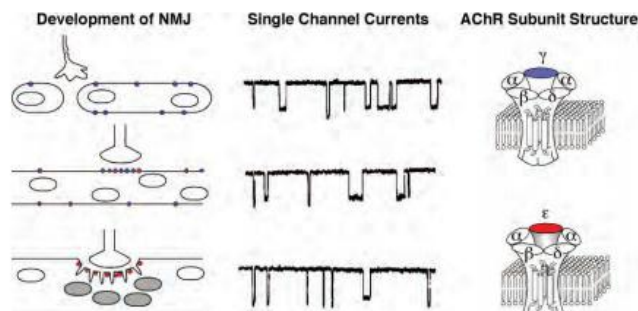
Dua subunit α selain menjadi tempat terikatnya asetilkolin, juga menjadi tempat terikatnya obat neuromuskular. Obat-obat non-depolarisasi memblok ikatan neuromuskular pada satu atau kedua subunit α , namun tidak seperti asetilkolin sehingga reseptornya tetap tertutup. Oleh karena itu, ion tidak bisa melalui saluran ini dan tidak terjadi depolarisasi. Apabila kanal yang tertutup dalam jumlah yang cukup akan terjadi blokade transmisi neuromuskular. Obat ini akan melakukan efektivitasnya pada satu atau dua subunit α . Ini akan menghasilkan sinergisme dari dua jenis obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Ikatan obat ini tergantung dari jumlah asetilkolin dan jumlah obat di reseptor serta afinitas dari reseptor terhadap neurotransmitter atau obat tersebut. Ketika obat ini berdifusi dengan nAChR, kemungkinan ikatan dengan asetilkolin akan meningkat, dan menyebabkan efek obat akan menurun.

Susnikolin (SCh) secara struktur memiliki dua molekul asetilkolin yang saling terikat, yang partial agonis di nAChR dan membuka kanal ion. Terbukanya kanal ini hanya memerlukan satu molekul SCh dari subunit α . Subunit α yang lain akan menempati asetilkolin atau SCh yang lain. Karena SCh tidak di hidrolisis oleh asetilkolinesterase, kanal ini akan tetap terbuka untuk beberapa saat. Namun SCh dapat berdifusi dengan nAChR atau secara berulang dengan nSChR lain sampai di hancurkan dari area NMJ dan di hidrolisis oleh kolinesterase plasma.

Dosis yang lebih tinggi dari obat penghambat neuromuskular juga dapat mencegah aliran normal ion dengan memasukkannya ke dalam kanal yang dibentuk oleh nAChRs untuk menghasilkan blokade pada kanal. Blokade ini serupa dengan kanal ion sodium.



Gambar 4. Komposisi subunit reseptor asetilkolin nikotinik (nAChR) di permukaan *endplate* otot mamalia dewasa. AChR pada orang dewasa adalah membrane protein intrinsic dengan 5 subunit berbeda ($\alpha_2\beta\delta\epsilon$). Masing-masing subunit mengandung empat domain heliks yang ditandai sebagai M1 sampai M4. Domain M2 membentuk celah kanal. Gambar atas memperlihatkan sebuah subunit α dengan termini N dan C pada permukaan ekstraseluler membrane lipid bilayer. Diantara termini N dan C, subunit α membentuk 4 heliks (M1, M2, M3 dan M4), yang terdapat disepanjang membrane bilayer. Gambar bawah memperlihatkan struktur pentameric dari nAChR otot mamalia dewasa. Dua subunit termini N akan bekerja sama untuk membentuk kantung yang akan akan mengikat asetilkolin. Pada kantung ini terjadi ikatan α — ϵ dan α — δ . Domain M2 berada di sepanjang saluran kanal ion. Double ligand kanal ion mempunyai permeabilitas yang sama terhadap natrium, kalium, dan kalsium. (From Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al. *Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology.* 2002;96:202–231.)



Gambar 5. Perkembangan Neuromuscular Junction. (Kiri) kerucut motor neuron melakukan kontak dengan myotube saat melakukan proses penggabungan dari myoblasts dan memperlihatkan reseptor asetilkolin nikotinik dari janin (nAChRs; ditandai dengan warna biru) pada permukaan membrane. Otot dewasa, nAChRs dewasa (ditandai dengan warna merah) terkonsentrasi secara dominan pada NMJ. (Gambar tengah) Rekaman

terbukanya kanal AChR pada membrane otot pada berbagai tahap perkembangan neuromuscular. Janin (atas) dan nAChRs dewasa (bawah) diaktivasi oleh asetilkolin untuk membentuk saluran ion dengan konduktansi yang berbeda. (Kanan) komposisi subunit AChR janin dan dewasa. Karakteristik nAChR dewasa dan janin ditandai dengan tidaknya subunit ϵ dan γ . (From Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;96:202–231.)

D. TRANSMISI NEUROMUSKULAR DAN EKSITASI-KONTRAKSI COUPLING

1. Saraf Motor

Depolarisasi dari serat motor akan membuka kanal kalsium yang memicu mobilisasi dari vesikel sinaptik dan fusi pada saraf terminal untuk menghasilkan asetilkolin.

Beberapa bentuk kanal kalium yang ada di saraf terminal akan membatasi jumlah kalsium dan pelepasan transmitter¹⁷.

2. Otot

Pelepasan asetilkolin akan melakukan ikatan dengan subunit α dari nAChRs. Kanal ligand-gated ini akan terbuka seketika ketika dua molekul asetilkolin terikat secara kooperatif di permukaan ekstraseluler dari protein, yang menyebabkan pertukaran subunit. Ketika kanal terbuka, sodium akan mengalirkan protonnya melewati gradien elektrokimia ke dalam sel otot dan terjadi depolarisasi pada membran sel otot di NMJ. Secara simultan kalium keluar dari sitosol serat otot¹⁷⁻¹⁸.

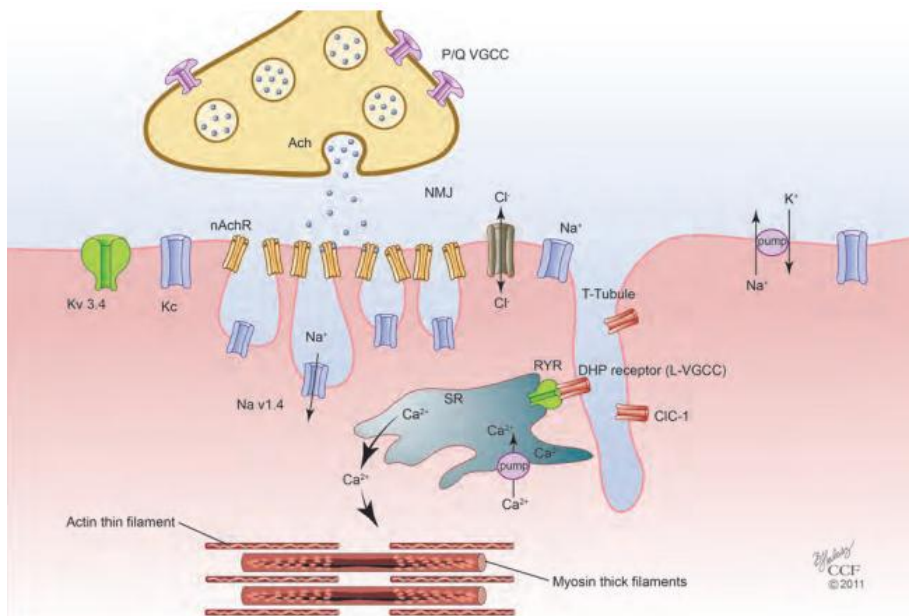
Aktivasi depolarisasi kanal sodium yang terjadi di membran otot, mediasi dan inisiasi dari potensial aksinya akan melewati membran otot dan tubulus tranverse yang akan menghasilkan puncak dari potensial aksi¹⁷⁻¹⁹.

Terdapat dua tipe kanal kalsium, reseptor dihydropyridine (DHPR) di tubulus – T dan reseptor ryanodine (RyR1) di retikulum sarkoplasma (Gb. 11-6). DHPR berperan sebagai sensor tegangan^{20,21} dan diaktivasi oleh depolarisasi membran, yang pada gilirannya akan mengaktifkan reseptor RyR1. Interaksi DHPR-RyR1 akan menghasilkan banyak kalsium dari retikulum sarkoplasma yang mengakibatkan peningkatan kalsium bebas di myoplasmic yang mengikat troponin C²². Ini akan mengawali pergerakan dari

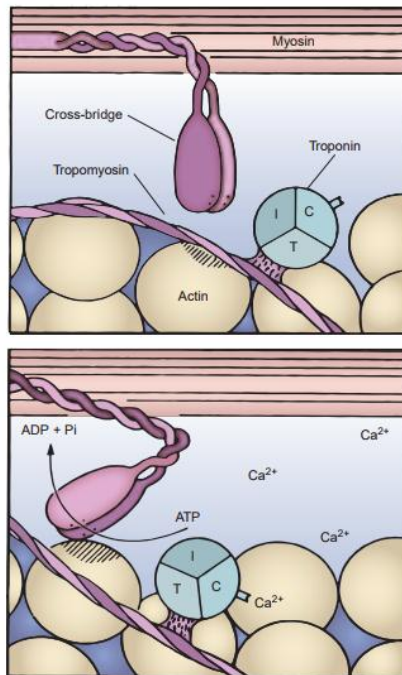
tropomyosin pada filamen tipis (actin) dan melewati jembatan antara kanal pengikat myosin pada actin. Proses ini dikenal sebagai coupling eksitasi-kontraksi (Gb. 11-7)²³.

Secara singkat setelah kalsium dikeluarkan, reticulum sarkoplasma memulai akumulasi ion ini melalui transport aktif (pompa kalsium). Mekanisme transport ini akan menghasilkan akumulasi 2.000-fold di dalam reticulum sarkoplasma. Adenosine triphosphate (ATP) menyediakan energi untuk transport ion kalsium. Ketika konsentrasi kalsium di sarkoplasma turun secara signifikan, cross-bridging antara aktin dan myosin berhenti dan otot rangka menjadi relaksasi. Kegagalan pompa ion kalsium akan menghasilkan kontraksi otot rangka yang berkelanjutan dan ditandai dengan peningkatan produksi panas, yang bisa menyebabkan hipertermia malignan. Gen yang mengatur kanal ion kalsium adalah kromosom 19. Mutasi pada gen ini berhubungan dengan hipertermia malignan pada beberapa kasus.

Repolarisasi membran otot diawali dengan penutupan kanal sodium dan terbukanya kanal potassium²⁴. Potensial membrane otot kembali ke level istirahat (-70 sampai -90 mV) yang tercapai dengan memasukkan klorida ke dalam sel melalui kanal sensitif klorida¹⁷.



Gambar 6. Transmisi neuromuscular dan coupling eksitasi-kontraksi. ACh, asetilkolin; VGCC (P/Q), kanal kalsium (tipe P/Q); nAChR, reseptor asetilkolin nikotinic; NMJ, neuromuscular junction; RYR, reseptor ryanodine; DHP, reseptor dihidropiridin; SR,reticulum sarkoplasma; CIC, pelepasan kalsium-induced-kalsium.



Gambar 7. Kontraksi otot rangka yang di inisiasi oleh penempelan ion kalsium di troponin, akan mengawali hidrolisis adenosin triphosphate dan cross-bridging antara aktin dan myosin. (From Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003, with permission.)

E. Aliran darah

Aliran darah otot rangka bisa meningkat lebih dari 20 kali saat aktivitas berat. Saat istirahat, hanya 20% sampai 25% kapiler yang terbuka dan aliran darah menuju otot rangka mencapai 3-4 mL/100g/menit. Saat aktivitas berat, hampir semua otot rangka menjadi paten. Terbukanya kapiler yang kolaps akan mengurangi jarak difusi oksigen dan nutrisi dari kapiler menuju serat otot dan berkontribusi untuk memperluas area difusi nutrisi dari darah. Olahraga akan menurunkan konsentrasi oksigen local yang pada gilirannya menyebabkan vasodilatasi, karena dinding pembuluh darah tidak mampu menahan kontraksi dengan jumlah oksigen yang kurang memadai. Jika tidak, kekurangan oksigen dapat merangsang pelepasan zat vasodilator seperti ion potassium dan adenosine. Olahraga berkaitan dengan stimulasi pusat pada sistem saraf simpatik yang bermanifestasi sebagai vasokonstriksi pada jaringan non-muskular dan peningkatan tekanan darah sistemik. Peningkatan tekanan darah yang berlebihan akan diatasi dengan dilatasi vaskular yang terjadi pada massa jaringan yang besar yang diwakili oleh otot

rangka. Pengecualian terhadap vasokonstriksi jaringan yang di induksi oleh olahraga pada sirkulasi koroner dan serebral. Secara teleologis jantung dan otak sangat penting untuk respon saat olahraga, begitu pula otot rangka.

F. Otot Polos

Otot Polos dibedakan secara anatomi dari otot rangka dan otot jantung karena tidak memiliki cross-striations (aktin dan miosin tidak diatur dalam susunan regular). Otot polos dikategorikan sebagai otot multiunit polieter dan visceral. Kontraksi otot polos secara kontinyu diatur oleh impuls saraf dan kontraksi spontan sangat jarang terjadi. Contoh otot polos adalah otot siliaris mata, iris mata, dan otot polos pada beberapa pembuluh darah besar.

Sel otot polos memiliki sedikit tubulus-T yang memberikan aliran listrik ke retikulum sarkoplasma. Namun, sarkolema otot polos memiliki kantung saku (*caveolae*) yang mungkin sebagai kanal kalsium yang berkorelasi dengan kanal kalsium. Ion kalsium dilepaskan dari retikulum sarkoplasma ke dalam mioplasma saat terdapat stimulasi neurotransmitter, hormone dan obat-obat pengikat reseptor pada sarkolema. Kanal ion kalsium pada retikulum sarkoplasma dari otot polos termasuk reseptor ryanodine dan inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃). Neurotransmitter atau hormon yang berikatan dengan reseptor bisa mengaktifasi phospholipase C diikuti oleh generasi dari pesan kedua oleh IP₃. Kanal IP₃ teraktivasi ketika hormone terikat pada reseptor bebas kalsium di retikulum sarkoplasma sel otot polos.

Otot polos visceral ditandai oleh selaput sel yang menghubungkan membrane sel yang berdekatan, membentuk syncytium fungsional yang sering mengalami kontraksi spontan sebagai satu kesatuan tidak adanya stimulasi saraf. Potensial aksi spontan ini sangat menonjol pada struktur tubular yang berperan untuk gerakan peristaltic di tempat-tempat seperti empedu, ureter dan saluran gastrointestinal. Plateau dari potensial aksi otot polos visceral bias terjadi selama 30 detik di area ureter dan rahim. Potensi transmembrane dalam kondisi istirahat kira-kira 260 mV, kira-kira 30 mV kurang negatif dibandingkan otot rangka. Stimulasi oleh tidak adanya inervasi ekstrinsik, otot polos menjadi lebih sensitive terhadap hormone dan faktor jaringan. Sebagai contoh, spasme otot polos bias bertahan selama beberapa jam sebagai respon terhadap norepinefrin atau hormone atidiuretik, yang menyebabkan faktor lokal seperti penurunan oksigen atau

akumulasi ion hydrogen akan menyebabkan vasodilatasi. Faktor lokal dan hormone dapat menyebabkan kontraksi otot polos melalui mekanisme aktivasi transport ion kalsium. Obat relaksasi otot polos bekerja dengan meningkatkan konsentrasi siklik adenosine monophosphate atau siklik guanosine monophosphate intraseluler.

Mekanisme Kontraksi Otot Polos

Otot polos mengandung aktin dan myosin, tetapi tidak seperti otot rangka, otot polos memiliki troponin yang lebih sedikit. Pada otot rangka kalsium terikat dengan troponin untuk mengawali cross-bridging, pada otot polos kalsium akan membentuk kompleks dengan calmodulin yang akan mengaktifkan enzim untuk fosforilasi dari myosin. Myosin ini memiliki aktivitas ATPase, dan aktin akan bergerak diatas myosin untuk menghasilkan kontraksi.

Sumber dari kalsium pada otot polos berbeda dengan otot rangka karena reticulum sarkoplasma pada otot polos kurang berkembang. Sebagian besar kalsium yang menyebabkan kontraksi otot polos masuk dari cairan ekstraseluler pada saat potensial aksi. Waktu yang diperlukan untuk difusi ini adalah 200-300 ms, yang mana kira-kira 50 kali lebih lama dari pada otot rangka. Selanjutnya relaksasi otot polos dicapai dengan transportasi ion kalsium yang dipompa kembali ke dalam cairan ekstraseluler atau ke dalam reticulum sarkoplasma. Pompa ion kalsium ini berlangsung lambat jika dibandingkan dengan pompa pada reticulum sarkoplasma otot rangka. Sehingga kontraksi otot polos seringkali timbul dalam hitungan detik bukan milidetik. Tidak seperti otot rangka, otot polos jarang mengalami atrofi jika mengalami kerusakan namun otot menjadi lebih responsive terhadap rangsangan normal. Hipersensitivitas ini merupakan fenomena umum yang sebagian besar terjadi karena adanya sintesis atau aktivasi reseptor yang lebih banyak.

Pada NMJ sifat yang ada di otot rangka tidak dimiliki oleh otot polos. Cabang serabut saraf berdifusi di atas serat otot polos tanpa membuat kontak langsung. Serat saraf ini mensekresikan neurotransmitter ke dalam cairan interstitial yaitu ruang berukuran beberapa micron di sel otot polos. Dua neurotransmitter yang berbeda, asetilkolin dan norepinefrin, disekresikan oleh sistem saraf otonom yang menginervasi otot polos. Asetilkolin adalah neurotransmitter eksitasi untuk otot polos di beberapa tempat dan berfungsi sebagai neurotransmitter penghambat di tempat lain. Norepinefrin memiliki

kebalikan dari efek asetilkolin. Hal ini diyakini dengan adanya reseptor khusus atau reseptor penghambat pada membrane otot polos akan menentukan respon terhadap asetilkolin atau norepinefrin. Ketika neurotransmitter berinteraksi dengan reseptor penghambat, potensial membrane pada serat otot polos menjadi lebih negatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, et al. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;96:202–231.
2. Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*. 1921;189:239–242.
3. Dale HH, Feldberg W, Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J Physiol*. 1936;86:353–380.
4. Changeux JP. The acetylcholine receptor: an “allosteric” membrane protein. *Harvey Lect*. 1981;75:85–254.
5. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, et al. *Physiology*. 5th ed. St Louis: Mosby; 2004.
6. Burke RE, Levine DN, Zajac FE III. Mammalian motor units: physiological-histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius. *Science*. 1971;174:709–712.
7. Colman H, Nabekura J, Lichtman JW. Alterations in synaptic strength preceding axon withdrawal. *Science*. 1997;275:356–361.
8. Hughes JR. Post-tetanic potentiation. *Physiol Rev*. 1958;38:91–113.
9. Rosenberry TL. Acetylcholinesterase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1975;43:103–218.
10. Cresnar B, Crne-Finderle N, Breskvar K, et al. Neural regulation of muscle acetylcholinesterase is exerted on the level of its mRNA. *J Neurosci Res*. 1994;38:294–299.
11. Rossi SG, Vazquez AE, Rotundo RL. Local control of acetylcholinesterase gene expression in multinucleated skeletal muscle fibers: individual nuclei respond to signals from the overlying plasma membrane. *J Neurosci*. 2000;20:919–928.
12. Sung JJ, Kim SJ, Lee HB, et al. Anticholinesterase induces nicotinic receptor modulation. *Muscle Nerve*. 1998;21:1135–1144.
13. Machold J, Weise C, Utkin Y, et al. The handedness of the subunit arrangement of the nicotinic acetylcholine receptor from *Torpedo californica*. *Eur J Biochem*. 1995;234:427–430.

14. Villarroel A, Sakmann B. Calcium permeability increase of endplate kanals in rat muscle during postnatal development. *J Physiol (Lond)*. 1996;496:331–338.
15. Martyn JA. Basic and clinical pharmacology of the acetylcholine receptor: implications for the use of neuromuscular relaxants. *Keio J Med*. 1995;44:1–8.
16. Kallen RG, Sheng ZH, Yang J, et al. Primary structure and expression of a sodium kanal characteristic of denervated and immature rat skeletal muscle. *Neuron*. 1990;4:233–242.
17. Cooper EC, Jan LY. Ion kanal genes and human neurological disease: recent progress, prospects, and challenges. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4759–4766.
18. Jurkat-Rott K, Lerche H, Lehmann-Horn F. Skeletal muscle kanalopathies. *J Neurol*. 2002;249:1493–1502.
19. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion kanals and hereditary disease. *Physiol Rev*. 1999;79:1317–1372.
20. Rios E, Pizarro G. Voltage sensor of excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Physiol Rev*. 1991;71:849–908.
21. Fill M, Copello JA. Ryanodine receptor calcium release kanals. *Physiol Rev*. 2002;82:893–922.
22. MacKrell JJ. Protein-protein interactions in intracellular Ca²⁺- release kanal function. *Biochem J*. 1999;337(pt 3):345–361.
23. Hoffman EP. Voltage-gated ion kanalopathies: inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride, and calcium regulation in skeletal muscle. *Annu Rev Med*. 1995;46:431–441.
24. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Rudel R. Periodic paralysis: understanding kanalopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002;2: 61–69.

