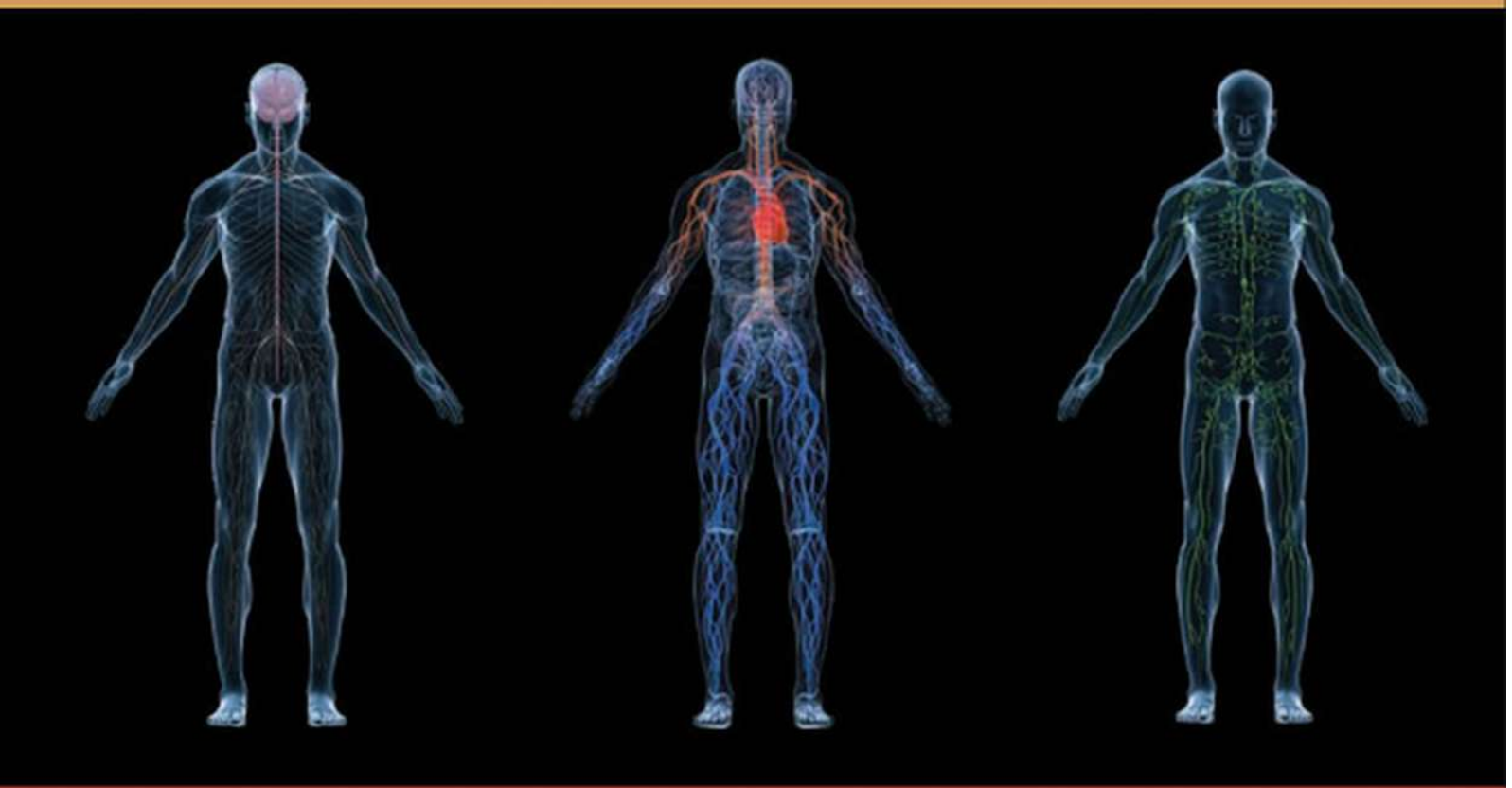
Student CONSULT

Activate at studentconsult.com

Searchable Full Text Online

# GUYTON AND HALL *Textbook of* Medical Physiology

TWELFTH EDITION



HALL

SAUNDERS
ELSEVIER

# Guyton and Hall
# Textbook of Medical Physiology

Halaman ini sengaja dikosongkan

EDISI KEDUABELAS

# Guyton dan Hall
# Buku Ajar Fisiologi Kedokteran

**John E. Hall, Ph.D.**

Arthur C. Guyton Professor and Chair
Department of Physiology and Biophysics
Associate Vice Chancellor for Research
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

SAUNDERS
ELSEVIER

SAUNDERS
ELSEVIER

1600 John F. Kennedy Blvd.
Ste 1800
Philadelphia, PA 19103-2899

BUKU AJAR FISIOLOGI KEDOKTERAN

ISBN: 978-1-4160-4574-8
Edisi Internasional: 978-0-8089-2400-5

**Copyright © 2011, 2006, 2000, 1996, 1991, 1986, 1981, 1976, 1966, 1961, 1956 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.**

**Hak cipta dilindungi**. Tidak ada bagian dari publikasi ini dapat direproduksi atau ditransmisikan dalam bentuk apapun atau dengan cara apapun, elektronik atau mekanik, termasuk fotokopi, rekaman, atau penyimpanan dan pengambilan informasi sistem, tanpa izin tertulis dari penerbit. Izin dapat dicari langsung dari Departemen Hak Elsevier: telepon: (1) 215 239 3804 (US) atau (+44) 1865 843830 (UK); fax: (+44) 1865 853333; e-mail: healthpermissions@elsevier.com. Anda juga dapat menyelesaikan permintaan Anda on-line melalui website Elsevier di http://www.elsevier.com/permissions.

**Perhatian**

Pengetahuan dan praktik terbaik dalam bidang ini yang terus berubah. Sebagai penelitian dan pengalaman baru memperluas pengetahuan kita, perubahan dalam praktek, pengobatan, dan terapi obat mungkin menjadi perlu atau sesuai. Pembaca disarankan untuk memeriksa informasi terbaru yang tersedia (i) prosedur fitur atau (ii) oleh produsen masing-masing produk yang akan diberikan, untuk memverifikasi dosis yang dianjurkan atau formula, metode dan durasi administrasi, dan kontraindikasi. Ini adalah tanggung jawab praktisi, mengandalkan pengalaman dan pengetahuan pasien nya, untuk membuat diagnosis, untuk menentukan dosis dan pengobatan terbaik untuk setiap pasien, dan mengambil semua tindakan pencegahan keselamatan yang tepat. Untuk sepenuhnya hukum, baik Penerbit atau Pengarang bertanggung jawab atas setiap cedera dan / atau kerusakan pada orang atau properti yang timbul dari atau terkait dengan penggunaan dari bahan yang terkandung dalam buku ini.

Penerbit

**Library of Congress Cataloging-in-Publication Data**
Hall, John E. (John Edward), 1946-
Guyton and Hall textbook of medical physiology / John Hall. – 12th ed.
p. ; cm.
Rev. ed. of: Textbook of medical physiology. 11th ed. c2006.
Includes bibliographical references and index.
ISBN 978-1-4160-4574-8 (alk. paper)
1. Human physiology. 2. Physiology, Pathological. I. Guyton, Arthur C. II.
Textbook of medical physiology. III. Title. IV. Title: Textbook of medical physiology.
[DNLM: 1. Physiological Phenomena. QT 104 H1767g 2011]
QP34.5.G9 2011
612–dc22 2009035327

Publishing Director: William Schmitt
Developmental Editor: Rebecca Gruliow
Editorial Assistant: Laura Stingelin
Publishing Services Manager: Linda Van Pelt
Project Manager: Frank Morales
Design Manager: Steve Stave
Illustrator: Michael Schenk
Marketing Manager: Marla Lieberman

Working together to grow libraries in developing countries
www.elsevier.com | www.bookaid.org | www.sabre.org
ELSEVIER BOOK AID International Sabre Foundation

Dicetak di Amerika Serikat

Digit terakhir adalah nomor cetak: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

To

My Family

For their abundant support, for their patience and understanding, and for their love

To

Arthur C. Guyton

For his imaginative and innovative research
For his dedication to education
For showing us the excitement and joy of physiology
And for serving as an inspirational role model

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Prakata

Edisi pertama Buku Ajar Fisiologi Kedokeran (Textbook of Medical Physiology) ditulis oleh Arthur C. Guyton hampir 55 tahun yang lalu. Tidak seperti kebanyakan buku ajar kedokteran lain yang biasanya ditulis oleh 20 pengarang atau lebih, delapan edisi pertama Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Textbook of Medical Physiology) seluruhnya ditulis oleh Dr. Guyton, dengan setiap edisi baru terbit tepat pada waktunya selama hampir 40 tahun. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Textbook of Medical Physiology), pertama kali diterbitkan pada tahun 1956, dengan cepat menjadi buku ajar fisiologi kedokteran terlaris didunia. Dr. Guyton berbakat dalam mengomunikasikan gagasan-gagasan kompleks dengan cara yang jelas dan menarik sehingga mempelajari fisiologi menjadi menyenangkan. Ia menulis buku tersebut untuk membantu mahasiswa mempelajari fisiologi, bukan untuk menarik perhatian rekan-rekan seprofesinya.

Saya bekerja sama erat dengan Dr. Guyton selama hampir 30 tahun dan mendapat hak istimewa untuk menulis beberapa bagian dalam edisi ke-9 dan ke-10. Setelah kematian tragis Dr. Guyton dalam kecelakaan mobil pada tahun 2003, saya mengambil tanggung jawab untuk menyelesaikan edisi ke-11.

Pada Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Textbook of Medical Physiology) edsisi ke-12, saya mempunyai tujuan yang sama seperti edisi-edisi sebelumnya yaitu untuk menjelaskan dengan bahasa yang mudah dipahami mahasiswa, bagaimana berbagai sel, jaringan, dan organ pada tubuh manusia dapat bekerja sama untuk mempertahankan kehidupan.

Tugas ini sangat menantang dan menyenangkan karena pengetahuan fisiologi kita yang berkembang dengan cepat selalu membuka misteri-misteri baru tentang fungsi tubuh. Kemajuan dalam fisiologi molekuler dan seluler memungkinkan untuk menerangkan berbagai prinsip fisiologi dalam terminologi ilmu-ilmu molekuler dan fisika daripada hanya sekedar berupa serangkaian fenomena biologis yang terpisah-pisah dan tidak dapat dijelaskan.

Meskipun demikian, Buku Ajar fisiologi Kedokteran (Textbook of Medical Physiology), bukan merupakan buku acuan yang mencoba memerikan ringkasan kemajuan terbaru dalam fisiologi. Ini adalah buku yang melanjutkan tradisi yang ditulis untuk mahasiswa. Fokusnya adalah pada prinsip-prinsip dasar fisiologi yang diperlukan untuk memulai karier dalam profesi kesehatan, seperti kedokteran, kedokteran gigi, dan keperawatan, serta studi pascasarjana dalam ilmu biologi dan ilmu kesehatan. Buku ini juga harus berguna bagi dokter dan tenaga profesional kesehatan yang mengkaji prinsip-prinsip dasar yang diperlukan untuk memahami patofisiologi penyakit manusia.

Saya telah berusaha untuk mempertahankan susunan teks terpadu yang sama yang telah bermanfaat untuk mahasiswa di masa lalu dan untuk memastikan bahwa buku tersebutcukup komprehensif sehingga mahasiswa akan terus menggunakannya dalam karier profesional mereka.

Harapan saya adalah bahwa buku ajar ini menjelaskan keagungan tubuh manusia beserta berbagai fungsinya, dan bahwa buku ini merangsang perjalanan kariernya. Fisiologi merupakan mata rantai antara ilmu-ilmu dasar dan ilmu kedokteran. Keindahan besar fisiologi adalah bahwa ia memadukan fungsi masing-masing sel dari berbagai sel tubuh, jaringan, dan organ tubuh menjadi satu kesatuan fungsional tubuh manusia. Memang, tubuh manusia jauh lebih daripada hanya penjumlahan bagian-bagiannya, dan kehidupan bergantung kepada fungsinya secara menyeluruh, bukan hanya pada fungsi masing-masing bagian tubuh secara terpisah.

Hal ini menimbulkan suatu pertanyaan penting kepada kita: Bagaimana masing-masing organ dan sistem yang terpisah, dikoordinasi untuk mempertahankan fungsi tubuh secara keseluruhan dengan tepat? Untunglah, tubuh kita dianugerahi dengan jejaring pengaturan umpan balik yang luas yang mencapai keseimbangan yang dibutuhkan, yang bila tidak ada, kita tidak mungkin dapat hidup. Para ahli fisiologi menyebut pengaturan internal tubuh tingkat tinggi ini sebagai homeostatis. Dalam keadaan sakit, keseimbangan fungsional sering kali sangat terganggu dan homeostatis rusak. Bahkan ketika satu gangguan mencapai ambang batas, keseluruhan tubuh tidak dapat lagi hidup. Oleh karena itu, salah satu tujuan buku ini, adalah untuk menekankan betapa efektif dan indahnya mekanisme homeostatis tubuh kita, dan juga untuk menguraikan fungsi-fungsi abnormalnya pada penyakit.

Tujuan lainnya adalah untuk menjadikannya seakurat mungkin. Saran dan kritik dari banyak mahasiswa, ahli fisiologi, dan para klinisi dari seluruh dunia telah ditampung dan kemudian digunakan untuk memeriksa ketepatan faktual serta keseimbangan dalam teks. Meskipun demikian, karena adanya kemungkinan kesalahan dalam menyortir ribuan informasi tersebut, saya masih mengajukan permohonan kepada semua pembaca untuk mengirimkan catatan-catatan tentang kesalahan dan ketidaktepatan pada buku ini. Para ahli fisiologi memahami pentingnya umpan balik penting demi perbaikan yang terus-menerus. Untuk banyak pihak yang sudah membantu, saya menyampaikan ucapan terima kasih yang setulusnya.

Penjelasan singkat diperlukan untuk beberapa fitur di dalam edisi ke-12 ini. Meskipun banyak bab sudah diperbaiki untuk memuat prinsip-prinsip fisiologi yang baru, panjang teks dimonitor ketat untuk membatasi agar buku ini tidak menjadi terlalu besar sehingga dapat digunakan secara efektif dalam pendidikan fisiologi bagi mahasiswa kedokteran dan bagi tenaga kesehatan profesional. Banyak gambar juga sudah digambar ulang. Kepustakaan atau referensi-referensi yang baru dipilih terutama karena menyajikan prinsip-prinsip fisiologi, kualitas kepustakaanya, dan kemudahan mengaksesnya. Kepustakaan terpilih yang terdapat di tiap akhir bab memuat daftar makalah yang kebanyakan berasal dari berbagai jurnal ilmiah terbaru yang dapat diakses bebas dari situs internet PubMed di http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/. Pengunaan referensi-referensi ini, bersama dengan rujukan silang dari referensi tersebut, akan memberikan mahasiswa lingkup yang hampir lengkap tentang bidang fisiologi secara keseluruhan. Sayangnya, usaha untuk membuatnya seringkas mungkin memerlukan penyajian yang lebih sederhana dan dogmatis mengenai prinsip-prinsip fisiologi dari yang bisa saya lakukan. Meskipun demikian, daftar pustaka dapat digunakan untuk mempelajari lebih banyak kontroversi dan pertanyaan-pertanyaan yang tidak terjawab dalam memahami kerumitan fungsi tubuh manusia dalam keadaan sehat dan sakit.

Ciri lain buku ini adalah cetakannya dibuat dalam dua ukuran. Materi yang dicetak besar merupakan informasi fisiologi dasar yang akan diperlukan oleh mahasiswa di dalam semua kegiatan dan pendidikan kedokteran mereka.

Materi yang dicetak kecil terdiri atas beberapa jenis: pertama, anatomi, kimia, dan informasi lain yang diperlukan untuk segera dibahas, tetapi baru akan dipelajari mahasiswa lebih detail pada kuliah lain; kedua, informasi fisiologi yang mempunyai kepentingan khusus untuk bidang-bidang kedokteran klinik tertentu; dan, ketiga, informasi yang akan bernilai bagi mahasiswa yang ingin mempelajari berbagai mekanisme fisiologis tertentu secara lebih dalam.

Saya ingin mengucapkan terima kasih kepada mereka yang sudah membantu mempersiapkan buku ini, termasuk para teman sejawat saya di Departement of Physiology & Biophysics di University of Mississippi Medical Center yang telah memberikan saran-saran berharga. Para staf fakultas kami dan gambaran singkat mengenai kegiatan penelitian serta pendidikan di departemen dapat ditemukan pada situs web: http//physiology.umc.edu/. Saya juga berterima kasih kepada Stephanie Lucas dan Courtney Horton Graham untuk pekerjaan kesekretariatan mereka yang sangat bagus, kepada Michael Schenk dan Walter (Kyle) Cunningham untuk keahlian karya seninya, dan kepada William Schmitt, Rebecca Gruliow, Frank Morales, dan seluruh tim Elsevier Saunders atas pekerjaan editorial yang terus-menerus dan hasil produksinya yang bagus sekali.

Akhirnya, saya amat berutang budi kepada Arthur Guyton yang memberi kehormatan pada saya untuk dapat berkontribusi di dalam Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Textbook of Medical physiology), atas karier yang menantang di bidang fisiologi, atas persahabata, dan atas inspirasi yang telah beliau berikan kepada semua orang yang mengenal beliau.

John E. Hall

# Daftar Isi


UNIT I

Pengantar Fisiologi: Fisiologi Sel dan Umum

BAB 1

Susunan Fungsional Tubuh Manusia dan Pengaturan "Lingkungan Dalam" 3

Sel sebagai Unit Kehidupan Tubuh 3
Cairan Ekstraseluler "Lingkungan Dalam" 3
Mekanisme "Homeostatik" Berbagai Sistem Fungsional Utama 4
Sistem Pengatur tubuh 6
Ringkasan Keotomatisan Tubuh 9

BAB 2

Sel dan Fungsinya 11

Susunan Sel 11
Struktur Fisik Sel 12
Perbandingan Sel Hewan dengan Bentuk-bentuk Kehidupan sebelum Sel 17
Sistem Fungsional Sel 18
Pergerakan Sel 23

BAB .

Pengaturan Genetik Sintesis Protein Fungsi SEI, dan Reproduksi Sel 27

Gen-Gen dalam Inti Sel 27
Kode DNA dalam Inti Sel Ditransfer ke kode RNA dalam Sitoplasma
Sel Proses Transkripsi 30
Sintesis Zat-Zat Lain dalam Sel 35
Pengaturan Fungsi Gen dan Aktivitas Biokimiawi dalam Sel 35
Sistem Genetik DNA juga Mengendalikan Reproduksi Sel 37
Diferensiasi Sel 39
Apoptosis Kematian Sel yang Terprogram 40
Kanker 40

UNIT II

Fisiologi Membran, Saraf, dan Otot

BAB 4

Transpor Zat melalui Membran-Membran Sel 45

Sawar Lipid Membran Sel dan Protein Transpor Membran Sel 45
Difusi 46
"Transpor Aktif" Zat melalui Membran 52

BAb 5

Potensial Membran dan Potensial Aksi 57

Fisika Dasar Potensial Membran 57
Pengukuran Potensial Membran 58
Potensial Membran Istirahat Saraf 59
Potensial Aksi Saraf 60
Peran Ion Lainnya Selama Potensial Aksi 64
Penyebaran Potensial Aksi
Penetapan Kembali Gradien Ion Natrium dan Kalium sesudah Terjadinya Potensial Aksi Arti Penting 64
Metabolisme Energi 65
Plateau (Garis Datar) pada Beberapa Potensial Aksi 66
Irama pada Beberapa jaringan Peka Rangsang Pelepasan Muatan Beruntun 66
Aspek Khusus Transmisi Sinyal dalam Batang Saraf 67
Perangsangan Proses Pencetusan Potensial Aksi 68
Perekaman Potensial Membran dan Potensial Aksi 69

BAB 6
**Kontraksi Otot Rangka** 71
Fisiologi Anatomi Otot Rangka 71
Mekanisme Umum Kontraksi Otot 73
Mekanisme Molekuler Pada Kontraksi Otot 74
Energetika Kontraksi Otot 78
Karakteristik Kontraksi Seberkas Otot 79

BAB 7
**Eksitasi Otot Rangka: Penghantaran Saraf Otot dan Rangkaian Eksitasi-kontraksi** 83
Penghantaran Impuls dari Saraf ke Serabut Otot Rangka: Taut Saraf-otot 83
Biologi Molekuler Pembentukan dan Pelepasan Asetilkolin 86
Obat yang Meningkatkan atau Memblok Penghantaran di Taut Saraf-Otot 86
Miastenia Gravis Menyebabkan Kelumpuhan Otot 86
Potensial Aksi Otot 87
Rangkaian Eksitasi- Kontraksi 88

BAB 8
**Eksitasi dan Kontraksi Otot Polos** 91
Kontraksi Otot Polos 91
Pengaturan Saraf dan Hormon pada Kontraksi Otot Polos 94

UNIT III
Jantung

BAB 9
**Otot Jantung; Jantung sebagai Pompa dan Fungsi Katup-Katup Jantung** 101
Fisiologi Otot Jantung 101
Siklus Jantung 104
Hubungan antara Bunyi jantung dengan pompa jantung 107
Curah Kerja Jantung 107
Energi Kimia yang Dibutuhkan untuk Kontraksi Jantung; Penggunaan Oksigen oleh Jantung 109
Pengaturan Pemompaan Jantung 110

BAB 10
**Eksitasi Ritmis pada Jantung** 115
Sistem Eksitasi dan Konduksi Khusus pada Jantung 115
Pengendalian Eksitasi dan Konduksi di Dalam Jantung 118

BAB 11
Elektrokardiogram Normal 121
Karakteristik Elektrokardiogram Normal 121
Metode Perekaman Elektrokardiogram 123
Aliran Listrik di Sekeliling Jantung Selama Siklus Jantung 123
Sadapan-sadapan Elektrokardiografik 124

BAB 12
**Penafsiran Elektrokardiografik Kelainan Otot Jantung dan Kelainan Aliran Darah Koroner: Suatu Analisis Vektor** 129
Prinsip-Prinsip Analisis Vektor pada Gambaran elektrokardiogram 129
Analisis Vektor pada Gambaran Elektrokardiogram Normal 131
Sumbu Listrik Rata-Rata QRS Ventrikel dan Maknanya 134
Kondisi-Kondisi yang Dapat Menyebabkan Tegangan Abnormal pada Kompleks QRS 137
Pola-pola Kompleks QRS yang Aneh (Bizarre) dan Memanjang 137
Arus cedera (Current of Injury) 138
Kelainan Gelombang T 141

BAB 13
**Aritmia Jantung dan Penafsiran Elektrokardiogram** 143
Irama Sinus Abnormal 143
Irama Abnormal Akibat Blok pada Sinyal Jantung di Dalam jalur 144
Konduksi Intrakardiak 146
Kontraksi prematur 148
Takikardia Paroksismal 149
Fibrilasi Ventrikel 151
Atrial Flutter 152
Henti Jantung 153

UNIT IV
Sirkulasi

BAB 14
**Ikhtisar Sirkulasi; Biofisik Tekanan, Aliran, dan Tahanan** 157
Karakteristik Fisik Sirkulasi 157
Prinsip Dasar Fungsi Sirkulasi 158
Hubungan Timbal Balik antara Tekanan, Aliran, dan Tahanan 159

**BAB 15**
**Distensibilitas VAskular serta Fungsi sistem Vena dan Arteri** 167
Distensibilitas Vaskular 167
Pulsasi Tekanan Arteri 168
Vena dan Fungsinya 171

**BAB 16**
**Mikrosirkulasi dan Sistem Limfatik: Pertukaran Cairan Kapiler Cairan Intertisial, dan Aliran Limfe** 177
Struktur Mikrosirkulasi dan Sistem Kapiler 177
Aliran Darah dalam Kapiler Vasomotion 178
Pertukaran Air, Zat Nutrisi, serta Zat-Zat Lainnya antara Darah dan Cairan Interstisial 179
Interstisium dan Cairan Interstisial 180
Filtrasi Cairan Melewati Kapiler Ditentkan oleh Tekanan Hidrostatik dan Osmotik Koloid, serta Koefisien Filtrasi Kapiler 181
Sistem Limfatik 186

**BAB 17**
**Pengendalian Lokal dan Humoral Aliran Darah Jaringan** 191
Pengendalian Lokal Aliran Darah sebagai Respons terhadap Kebutuhan Jaringan 191
Mekanisme Pengendalian Aliran Darah 191
Pengendalian Sirkulasi secara Humoral 199

**BAB 18**
**Pengaturan sirkulasi oleh Saraf, dan Pengendalian Cepat Tekanan Arteri** 201
Pengaturan sirkulasi oleh Saraf 201
Peran Sistem Saraf dalam Pengaturan Tekanan Arteri yang Cepat 204
Sifat Khusus Pengendalian Tekanan Arteri melalui Saraf 209

**BAB 19**
**Peran Ginjal dalam Pengaturan Tekanan Arteri Jangka Panjang dan Hipertensi: Sistem Terintegrasi Pengaturan Tekanan Arteri** 213
Sistem Cairan Tubuh Ginjal untuk Pengaturan Tekanan Arteri 213
Sistem Renin Angiotensin: Perannya dalam Pengaturan Tekanan Arteri 220
Rangkuman Sistem yang Terintegrasi dan Multifaset untuk Pengaturan Tekanan Arteri 226

**BAB 20**
**Curah Jantung, Aliran Balik Vena, dan Pengaturannya** 229
Nilai Normal Curah Jantung Saat Istirahat dan Selama Beraktivitas 229
Pengaturan Curah Jantung oleh Aliran Balik Vena Peran Mekanisme Frank Starling pada Jantung 229
Curah Jantung Tinggi atau Rendah Patologis 232
Metode-Metode untuk Mengukur Curah Jantung 240

**BAB 21**
**Aliran Darah Otot dan Curah Jantung Selama Kerja Fisik; Sirkulasi Koroner dan Penyakit Jantung Iskemik** 243
Pengaturan Aliran Darah Otor Rangka Selama Istirahat dan Kerja Fisik 243
Sirkulasi Koroner 246

**BAB 22**
Gagal Jantung 255
Dinamika Sirkulasi pada Gagal Jantung 255
Gagal Jantung Kiri Unilateral 259
Gagal Jantung dengan Curah Jantung Rendah Syok Kardiogenik 259
Edema pada Pasien Gagal Jantung 259
Cadangan Jantung 261

**BAB 23**
**Katup Jantung dan Bunyi Jantung; Kelainan Katup dan Jantung Bawaan** 265
Bunyi Jantung 265
Dinamika Sirkulasi Abnormal pada Penyakit Katup Jantung 268
Kelainan Dinamika Sirkulasi pada Kelainan Katup Kongential 269
Penggunaan Sirkulasi Ekstrakorporeal Selama Bedah Jantung 271
Hipertrofi Jantung pada Penyakit Katup dan Penyakit Jantung Kongenital 272

**BAB 24**
**Syok Sirkulasi dan Pengobatannya** 273
Penyebab Fisiologis Syok 273
Syok Akibat Hipovolemia Syok Hemoragik 274
Syok Neurogenik Kenaikan kapasitas Vaskular 279
Syok Anafilaksis dan Syok Histamin 280
Syok Septik 280

Fisiologi Pengobatan Syok 280
Henti Sirkulasi 281

UNIT V
Cairan Tubuh dan Ginjal

BAB 25
Kompartemen Cairan Tubuh: Cairan Ekstraselular dan Intraselular; Edema 285
Asupan dan Keluaran Cairan Seimbang Selama Kondisi Keadaan Mantap 285
Kompartemen Cairan Tubuh 286
Volume Darah 287
Konstituen Cairan Ekstraselular dan intraselular 287
Pengukuran volume Cairan di Berbagai Kompartemen Cairan Tubuh
Prinsip Pengenceran indikator 287
Penentuan volume kompartemen Cairan Tubuh yang Spesifik 287
Pengaturan Pertukaran Cairan dan Keseimbangan Osmotik antara Cairan Ekstraselular dan Intraselular 289
Prinsip Dasar Osmosis dan Tekanan Osmotik 290
Keseimbangan Osmotik Dipertahankan antara Cairan Intraselulardan Cairan Ekstraselular 290
Volume dan Osmolalitas Cairan Ekstraselular dan Intraselular pada Keadaan Abnormal 291
Glukosa dan Larutan Lain yang Diberikan untuk Tujuan Nutrisi 292
Kelainan Klinis Pengaturan Volume Cairan: Hiponetremia 294
Edema: Kelebihan Cairan dalam Jaringan 296
Cairan dalam "Rongga Potensial" Tubuh 300

BAB 26
Pembentukan Urine oleh Ginjal; 1.Filtrasi Glomerulus, Aliran Darah Ginjal, dan Pengaturannya 303
Berbagai Fungsi Ginjal 303
Anatomi Fisiologi Ginjal 304
Miksi (Berkemih) 307
Anatomi Fisiologis Kandung Kemih 307
Transpor Urine dari Ginjal melalui Ureter Menuju Kandung Kemih 308
Pengisian Kandung Kemih: Sistometrogram 309
Refleks Miksi 309
Kelainan Mikturisi 310
Pembentukan Urine Dihasilkan dari Filtrasi Glomerulus, Reabsorpsi tubulus, dan Sekresi tubulus 310
Filtrasi Glomerulus Langkah Pertama Pembentukan Urine 312
Penentu LFG 314
Aliran Darah Ginjal 316
Kontrol fisiologis terhadap Filtrasi Glomerulus dan Aliran Darah Ginjal 317
Autoregulasi LFG dan Aliran Darah Ginjal 319

BAB 27
Pembentukan Urine oleh Ginjal: II. Reabsorpsi dan Sekresi tubulus 323
Reabsorpsi dan Sekresi Tubulus Ginjal 323
Reabsorpsi Tubulus Termasuk Mekanisme Pasif dan Aktif 323
Reabsorpsi dan Sekresi di Sepanjang Berbagai Bagian Nefron 329
Pengaturan Reabsorpsi Tubulus 334
Penggunaan Metode Bersihan untuk Menghitung Fungsi Ginjal 340

BAB 28
Pemekatan dan Pengeceran Urine; Pengaturan Osmolaritas Cairan Ekstraselular dan Konsentrasi Natrium 345
Ginjal Mengekskresi Kelebihan Air dengan Membentuk Urine Encer 345
Ginjal Mengonservasi Air dengan Mengekskresikan Urine Pekat 346
Penentuan Kepekatan dan Keenceran Urine Ginjal: Bersihan "Air Bebas" dan Osmol 354
Gangguan Kemampuan pemekatan Urine 354
Pengaturan Osmolaritas Cairan Ekstraselular dan Konsentrasi Natrium 355
Sistem Umpan Balik Osmoreseptor ADH 355
Pentingnya Rasa Haus dalam Mengatur Osmolaritas Cairan Ekstraselular dan Konsentrasi Natrium 357
Mekanisme Keinginan Akan Garam untuk Mengatur Konsentrasi dan Volume Natrium Cairan Ekstraselular 360

BAB 29
Pengaturan Ginjal terhadap Kalium, Kalsium, Fosfat, dan Magnesium; Integrasi Mekanisme Ginjal Untuk Pengaturan Volume Darah dan Volume Cairan Ekstraselular 361
Pengaturan konsentrasi Kalium Cairan Ekstrasel dan Ekskresi Kalium 361

PengaturanEkskresi Kalsium oleh Ginjal dan Konsentarsi ion Kalsium Ekstrasel 367
Pengaturan Ekskresi Magnesium Ginjal dan Konsentrasi Ion Magnesium Ekstrasel 369
Integrasi Mekanisme Ginjal untuk Mengatur cairan ekstraselular 370
Pentingnya Natruresis Tekanan dan diuresis Tekanan dalam Mempertahankan Keseimbangan Natrium dan Cairan Tubuh 371
Distribusi Cairan Ekstraselular Antara Ruang Interstisial dan Sistem Vaskular 373
Faktor Saraf dan Hormon Meningkatkan Efektivitas Pengaturan Umpan Balik Cairan Tubuh Ginjal 373
Respons yang Terintegrasi untuk Mengubah Asupan Natrium
Keadaan yang Menyebabkan Peningkatan yang Besar dari Volume darah dan Volume Cairan Ekstraselular 376
Keadaan yang Menyebabkan Peningkatan Besar pada Volume Cairan Ekstraselular tetapi Volume Darahnya Normal 376 377

**BAB 30**

**Pengaturan Asam Basa 379**
Konsentrasi $H^+$ Di atur dengan Tepat 379
Asam dan Basa Definisi dan Artinya 379
Bertahan terhadap perubahan Konsentrasi $H^+$:Dapar,Paru, dan Ginjal 380
Pendaparan $H^+$ dalam Cairan Tubuh 380
Sistem Dapar Bikarbonat 381
Sistem Dapar Fosfat 383
Protein merupakan Dapar Intrasel yang Penting 383
Pengaturan Pernapasan terhadap Asam Basa oleh Ginjal 384 385
Sekresi $H^+$ dan Reabsorpsi $HCO_3$- oleh Tubulus Ginjal 386
Kombinasi $H^+$ yang Berlebihan dengan dapar Fosfat dan amonia pada tubulus menghasilkan $HCO_3$- yang "Baru" 388
Perhitungan Ekskresi Asam Basa oleh Ginjal 389
Koreksi Asidosis oleh Ginjal Peningkatan Ekskresi $H^+$ dan Penambahan $HCo_3$- ke dalam Cairan Ekstraselular 391
Koreksi Alkalosis oleh Ginjal Penurunan Sekresi H+ oleh Tubulus dan Peningkatan Ekskresi $HCO_3$ - 391
Penyebab Klinis Gangguan Asam Basa 392
Pengobatan Asidosis atau Alkalosis 393
Pengukuran Klinis dan Analisis Gangguan Asam Basa 393

**BAB 31**

**Diuretik dan Penyakit-Penyakit Ginjal 397**
Diuretik dan Mekanisme Kerjanya 397
Penyakit-Penyakit Ginjal 399
Gagal Ginjal Akut
Gagal Ginjal Kronis: Penurunan Jumlah Nefron Fungsional yang Ireversibel 399 401
Gangguan Tubulus Spesifik 408
Pengobatan Gagal Ginjal dengan Transplantasi atau dengan Dialisis Menggunakan Ginjal Buatan 409

**UNIT VI**

**Sel-Sel Darah, imunitas, dan Pembekuan Darah**

**BAB 32**

**Sel-sel Darah Merah, Anemia, dan Polisitemia 413**
Sel-Sel Darah Merah(Eritrosit) 413
Anemia 420
Polisitemia 421

**BAB 33**

**Pertahanan Tubuh terhadap Infeksi:1.Leukosit, Granulosit, Sistem Monosit Makrofag, dan Inflamasi 423**
Sel Darah Putih (Leukosit) 423
Sifat Pertahanan Neutrofil dan Makrofag terhadap Infeksi 425
Sistem Monosit Sel Makrofag (Sistem Retikuloendotelial 426
Peradangan: Peran Neutrofil dan Makrofag 428
Eosinofil 430
Basofil 431
Leukopenia 431
Leukemia 431

**BAB 34**

**Pertahanan Tubuh terhadap Infeksi: II. Imunitas dan Imunitas Bawaan Alergi 433**
Imunitas Didapat (Adaptif) 433
Alergi dan Hipersensitivitas 443

**BAB 35**

**Golongan Darah; Transfusi; Transplantasi Jaringan dan Organ 445**
Antigenisitas yang Menyebabkan Reaksi Imun pada Darah 445
Golongan Darah O-A-B 445
Golongan Darah Rh 447
Transplantasi Jaringan dan Organ 449

BAB 36
Hemostatis dan Pembekuan Darah 451
Peristiwa Hemostasis 451
Konstriksi Pembuluh Darah 451
Mekanisme Pembekuan Darah 453
Keadaan yang menimbulkan Perdarahan Hebat pada manusia 457
Keadaan Tromboembolik pada Manusia 459
Antikoagulan untuk Penggunaan Klinis 459
Tes Pembekuan Darah 460

UNIT VII
Pernapasan

BAB 37
Ventilasi Paru 465
Mekanika Ventilasi Paru 465
Volume dan Kapasitas Paru 469
Volume Pernapasan Semenit Sama dengan Frekuensi Pernapasan Dikali Volume Tidal 471
Ventilasi Alveolus 471
Fungsi Saluran Pernapasan 472

BAB 38
Sirkulasi Paru, Edema Paru, Cairan Pleura 477
Anatomi Fisiologis Sistem Sirkulasi Paru 477
Tekanan dalam Sistem paru 477
Volume Darah di Paru 478
Aliran Darah yang melalui Paru dan Distribusinya 479
Pengaruh Gradien Tekanan Hidrostatik dalam Paru terhadap Aliran Darah Regional Paru 479
Dinamika Kapiler Paru 481
Cairan dalam Rongga Pleura 483

BAB 39
Prinsip-prinsip fisika Pertukaran gas; Difusi Oksigen dan Karbon Dioksida melalui Membran Pernapasan 485
Fisika Difusi Gas dan Tekanan Parsial Gas 485
Komposisi Udara Alveolus Berbeda dengan Udara Atmosfer 487
Disfusi Gas melalui Membran Pernapasan Efek Rasio Ventilasi Perfusi 489
Efek Rasio Ventilasi Perfusi terhadap Konsentrasi Gas Alveolus 492

BAB 40
Pengangkutan Oksigen dan Karbon Dioksida di dalam Darah dan Cairan Tubuh 495
Pengangkutan Oksigen dari Paru ke Jaringan Tubuh 495
Pengangkutan Karbon Dioksida dalam Darah 502
Rasio Pertukaran Pernapasan 504

BAB 41
Pengaturan Pernapasan 505
Pusat Pernapasan 505
Pengendalian Kimiawi pada Pernapasan 507
Sistem Kemoreseptor Perifer untuk Mengendalikan Aktivitas Pernapasan Peranan Oksigen dalam Pengendalian Pernapasan 508
Pengaturan Pernapasan Selama Latihan Fisik 510
Faktor-Faktor lain yang Memengaruhi Pernapasan 512

BAB 42
Insufisiensi Pernapasan Patotisiologi, Diagnosis, Terapi Oksigen 515
Metode yang Berguna untuk mempelajari Kelainan Pernapasan 515
Patofisiologis Kelainan Paru Spesifik 517
Hipoksia dan Terapi Oksigen 520
Hiperkapnia Kelebihan Karbon Dioksida dalam Cairan Tubuh 522
Pernapasan Buatan 522

UNIT VIII
Fisiologi Penerbangan, Ruang Angkasa, dan Penyeleman Laut Dalam

BAB 43
Fisiologis Penerbangan, Temopat Tinggi (High Altitude), dan Ruang Angkasa
Efek Tekanan Oksigen yang Rendah Terhadap tubuh 527
Efek Gaya Percepatan terhadap Tubuh pada Fisiologi Penerbangan dan Luar Angkasa 531
"Iklim Buatan" dalam Pesawat Luar Angkasa yang Tertutup Rapat 533
Keadaan tanpa Bobot di Ruang Angkasa 533

BAB 44
Fisiologi Penyelaman Laut Dalam dan Keadaan Hiperbarik Lainnya 535
Efek Tingginya Tekanan Parsial Masing-Masing Gas terhdap Tubuh 535
Penyelaman dengan SCUBA (Self-Contained Underwater Breathing Apparatus) 539
Beberapa Aspek Fisiologi Kapal Selam 540
Terapi Oksigen Hiperbarik 540

## UNIT IX
## Sistem Saraf: A.Prinsip-Prinsip Umum dan Fisiologi Sensorik


**BAB 45**

**Organisasi Sistem Saraf, Fungsi Dasar Sinaps, dan Neurotransmiter** **543**
Desain Umum Sistem Saraf 543
Tingkatan Utama Fungsi Sistem Saraf Pusat 545
Perbandingan antara Sistem Saraf dengan Sebuah Komputer 546
Sinaps Sistem Saraf Pusat 546
Beberapa Sifat Khusus Pengiriman Sinaptik 557

**BAB 46**

**Reseptor-Reseptor Sensorik, Rangkaian Saraf untuk Pengolahan Informasi** **559**
Jenis Reseptor Sensorik dan Rangsangan Sensorik yang Dapat Dideteksi 559
Transduksi Rangsangan Sensorik menjadi Impuls Saraf 560
Serat Saraf yang Menghantarkan Berbagai jenis Sinyal dan Klasifikasi Fisiologisnya 563
Pengiriman Sinyal dengan Intensitas Berbeda pada Jaras Saraf Sumasi Spasial dan Temporal 564
Pengiriman dan Pengolahan Sinyal dalam Kelompok Neuron 564
Instabilitas dan Stabilitas Sirkuit Neuronal 569

**BAB 47**

**Sensasi Somatiik: 1. Susunan Umum, Indra Taktil, dan Posisi** **571**
Klasifikasi Indra Somatik 571
Deteksi dan Pengiriman Sensasi Taktil 571
Jaras Sensorik untuk Mengirimkan Sinyal Somatik ke Sistem Saraf Pusat 573
Pengiriman pada Sistem Kolumna Dorsalis Lemniskus Medialis 573
Pengiriman Sinyal Sensorik Kurang Penting dalam Jaras Anterolateral 580
Beberapa Aspek Khusus Fungsi Somatosensorik 581

**BAB 48**

**Sensasi Somatik: II. Sensasi Nyeri, Sakit Kepala, dan Suhu** **583**
Jenis Nyeri dan Kualitasnya Nyeri Cepat dan Nyeri Lambat 583
Reseptor Nyeri dan Rangsangannya 583
Dua Jaras untuk Pengiriman Sinyal Nyeri ke Dalam Sistem Saraf Pusat 584
Sistem Penekan Nyeri ("Analgesia") dalam Otak dan Medula Spinalis 586
Nyeri Alih (Referred Pain) 588
Nyeri Viseral 588
Beberapa Nyeri Klinis Abnormal dan Sensasi Somatik Lainnya 590
Salit Kepala 590
Sensasi Suhu 592


## UNIT X
## Sistem Saraf: B.Indra Khusus


**BAB 49**

**Mata: I. Sifat Optik Mata** **597**
Prinsip-Prinsip Fisika Alat Optik 597
Susunan Optik Mata 600
Oftalmoskop 605
Sistem Cairan Mata Cairan Intraokular 606

**BAB 50**

**Mata: II. Reseptor dan Fungsi Neural Retina** **609**
Anatomi dan Fungsi Unsur Struktural Retina 609
Fotokimia Penglihatan 611
Penglihatan Warna 615
Fungsi Neural Retina 616

**BAB 51**

**Mata: III. Neurofisiologi Penglihatan Sentral** **623**
Jaras Penglihatan 623
Susunan dan Fungsi Korteks Penglihatan 624
Pola Perangsangan Sel Saraf Selama Analisis Bayangan Penglihatan 626
Lapang Pandang: Perimetri 627
Gerakan Mata dan Pengaturannya 627
Pengaturan Otonom Akomodasi dan Diameter Pupil 631

**BAB 52**

Indra Pendengaran 633
Membran Timpani dan Sistem Tulang Pendengaran 633
Koklea 634
Mekanisme Pendengaran Sentral 639
Kelainan Pendengaran 642

BAB 53
Indra Kimia Pengecapan dan Penghidu 645
Indra Pengecap 645
Indra Penghidu 648

UNIT XI
Sistem Saraf: C.Neurofisiologi Motorik dan Integritas

BAB 54
Fungsi Motorik Medula Spinalis: Refleks
Refleks Medula Spinalis 655
Organisasi Medula Spinalis untuk Fungsi Motorik 655
Reseptor-Reseptor Sensorik Otot Kumparan Otot dan Organ Tendon Golgi serta Perannya dalam Pengaturan Otot 657
Refleks Fleksor dan Refleks Menarik Diri 661
Refleks Ekstensor Silang 663
Hambatan Timbal Balik dan Persarafan Timbal Balik 663
Refleks sikap Tubuh dan pergerakan 663
Refleks Menggaruk (Scratch Reflex) 664
Refleks-Refleks Medula Spinalis yang Menimbulkan Spasme Otot 664
Refleks-Refleks Otonom pada Medula Spinalis 665
Transaksi Medula Spinalis dan Syok Spinal 665

BAB 55
Pengaturan fungsi Motorik oleh Korteks dan Batang Otak 667
Korteks Motorik dan Traktus Kortikospinalis 667
Peran Batang Otak dalam Mengatur Fungsi Motorik 673
sensasi Vestibular dan Pemeliharaan Keseimbangan 674
Fungsi Nuklei Batang Otak dalam Pengendalian Gerakan Stereotipik Tidak Disadari 678

BAB 56
Kontribusi Serebelum dan Ganglia Basalis pada Seluruh Pengendalian Motorik 681
Serebelum dan Fungsi Motoriknya 681
Ganglia Basalis fungsi Motorik 689
Integrasi Berbagai Bagian Sistem Pengatur Motorik Total 694

BAB 57
Korteks Serebri, Fungsi Intelektual Otak, Proses Belaja, dan Memori 697
Anatomi Fisiologi Korteks Serebri 697
Fungsi Area Kortikal Khusus 698
Fungsi Otak dalam Proses Komunikasi Inpus Bahasa dan Output Bahasa 703
Fungsi Korpus Kalosum dan Komisura Anterior untuk Memindahkan Pikiran, Memori, Pelatihan dan Informasi Lainnya antara Kedua Hemisfer Serebri 704
Pikiran, Kesadaran, dan Memori 705

BAB 58
Mekanisme Perilaku dan Motivasi pada Otak sistem Limbik dan Hipotalamus 711
Sistem Pendorong aktivitas Otak 711
sistem Limbik 714
Anatomi Fungsional Sistem Limbik; Peran Kunci Hipotalamus 714
Hipotalamus, Daerah Pengatur Utama untuk Sistem Limbik 715
Fungsi spesifik Bagian-Bagian Lain Sistem Limbik 718

BAB 59
Aktivitas Otak Tidur, Gelombang Otak, Epilepsi,Psikosis 721
Tidur 721
Epilepsi 725
Perilaku Psikosis dan Demensia Peran Sistem Neurotransmiter spesifik 726
Skizofrenia mungkin Terjadi Fungsi yang berlebihan pada Bagian sistem Dopamin 727

BAB 60
Sistem Saraf Otonom dan Medula Adrenal 729
Susunan Umum Sistem Saraf Otonom 729
Sifat-Sifat Dasar Fungsi Simpatis dan Parasimpatis 731
Refleks Otonom 738
Perangsangan Organ-Organ Tertentu pada Beberapa Keadaan, dan Perangsangan Massal pada Keadaan Lain oleh Sistem Simpatis dan Parasimpatis 738
Farmakologi Sistem Saraf Otonom 739

BAB 61
Aliran Darah Serebral, Cairan Serebrospinal, dan Metabolisme Otak 743
Aliran Darah Serebral 743
Sistem Cairan Serebrospinal 746
Metabolisme Otak 749

## UNIT XII
## Fisiologi Gastrointestinal


**BAB 62**

**Prinsip-Prinsip Umum Fungsi Gastrointestinal Motilitas, Pengaturan Saraf, dan Sirkulasi Darah** **753**

Prinsip-Prinsip Umum Motilitas Gastrointestinal 753

Kontrol Saraf terhadap Fungsi Gastrointestinal Sistem Saraf Enterik 755

Jenis Gerakan Fungsional pada Traktus Gastrointestinal 759

Alirah Darah Gastrointestinal "Sirkulasi Splanknik" 759

**BAB 63**

**Propulasi dan Percampuran Makanan dalam Saluran Pencernaan** **763**

Pencernaan Makanan 763

Fungsi Motorik Lambung 765

Gerakan Usus Halus 768

Gerakan Kolon 770

Refleks-Refleks Otonom Lain yang Memengaruhi Aktivitas Usus 772

**BAB 64**

Fungsi Sekresi Saluran Pencernaan 773

Prisnip-Prinsip Umum Sekresi Saluran Pencernaan 773

Sekresi Saliva 775

Sekresi Esofagus 776

Sekresi Lambung 777

Sekresi Pankreas 780

Sekresi Empedu oleh Hati: Fungsi Pohon Empedu 783

Sekresi Usus Halus 786

Sekresi Mukus oleh Usus Besar 787

**BAB 65**

**Pencernaan dan Absorpsi dalam Traktus Gastrointestinal** **789**

Pencernaan Berbagai Makanan melalui Hidrolisis 789

Prinsip-Prinsip Dasar Absorpsi Gastroinstestinal 793

Absorpsi dalam Usus Halus 794

Absorpsi dalam Usu Besar: Pembentukan Halus 797

**BAB 66**

Fisiologi Gangguan Gastrointestinal **799**

Gangguan Menelan dan Gangguan Esofagus 799

Gangguan-Gangguan Lambung 799

Gangguan pada Usus Halus 801

Gangguan pada Usus Besar 802

Gangguan Umum Traktus Gastrointestinal 803


## UNIT XIII
## Metabolisme dan Pengaturan Suhu


**BAB 67**

**Metabolisme Kar9oh6drat dan Pem9entukan Adenosin Th6fosfat** **809**

Peran Utama Glukosa dalam Metabolisme Karbohidrat 810

Transpor Glukosa melalui Membran Sel 810

Penyimpanan Glikogen di Hati dan Otot 811

Pelepasan energi dari Glukosa melalui jalur Glikolisis 812

Pelepasan energi dari Glukosa melalui jalur Pentosa Fosfat 816

Pembentukan Karbohidrat dari protein dan Lemak "Glukoneogenesis" 817

Glukosa Darah 817

**BAB 68**

**Metabolisme Lipid** **819**

Transpor Lipid dalam Cairan Tubuh 819

Deposit Lemak 821

Pemakaian Trigliserida untuk Energi: Pembentukan Adenosis Trifosfat 822

Pengaturan Pelepasan Energi dari Trigliserida 825

Fosfolipid dan Kolesterol 826

Aterosklerosis 827

**BAB 69**

**Metabolisme Potein** **831**

Sifat Dasar Protein 831

Transpor dan Penyimpanan Asam Amino 831

Peran Fungsional Protein Plasma 833

Pengaturan Hormonal Metabolisme Protein 835

**BAB 70**

**Hati sebagai Suatu Organ** **837**

Anatomi Fisiologi Hati 837

Sistem Vaskular dan Limfe Hepar 837

Fungsi Metabolik Hati 839

Pengukuran Bilirubin di dalam empedu sebagai alat Diagnostik Klinis 840

**BAB 71**

Keseimbangan Diet; Pengaturan Asupan Makanan; Obesitas dan Kelaparan; Vitamin dan Mineral **843**
Masukan dan Pengeluaran energi Seimbang dalam Keadaan stabil 843
Keseimbangan Diet 843
Pengaturan Asupan Makanan dan Penyimpanan Energi 845
Obesitas 850
Inanisi, Anoreksia, dan Kaheksia 851
Kelaparan 852
Vitamin 852
Metabolisme Mineral 855

**BAB 72**

Energetika dan Laju Metabolisme **859**
Fungsi Adenosin Trifosfat sebagai "Alat Bayar Energi" dalam Metabolisme 859
Pengaturan Pelpasan Energi dalam Sel 861
Laju Metabolisme 862
Metabolisme Energi Faktor yang Memengaruhi Keluaran Energi 863

**BAB 73**

Pengaturan Suhu Tubuh dan Demam **867**
Suhu Tubuh Normal 867
Pengaturan Suhu Dikendalikan oleh Keseimbangan antara Pembentukan Panas dan Pengeluaran Panas 867
Pengaturan Suhu Tubuh Peran Hipotalamus 871
Kelainan Pengaturan Suhu Tubuh 875

**UNIT XIV**

**Endokrinologi dan Reproduksi**

**BAB 74**

Pengantar Endokrinologi **881**
Koordinasi Fungsi Tubuh oleh Caraka Kimia 881
Struktur Fungsi Tubuh dan Sintesis Hormon 881
Sekresi, Transpor, dan Bersihan Hormon dari Darah 884
Mekanisme Kerja Hormon 886
Pengukuran Konsentrasi Hormon dalam Darah 891

**BAB 75**

Hormon-Hormon Hipofisis dan Pengaturannya oleh Hipotalamus **895**
Kelenjar Hipofisis dan Hubungannya dengan Hipotalamus 895
Hipotalamus Mengatur Sekresi Kelenjar Hipofisis 897
Fungsi Fisiologis Growth Hormone 898
Kelenjar Hipofisis Posterior dan Hubungannya dengan Hipotalamus 904

**BAB 76**

**Hormon Metabolik Tiroid** **907**
Sintesis dan Sekresi Hormon Metabolik Tiroid 907
Fungsi Fisiologis Hormon Tiroid 910
Pengaturan Sekresi Hormon Tiroid 914
Penyakit Tiroid 916

**BAB 77**

**Hormon Adrenokortikoid** **921**
Sintesis dan Sekresi hormon Adrenokortikoid 921
Fungsi Mineralokortikoid Aldosteron
Fungsi Glukokortikoid 924
Androgen adrenal 928
Kelainan Sekresi Adrenokortikal 934
934

**BAB 78**

**Insulin, Glukagon, dan Diabetes Melitus** **939**
Insulin dan Efek Metaboliknya 939
Glukagon dan Fungsinya 947
Somatostatin Menghambat Sekresi Glukagon dan Insulin 949
Ringkasan Pengaturan kadar Glukosa Darah 949
Diabetes Melitus 950

**BAB 79**

**Hormon Paratiroid, Kalsitonin, Metabolisme Kalsium dan Fosfat, Vitamin D, Tulang, dan Gigi** **955**
Tinjauan Umum Pengaturan Kalsium dan Fosfat dalam Cairan ekstraselular dan Plasma 955
Tulang dan Hubungannya dengan Kalsium Ekstrasel dan Fosfat 957
Vitamin D 960
Kalsitonin 962
Ringkasan Pengaturan Konsentrasi Ion Kalsium 966
Patofisiologi Hormon Paratiroid 966

Vitamin D, dan Penyakit Tulang 967
Fisiologi Gigi 969

BAB 80
Fungsi Reproduksi dan Hormonal Laki-laki (dan Fungsi Kelenjar Pineal) 973
Anatomi Fisiologi Organ Seks Laki-Laki 973
Spermatogenesis 973
Kegiatan seksual Laki-Laki 978
Testosteron dan hormon Seks Laki-Laki Lain 979
Kelainan Fungsi seks Laki-Laki 984
Disfungsi Ereksi pada Laki-Laki 985
Kelenjar Pineal Fungsinya dalam Mengatur Fertilitas Musiman pada Sebagian Hewan 986

**BAB 81**
Fisiologi Sebelum Kehamilan dan Hormon-Hormon Perempuan **987**
Anatomi Fisiologi Organ-organ Seks Perempuan 987
Sistem Hormon Perempuan 987
Siklus Ovarium Bulanan; Fungsi Hormon-Hormon Gonadotropik 988
Fungsi Hormon-hormon Ovarium Estradiol dan Progesteron 991
Pengaturan Ritme Bulanan Perempuan
Hubungan antara Hormon Ovarium dan Hipotalamus Hipofisis 996
Kelainan Sekresi Ovarium 999
Kegiatan Seks Perempuan 1000
Kesuburan Perempuan 1000

BAB 82
Kehamilan dan Laktasi **1003**
Pematangan dan Pembuahan Ovum 1003
Nutrisi Awal Embrio 1005
Fungsi Plasenta 1005
Faktor-Faktor Hormonal dalam Kehamilan 1007
Respons Tubuh Ibu terhadap Kehamilan 1009
Persalinan 1011
Laktasi 1014

**BAB 83**
Fisiologis Fetus dan Neonatus **1019**
Pertumbuhan dan Perkembangan Fungsi Janin 1019
Perkembangan sistem Organ 1019
Penyesuaian Bayi terhadap kehidupan 1021
Ekstrauterin
Masalah Fungsional Khusus Pada Neonatus 1023
Masalah-masalah khusus Prematuritas 1026
Pertumbuhan dan Perkembangan Anak 1027

**UNIT XV**
**Fisiologi Olahraga**

BAB 84
Fisiologis Olahraga **1031**
Otot dalam Kerja Fisik 1031
Pernapasan dalam Kerja Fisik 1036
Sistem Kardiovaskular dalam Kerja Fisik 1038
Panas Tubuh pada Kerja Fisik 1039
Cairan Tubuh dan Garam dalam Kerja Fisik 1040
Obat-Obatan dan Atlet 1040
Kebugaran Tubuh Memperpanjang Hidup 1041

**Index 1043**

This page intentionally left blank

UNIT I

# Pengantar Fisiologi: Fisiologi Sel dan Umum

1. Susunan Fungsional Tubuh manusia dan pengaturan "Lingkungan Dalam"
2. Sel dan Fungsinya
3. Pengaturan Genetik Sintesis Protein, Fungsi Sel, dan reproduksi Sel

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Susunan Fungsional Tubuh Manusia dan Pengaturan "Lingkungan Dalam"



Tujuan fisiologi adalah menjelaskan berbagai faktor fisik dan kimiawi yang bertanggung jawab atas asal usul, perkembangan dan kemajuan hidup. Setiap jenis kehidupan, mulai dari virus yang sederhana sampai pohon yang terbesar atau manusia yang paling rumit, mempunyai karakteristik fungsional sendiri-sendiri. Oleh karena itu, bidang fisiologi yang sangat luas ini dapat dibagi menjadi fisiologi virus, fisiologi bakteri, fisiologi sel, fisiologi tumbuhan, fisiologi manusia dan banyak lagi cabang yang lain.

**Fisiologi Manusia.** Pada *Fisiologi Manusia,* kita berupaya menjelaskan berbagai karakteristik spesifik dan mekanisme pada tubuh manusia yang membuatnya menjadi makhluk hidup. Kenyataan bahwa kita tetap bertahan hidup merupakan hasil sistem pengaturan yang kompleks, karena rasa lapar akan mendorong kita mencari makanan dan rasa takut akan mendorong kita mencari kehangatan. Dorongan-dorongan lain akan membuat kita mencari pertemanan dan berkembang biak. Jadi, sebenarnya manusia dalam banyak hal bergerak secara otomatis, dan kenyataan bahwa kita adalah makhluk yang merasakan sensasi, emosi, dan mengerti segala sesuatu merupakan bagian dari rangkaian kehidupan yang berlangsung otomastis ini; sifat-sifat khusus ini memungkinkan kita hidup dalam berbagai macam kondisi.

## Sel sebagai Unit Kehidupan Tubuh

Unit dasar kehidupan pada tubuh adalah sel. Setiap organ merupakan kumpulan dari banyak sel berbeda yang disatukan oleh berbagai struktur penunjang antarsel.

Setiap jenis sel beradaptasi secara khusus untuk melakukan satu atau beberapa fungsi tertentu. misalnya, sel darah merah yang jumlahnya mencapai 25 triliun pada manusia, mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan. Walaupun sel darah merah merupakan sel dengan jumlah sel tubuh paling banyak di antara jenis sel tubuh yang lain, masih ada sekitar 75 triliun sel jenis lain yang melaksanakan fungsi yang berbeda dari sel darah merah. Jadi seluruh sel di dalam tubuh manusia berjumlah kira-kira 100 triliun

Walaupun banyak jenis sel pada tubuh sering kali sangat berbeda satu sama lain, semua sel tersebut mempunyai karakteristik dasar tertentu yang serupa. Misalnya di dalam semua sel, oksigen bereaksi dengan karbohidrat, lemak, dan protein untuk melepaskan energi yang dibutuhkan untuk fungsi sel. Lebih jauh lagi, mekanisme kimiawi umum yang dipakai untuk mengubah zat gizi menjadi energi pada dasarnya sama di semua sel, dan semua sel melepaskan produk akhir reaksi kimianya ke cairan di sekelilingnya.

Hampir semua sel juga mempunyai kemampuan untuk memperbanyak diri. Untungnya, bila satu jenis sel rusak, sisa sel dari jenis tersebut biasanya akan membentuk sel-sel baru untuk mengisi ulang sebagai persedian sel tersebut.

## Cairan Extraselular—" Lingkungan Dalam"

Sekitar 60 persen tubuh manusia dewasa adalah cairan, terutama berupa larutan ion dan zat-zat lain. Meskipun sebagian besar cairan ini terdapat di dalam sel dan disebut *cairan intraselular*, kira-kira sepertiganya berada di ruang di luar sel dan disebut *cairan ekstraselular.* Cairan ekstraselular ini terus-menerus begerak di seluruh tubuh. Cairan ini dengan cepat diangkut di dalam darah yang bersirkulasi dan selanjutnya tercampur antara darah dan cairan jaringan secara difusi melalui dinding kapiler.

Terdapat berbagai ion dan zat gizi di dalam cairan ekstraselular yang diperlukan oleh sel untuk mempertahankan kehidupan. dengan demikian, pada dasarnya semua sel hidup dalam lingkungan yang sama cairan ekstraselular. Oleh karena alasan inilah cairan ekstraselular disebut juga sebagai *lingkungan dalam* tubuh, atau *milieu interieur*, istilah yang dicetuskan lebih dari 100 tahun yang lalu oleh seorang ahli fisiologi prancis abad ke-19 yang terkenal, Claude Bernard.

Sel mampu hidup, tumbuh, dan melaksanakan berbagai fungsi khususnya selama oksigen, glukosa, berbagai ion, asam amino, lemak, serta unsur-unsur pokok lain dalam konsentrasi yang tepat tersedia dalam lingkungan dalam.

**Perbedaan antara cairan Ekstraselular dan Intraselular.** Cairan ekstraselular mengandung banyak ion natrium, klorida dan bikarbonat, ditambah berbagai zat gizi untuk sel, seperti oksigen, glukosa, asam lemak, dan asam amino. Cairan ekstraselular juga mengandung karbon dioksida yang diangkut dari sel ke paru untuk diekskresi, ditambah berbagai produk sampah sel lainnya yang diangkut ke ginjal untuk diekskresi.

Cairan intraselular sangat berbeda dari cairan ekstraselular; misalnya, cairan intraselular mengandung banyak ion kalium, magnesium, dan fosfat dibandingkan dengan ion natrium dan klorida yang banyak ditemukan dalam cairan ekstraselular. Berbagai mekanisme khusus untuk transportasi ion melalui membran sel akan mempertahankan perbedaan konsentrasi ion antara cairan intraselular dengan interselular. Proses transpor ini dibahas di Bab 4.

## Mekanisme "Homeostatik" Berbagai Sistem Fungsional Utama

### Homeostasis

Istilah homeostasis digunakan oleh ahli fisiologi untuk mengartikan pemeliharaan berbagai kondisi yang hampir selalu konstan di lingkungan dalam. Pada dasamya, semua organ dan jaringan tubuh melaksanakan berbagai fungsi untuk membantu mempertahankan kondisi yang relatif konstan ini. Misalnya. paru menyediakan oksigen bagi caimn ekstraselular untuk menggantikan oksigen yang dipakai oleh sel, ginjal mempertahankan konsentrasi ion yang konstan. dan sistem gastrointestinal menyediakan zat gizi.

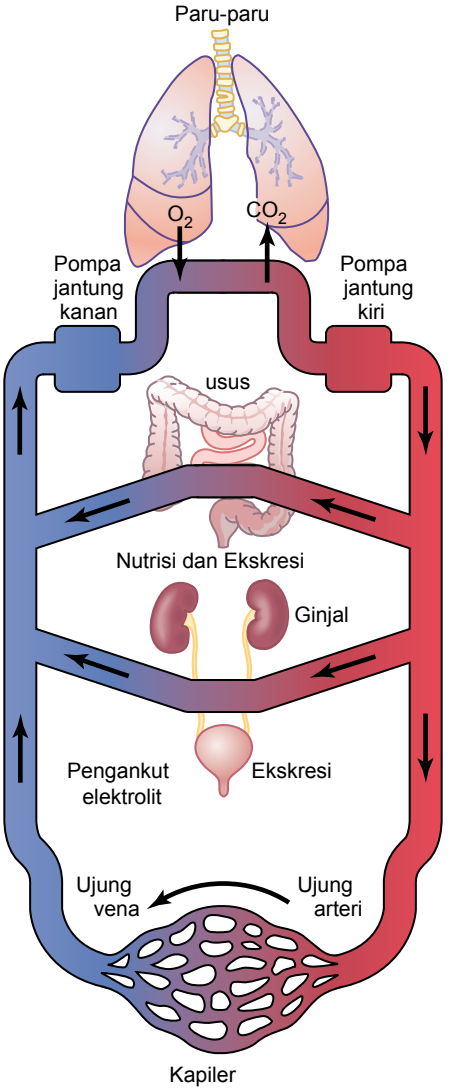
Satu bagian yang besar dalam buku ini membahas bagaimana tiap organ atau jaringan membantu mempertahankan homeostatis. Untuk mengawali pembahasan ini, bab ini menguraikan berbagai sistem fungsional didalam tubuh dan kontribusinya pada homeostatis; selanjutnya kita akan membahas secara ringkas teori dasar sistem pengendalian tubuh yang memungkinkan berbagai sistem fungsional tersebut untuk bekerja saling mendukung satu sama lain.

### Sistem Transportasi dan Pencampuran Cairan Ekstraselular Sistem Sirkulasi darah

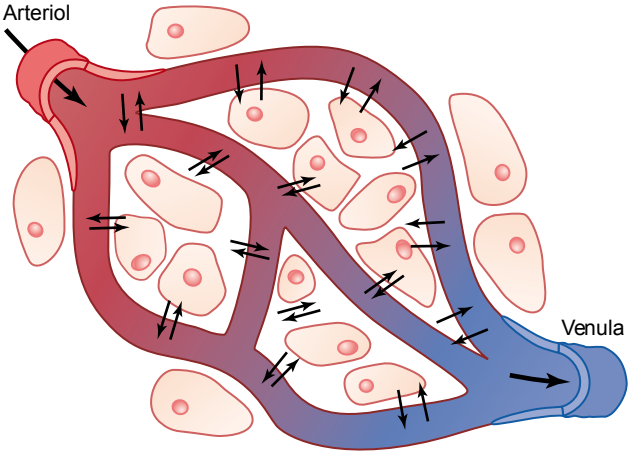
Cairan ekstraselular diangkut ke seluruh bagian tubuh dalam dua tahap. Tahap pertama adalah pergerakan darah ke seluruh tubuh di dalam pembuluh darah, dan tahap kedua adalah pergerakan cairan antara kapiler darah dan *ruang interselular* diantara sel-sel jaringan.

Gambar 1-1 menunjukkan sirkulasi darah secara umum. Seluruh darah di dalam sirkulasi melintasi seluruh jalur sirkulasi dengan kecepatan rata-rata atau kali per menit saat istirahat dan enam kali per menit saat seseorang sangat aktif

Sewaktu darah melewati kapiler, terjadi pertukaran cairan ekstraselular yang terus-menerus anatara plasma darah dengan cairan interstisial yang mengisi ruang antarsel.
Proses ini ditunjukkan pada Gambar 1-2. Dinding kapiler bersifat permeabel terhadap sebagian besar molekul yang ada dalam plasma darah, kecuali terhadap molekul protein plasma yang terlalu besar untuk melintasi kapiler. Oleh karena itu, banyak cairan dan zat-zat terlarutnya *berdifusi* bolak-balik antara darah dan ruang jaringan, yang ditunjukkan oleh anak panah. Proses difusi ini terjadi akibat gerakan kinetik molekul yang terdapat dalam plasma maupun cairan interstisial.




**Gambar 1-1** Susunan umum sistem sirkulasi.




**Gambar 1-2** Difusi cairan dan zat terlarut yang melintasi dinding kapiler dan ruang interstisial

cairan dan molekul terlarut terus-menerus bergerak dan memantul ke segala arah dalam plasma dan cairan interselular, dan juga melalui pori-pori kapiler. Beberapa sel berjarak lebih dari 50 mikrometer dari sebuah kapiler. ke sel tersebut dalam waktu

beberapa detik. Jadi, cairan ekstraselular di bagian tubuh mana pun baik dalam plasma maupun dalam cairan interstisial secara terus-menerus dicampur, sehingga dapat mempertahankan homogenitas cairan ekstraselular di seluruh tubuh.

### Sumber Zat Gizi Cairan Ekstraselular

**Sistem Respirasi.** Gambar 1-1 memperlihatkan bahwa setiap kali darah melintasi seluruh tubuh, darah juga mengalir melewati paru. Darah tersebut mengambil oksigen di alveoli, sehingga memperoleh *oksigen* yang dibutuhkan oleh sel. Tebal membran antara alveoli dan lumen kapiler paru, *membran alveolus,* hanya 0,4 sampai 2,0 mikrometer, dan oksigen berdifusi dengan cepat melalui pergerakkan molekular melintasi pori-pori membran ini ke dalam darah.

**Saluran Gastrointestinal.** Sebagian besar darah yang dipompakan oleh jantung juga melewati dinding traktus gastrointestinal. Disini, berbagai zat gizi terlarut, termasuk karbohidrat, asam lemak, dan asam amino, diabsorbsi dari makanan yang dikonsumsi ke dalam cairan ekstraselular darah.

**Hati dan Organ Lain yang melaksanakan Fungsi Metabolik Primer.** Tidak semua zat diabsorbsi dari saluran gastrointestinal dapat digunakan oleh sel dalam bentuknya sewaktu diabsorbsi. Hati mengubah susunan kimiawi banyak zat ini menjadi bentuk yang lebih mudah digunakan, dan jaringan tubuh lain sel lemak, mukosa gastrointestinal, ginjal, dan kelenjar endoktrin membantu zat-zat yang telah diabsorbsi tadi atau menyimpannya sampai zat tersebut dibutuhkan. Hati juga membuang beberapa metabolisme tubuh dan zat-zat toksik yang ditelan.

**Sistem Muskuloskeletal.** Bagaimana sistem muskuloskeletal berperan dalam homeostatis? Jawabanya jelas dan sederhana: Seandainya otot tidak ikut berperan, tubuh tidak dapat bergerak menuju tempat yang tepat pada saat yang tepat untuk memperoleh makanan yang dibutuhkan untuk zat gizi. Sistem muskuloskeletal juga memungkinkan pergerakan untuk melindungi diri terhadap lingkungan sekitar yang berbahaya; tanpa pergerakan ini, seluruh tubuh beserta semua proses homeostatiknya akan segera rusak.

### Pembuangan Produk Akhir Metabolik

**Pembuangan Karbon Dioksida oleh Paru.** Pada saat darah mengambil oksigen di paru, *karbondioksida* dilepaskan dari darah ke dalam alveoli paru; dan pergerakan udara masuk dan keluar paru sewaktu respirasi akan membawa karbon dioksida tersebut keluar ke atmosfer. Karbon dioksida merupakan produk akhir metabolisme yang paling banyak jumlahnya.

**Ginjal.** Aliran darah yang melalui ginjal akan membuang sebagian besar zat dalam plasma selain karbon dioksida, yang tidak dibutuhkan oleh sel. Zat-zat ini meliputi berbagai hasil akhir dari metabolisme sel, seperti urea dan asam urat; kelebihan ion dan air yang berasal dari makanan yang mungkin menumpuk dalam cairan ekstraselular.

Ginjal melaksanakan fungsinya dengan cara menyaring lebih dahulu plasma yang melalui glomeruli ke dalam tubulus dalam jumlah besar dan kemudian mengabsorbsi zat-zat yang dibutuhkan tubuh ke dalam darah, seperti glukosa, asam amino, air dalam jumlah yang sesuai, dan banyak ion. Sebagian besar zat lain yang tidak dibutuhkan tubuh, khususnya produk akhir metabolisme seperti urea, sangat sedilit direabsorbsi dan terus melewati tubulus renalis menjadi urine.

**Saluran Gastrointestinal.** Zat tidak tercerna yang masuk ke saluran pencernaan dan beberapa sisa metabolisme dibuang di feses.

**Hati.** Salah satu fungsi hati adalah detoksifikasi atau pembuangan banyak obat dan bahankimia yang ditelan. Hati menyekresi banyak sisa metabolisme ini ke dalam empedu yang pada akhirnya akan dibuang di feses.

### Pengaturan Fungsi Tubuh

**Sistem Saraf.** Sistem saraf terdiri atas tiga bagian besar: *bagian masuknya sensorik, sistem saraf pusat* (atau *bagian integrasi*), dan *bagian keluaran motorik.* Reseptor sensorik mendeteksi keadaan tubuh atau keadaan lingkungan sekitar. Misalnya, reseptor dikulit akan memberitahukan kepada kita setiap kali sebuah benda menyentuh kulit di mana pun tempatnya. Mata merupakan organ sensorik yang membuat seseorang mendapatkan gambaran visual tentang lingkungan sekitarnya. Telinga juga merupakan organ sensorik. Sistem saraf pusat terdiri atas otak dan medula spinalis. Otak dapat menyimpan informasi, menghasilkan ide, menciptakan ambisi serta mementukan reaksi yang diperlukan oleh tubuh sebagai respons terhadap sensasi. Sinyal yang sesuai kemudian dihantarkan melalui bagian motorik sistem saraf untuk melaksanakan keinginan seseorang.

Suatu bagian penting sistem saraf disebut sebagai *sistem otonom.* Sistem ini bekerja pada tingkat bawah sadar dan mengatur banyak fungsi organ dalam, termasuk tingkat aktivitas pemompa jantung, pergerakan saluran gastrointestinal, dan sekresi banyak kelenjar dalam tubuh.

**Sistem Endokrin.** Di dalam tubuh terdapat delapan *kelenjar endokrin* utama yang menyekresi zat-zat kimia yang disebut *hormon.* Hormon diangkut melalui cairan ekstraselular menuju selulur tubh untuk membantu mengatur fungsi sel. Misalnya, *hormon teroid* meningkatkan kecepatan sebagian besar reaksi kimia dalam semua sel, dengan demikian membantu mengatur kecepatan aktivitas tubuh. *Insulin* mengatur metabolisme glukosa; *berbagai hormon korteks adrenal* mengatur ion natrium, ion kalium, dan metabolisme protein; dan *hormon paratiroid* mengatur kadar kalsium dan fosfat tulang. Jadi, hormon merupakan sistem pengatur yang

melengkapi sistem saraf. Sistem saraf mengatur berbagai aktivitas otot dan aktivitas sekresi tubuh, sedangakan sistem endokrin mengatur berbagai fungsi metabolisme.

### Perlindungan Tubuh

**Sistem Imun.** Sistem imun terdiri atas sel-sel darah putih, sel-sel jaringan yang berasal dari sel-sel darah putih, timus, kelenjar getah bening, dan pembuluh limfe yang melindungi tubuh dari patogen seperti bakteri, virus, parasit, dan jamur. Sistem imun menyediakan mekasnisme bagi tubuh untuk (1) membedakan sel sendiri dari sel dan zat asing dan (2) menghancurkan zat asing dengan fagositosis atau dengan memproduksi *limfosit tersensitisasi* atau protein khusus (misalnya, *antibodi*) yang menghancurkan maupun menetralisasi zat asing.

**Sistem Integumen.** Kulit dan berbagai penunjangnya, termasuk rambut, kuku, kelenjar, dan struktur lainnya. menutup, memberikan bantalan, dan melindungi jaringan organ tubuh yang lebih dalam dan secara umum memberikan batas antara lingkungan dalam tubuh dengan dunia luar. Sistem penunjang juga penting untuk pengaturan suhu dan ekskresi sisa metabolisme dan menyediakan komunikasi sensorik antara tubuh dengan lingkungan eksternal. Kulit umumnya merupakan sekitar 12 sampai 15 persen berat badan.

### Reproduksi

Kadang-kadang reproduksi tidak dianggap sebagai fungsi homeostatik. Namu, reproduksi sebenarnya membantu mempertahankan homeostatis dengan cara menghasilkan generasi baru guna menggantikan orang yang telah meninggal. Kelihatannya penggunaan istilah *homeostasis* ini terlalu bebas, tetapi ini menggambarkan bahwa, pada hakikatnya semua struktur tubuh tersusun sedemikian rupa agar membantu mempertahankan kehidupan yang berlangsung secara otomatis dan terus-menerus.

## Sistem Pengatur Tubuh

Tubuh manusia mempunyai beribu-ribu sistem pengatur. Sistem pengatur yang paling rumit adalah sistem pengatur genetik yang bekerja di dalam semua sel untuk membantu mengatur fungsi intraselular dan ekstraselular. Masalah ini akan dibicarakan dalam Bab 3.

Banyak sistem pengatur lain bekerja *di dalam organ* untuk mengatur fungsi masing-masing bagian organ tersebut; sistem pengatur lain bekerja di seluruh tubuh *untuk mengatur hubungan antarorgan.* Misalnya, sistem respirasi, bekerja bersama sistem saraf, mengatur konsentrasi karbon dioksida dalam cairan ekstraselular. Hati dan pankreas mengatur konsentrasi glukosa dalam cairan ekstraselular dan ginjal mengatur konsentrasi hidrogen, natrium, kalium, fosfat, dan ion-ion lain dalam cairan ekstraselular.

### Contoh-contoh Mekanisme Pengatur

**Pengaturan Konsentrasi Oksigen dan Karbon Dioksida dalam Cairan Ekstraselular.** Oleh Karena oksigen merupakan salah satu zat utama yang dibutuhkan untuk reaksi kimia di dalam sel, tubuh mempunyai mekanisme pengatur khusus untuk mempertahankan konsentrasi oksigen dalam cairan ekstraselular agar selalu konstan dan hampir selalu tepat. Mekanisme ini terutama bergantung pada sifat kimiawi *hemoglobin,* yang terdapat di dalam semua sel darah merah. Hemoglobin mengikat oksigen sewaktu darah melewati paru. Selanjutnya, sewaktu darah melewati kapiler jaringan, hemoglobin, karena afinitas kimiawinya yang kuat terhadap oksigen, tidak akan melepaskan oksigen ke dalam cairan jaringan bila sudah terdapat terlalu banyak oksigen di sana. Namun, bila konsentrasi oksigen di dalam cairan jaringan terlalu rendah, oksigen akan dilepaskan secukupnya untuk mengembalikan konsentrasi oksigen adekuat. Jadi, pengaturan konsentrasi oksigen di dalam jaringan terutama bergantung pada sifat kimiawi hemoglobin itu sendiri. Pengaturan ini disebut sebagai *fungsi dapat hemoglobin terhadap oksigen.*

Konsentrasi karbon dioksida dalam cairan ekstraselular diatur dengan cara yang jauh berbeda. Karbon dioksida merupakan produk akhir utama reaksi oksidasi dalam sel. Bila seluruh karbon dioksida yang terbentuk dalam sel terus-menerus ditimbun dalam cairan jaringan, semua reaksi penghasil energi yang terjadi di dalam sel akan berhenti. Untungnya, konsentrasi karbon dioksida dalam darah yang melebihi normal akan *merangsang pusat respirasi* sehingga orang tersebut akan bernapas cepat dan dalam. Ini akan meningkatkan ekspirasi karbon dioksida sehingga kelebihan karbon dioksida dibuang dari darah dan cairan jaringan. Proses ini berlangsung terus-menerus sampai konsentrasi karbon dioksida kembali ke nilai normal.

**Pengaturan Tekanan Darah Arteri**. Beberapa sistem berperan dalam pengaturan darah arteri. Salah satunya adalah sistem baroreseptor yang merupakan contoh sederhana dan sangat baik tentang mekanisme pengatur yang bekerja cepat. Di dinding daerah percabangan arteri karotis di leher, dan juga di arkus aorta di dada, terdapat banyak reseptor saraf yang di sebut baroreseptor, yang terangsang oleh regangan dinding arteri. Bila tekanan arteri terlalu tinggi, baroreseptor mengirimkan rentetan implus saraf menuju ke medula otak. Di sini implus-implus tersebut menghambat pusat vasomotor, yang selanjutnya menurunkan jumlah implus yang dihantarkan dari pusat vasomotor melalui sistem saraf simpatis ke jantung dan pembuluh darah. Berkurangnya implus dan pusat vasomotor ini menyebabkan penurunan aktivitas pompa jantung dan juga dilatasi pembuluh darah perifer, sehingga aliran darah melalui pembuluh darah dapat bertambah. Sebaliknya, Kedua penurunan efek ini tekanan menurunkan arteri di tekanan bawah arterinilai normal kembali ke nilai normal.merelaksasi reseptor rengang, sehingga pusat vasomoto menjadi lebih aktif dari biasanya, dengan demikian menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan kerja pompa jantung, Penurunan tekanan arteri juga meningkatkan tekanan arteri kembali ke nilai normal.

## Rentang Nilai Normal dan Sifat Fisik Berbagai Komponen Penting Cairan Ekstraselular

Tabel 1-1 memuat daftar beberapa komponen penting dan sifat fisik dari cairan ekstraselular, bersama dengan nilai normalnya, rentang nilai normal, dan batas maksimum yang tidak menimbulkan kematian. Perhatikan betapa sempitnya rentang nilai normal untuk setiap komponen. Nilai di luar rentang ini biasanya disebabkan oleh penyakit.

Hal terpenting adalah batas-batas yang dapat menyebabkan kematian bila dilampaui. Contohnya kenaikan suhu tubuh hanya sebesar 11°F (7°C) di atas normal dapat menimbulkan lingkaran setan peningkatan metabolisme sel yang akan merusak sel. Perhatikan juga rentang nilai keseimbangan asam-basa tubuh yang sempit, dengan nilai pH normal 7,4 dan nilai mematikan yang hanya berkisar 0,5 di luar batas normal. Faktor lain yang penting adalah konsentrasi ion kalium karena bila konsentrasinya turun sampai kurang dari sepertiga nilai normal, seseorang kemungkinan akan mengalami kelumpuhan akibat ketidakmampuan saraf untuk menghantarkan sinyal saraf. Sebaliknya, bila konsentrasi ion kalium meningkat sampai dua kali atau lebih dari nilai noemal, kerja otot jantung kemungkinan akan menurun dengan parah. Demikian juga, bila konsentrasi ion kalsium turun sampai sekitar di bawah setengah kadar normal, seseorang kemungkinan akan mengalami kontraksi otot tetanik seluruh tubuh akibat pembangkitan implus spontan yang berlebihan di saraf perifer. Bila konsentrasi glukosa turun sampai di bawah setengah nilal normal, seseorang sering mengalami iritabilitas mental yang berat dan bahkan kadang-kadang mengalami kejang.

Contoh-contoh ini seharusnya dapat memberikan pemahaman mengenai nilai ekstrem dan pentingnya keberadaan berbagai (banyak) sistem pengatur yang dapat menjaga tubuh agar tetap bekerja dengan sehat; bila salah satu sistem pengatur ini tidak ada, kegagalan fungsi tubuh yang berat atau kematian dapat terjadi.

## Sifat-sifat Sistem Pengatur

Contoh-contoh mekanisme pengatur homeostatik yang telah diutarakan sebelumnya hanyalah beberapa contoh di antara beribu-ribu mekanisme yang ada di dalam tubuh, dan semuanya mempunyai sifat-sifat umum tertentu. Sifat-sifat ini akan dijelaskan pada bagian ini.

## Sifat Dasar Umpan Balik Negatif pada Sebagian Besar Sistem Pengatur

Sebagian besar sistem pengatur tubuh bekerja dengan cara umpan batik negatif yang dapat dijelaskan paling baik dengan melihat kembali beberapa sistem pengatur homeostatik yang telah disebutkan sebelumnya. Dalam pengaturan konsentrasi karbon dioksida, tingginya konsentrasi karbon dioksida dalam cairan ekstraselular akan meningkatkan ventilasi paru. Hal ini akan menurunkan konsentrasi karbon dioksida cairan ekstraselular karena paru mengeluarkan karbon dioksida dalam jumlah yang lebih banyak dari dalam tubuh. Dengan kata lain, tingginya konsentrasi karbon dioksida memicu peristiwa-peristiwa yang menurunkan konsentrasinya menjadi normal, yang bersifat negatif (berlawanan) terhadap rangsangan awal. Sebaliknya, bila konsentrasi karbon dioksida turun terlalu rendah, akan timbul umpan batik untuk meningkatkan konsentrasinya. Respons ini juga bersifat negatif terhadap rangsangan awalnya.

Dalam mekanisme pengaturan tekanan arteri, tekanan yang tinggi menyebabkan serangkaian reaksi yang memicu penurunan tekanan darah, atau tekanan yang rendah menyebabkan serangkaian reaksi untuk meningkatkan tekanan. Pada kedua contoh tersebut, efek yang ditimbulkan bersifat negatif terhadap rangsangan awalnya.

Oleh karena itu, pada umumnya, bila beberapa faktor menjadi terlalu berlebihan atau kurang, suatu sistem pengatur akan menjalankan umpan batik negatif yang terdiri atas serangkaian perubahan untuk mengembalikan faktor tersebut kembati ke nilai rata-rata tertentu, sehingga mempertahankan homeostasis.

**"Pencapaian" Sebuah Sistem Pengatur.** Derajat efektivitas suatu sistem pengatur untuk mempertahankan suatu keadaan yang konstan ditentukan oleh pencapaian yang diperoleh dari umpan batik negatif. Misalnya, mari kita andaikan sejumlah besar darah ditransfusikan kepada seseorang dengan sistem pengatur tekanan baroreseptor yang tidak berfungsi, dan tekanan arterinya meningkat dari nilai normal 100 mm Hg menjadi 175 mm Hg. Kemudian, mari kita andaikan bahwa volume darah yang sama disuntikkan kepada orang yang sama pada saat sistem baroreseptornya berfungsi, dan sekarang tekanan hanya meningkat sebesar 25 mm Hg. Jadi, sistem pengatur umpan balik telah menghasilkan "koreksi"

**Tabel 1-1** Komponen Penting dan Fisik Cairan Ekstraselular

| | Normal Value | Rentan Nilai Normal | Perkiraan Batas Tidak Mematikan Jangka pendek | Satuan |
|---|---|---|---|---|
| Oksigen | 40 | 35-45 | 10-1000 | mm Hg |
| Karbon dioksida | 40 | 35-45 | 5-80 | mm Hg |
| Ion natrium | 142 | 138-146 | 115-175 | mmol/L |
| Ion kalium | 4.2 | 3.8-5.0 | 1.5-9.0 | mmol/L |
| Ion kalsium | 1.2 | 1.0-1.4 | 0.5-2.0 | mmol/L |
| Ion klorida | 108 | 103-112 | 70-130 | mmol/L |
| Ion bikarbonat | 28 | 24-32 | 8-45 | mmol/L |
| Glukosa | 85 | 75-95 | 20-1500 | mg/dl |
| Suhu tubuh | 98.4 (37.0) | 98-98.8 (37.0) | 65-110 (18.3-43.3) | °F (°C) |
| Asam-basa | 7.4 | 7.3-7.5 | 6.9-8.0 | pH |

-sebesar 50 mm Hg-dari 175 mm Hg menjadi 125 mm Hg. Masih terdapat kenaikan tekanan sebesar +25 mm Hg, yang disebut "kesalahan;' yang berarti bahwa sistem pengatur tidak efektif 100 persen dalam mencegah perubahan. Pencapaian yang dihasilkan oleh sistem ini kemudian dihitung dengan rumus berikut.

$$\text{Pencapaian} = \frac{\text{Koreksi}}{\text{Kesalahan}}$$

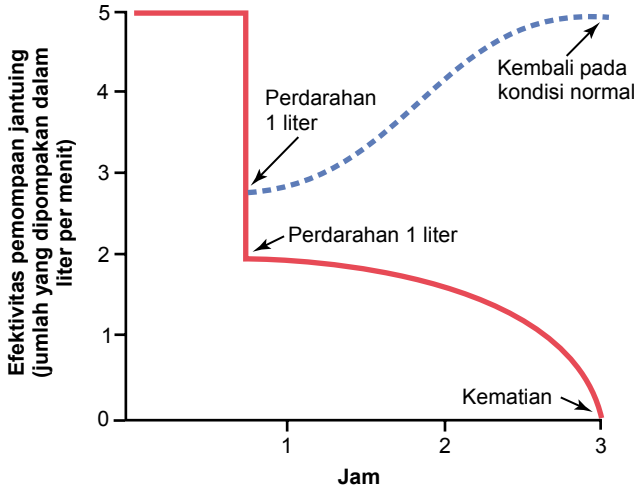
Jadi, pada contoh sistem baroreseptor tersebut, koreksinya sebesar -50 mm Hg dan kesalahan yang masih ada adalah +25 mm Hg. Oleh karena itu, pencapaian sistem baroreseptor pada orang tersebut dalam pengaturan tekanan arteri adalah -50 dibagi +25, atau -2. Artinya, suatu gangguan yang meningkatkan atau menurunkan tekanan arteri hanya menimbulkan sepertiga gangguan dari yang seharusnya terjadi seandainya sistem pengatur tidak ada.

Pencapaian yang dihasilkan oleh beberapa sistem pengatur fisiologis lain jauh lebih besar daripada pencapaian yang dihasilkan sistem baroreseptor. Misalnya, pencapaian yang diperoleh oleh sistem pengatur suhu tubuh adalah sekitar -33. Oleh karena itu, kita dapat metihat bahwa sistem pengatur suhu tubuh jauh lebih efektif dari pada sistem pengatur tekanan baroreseptor.

## Umpan Balik Positif Kadang Menimbulkan Lingkaran Setan dan Kematian

Orang mungkin bertanya, mengapa sebagian besar sistem pengatur dalam tubuh dilaksanakan dengan umpan batik negatif, dan bukan dengan umpan batik positif? Bila kita melihat sifat-sifat dasar umpan batik positif, segera akan tertihat bahwa umpan batik positif tidak menghasilkan kestabilan, melainkan ketidakstabilan, dan pada beberapa kasus menyebabkan kematian.

Gambar 1-3 menunjukkan sebuah contoh di mana kematian dapat terjadi karena umpan batik positif. Gambar ini memperlihatkan efektivitas pemompaan jantung, yang menunjukkan jantung orang sehat yang memompa darah sekitar 5 L/menit. Bila orang tersebut tiba-tiba mengalami




**Gambar 1-3** Pemulihan fungsi pompa jantung yang dihasilkan oleh umpan batik negatif setelah terjadi kehilangan darah sebesar 1 liter dari sirkulasi. Kematian disebabkan oleh umpan batik positif bila terjadi kehilangan darah sebesar 2 liter.

perdarahan sebanyak 2 L, jumlah darah di dalam tubuh akan turun sangat rendah sehingga tidak tersedia cukup darah untuk jantung agar dapat memompa dengan efektif. Sebagai akibatnya, tekanan arteri turun dan atiran darah ke otot jantung melalui pembuluh koronaria berkurang. Keadaan ini mengakibatkan jantung menjadi lemah, penurunan fungsi pemompaan menjadi lebih parah, aliran darah koronaria lebih berkurang, dan jantung menjadi semakin lemah; siklus ini terus berulang sampai terjadi kematian. Perhatikan bahwa setiap siklus di dalam umpan balik ini mengakibatkan jantung menjadi semakin lemah. Dengan kata lain, rangsangan awal yang menyebabkan keadaan yang kurang lebih sama, disebut *umpan batik positif.*

Umpan balik positif lebih dikenal sebagai "lingkaran setan"; tetapi umpan balik positif yang ringan dapat diatasi oleh mekanisme pengaturan umpan balik negatif yang dimiliki tubuh, dan lingkaran setan tidak akan timbul. Contohnya, bila orang tersebut hanya mengalami perdarahan sebanyak 1 L, dan bukan 2 L, mekanisme umpan balik negatif untuk pengaturan curah jantung dan tekanan arteri akan mengimbangi umpan balik positif, dan orang itu akan pulih kembali, yang diperlihatkan dengan kurva garis putus-putus pada Gambar 1-3.

**Umpan Balik Positif Kadang Kala Berguna.** Pada beberapa keadaan, tubuh menggunakan umpan balik positif untuk keuntungannya. Pembekuan darah merupakan contoh penggunaan umpan balik positif yang bermanfaat. Bila terjadi robekan pada pembuluh darah dan mulai terbentuk bekuan darah, berbagai enzim yang disebut faktor pembekuan diaktifkan di dalam bekuan darah itu sendiri. Beberapa enzim ini bekerja pada enzim lain yang belum aktifyang ada dalam darah di dekat bekuan darah tersebut, sehingga menghasilkan pembekuan darah yang lebih banyak. Proses ini akan berlangsung terus sampai lubang pada pembuluh darah tadi tersumbat dan tidak terjadi perdarahan lagi. Kadang-kadang, mekanisme ini dapat lepas kontrol dan menyebabkan pembentukan bekuan darah yang tidak diharapkan. Bahkan, keadaan inilah yang mencetuskan sebagian besar serangan jantung akut, akibat suatu bekuan darah yang mulai dibentuk dari permukaan dalam plak aterosklerotik dalam arteri koronaria dan kemudian tumbuh terus sampai arteri tersebut akhirnya tersumbat.

Proses melahirkan merupakan contoh lain di mana umpan balik positif memainkan peran yang penting. Saat kontraksi uterus sudah cukup kuat sehingga kepala bayi mulai mendorong serviks, regangan pada serviks akan mengirimkan sinyal melalui otot uterus ke badan uterus, sehingga kontraksi menjadi semakin kuat. Jadi, kontraksi uterus meregangkan serviks, dan regangan serviks menyebabkan kontraksi menjadi lebih kuat. Bila proses ini cukup kuat, bayi akan lahir. Bila tidak, kontraksi biasanya hilang, dan diperlukan beberapa hari sebelum kontraksi dimulai kembali.

Kegunaan lain umpan balik positif yang penting adalah pembangkitan sinyal saraf. Ini adalah saat membran suatu serabut saraf dirangsang, rangsangannya akan menyebabkan sedikit kebocoran ion natrium melalui kanal natrium di membran saraf ke bagian dalam serabut tersebut. Ion natrium yang masuk ke dalam serabut saraf ini kemudian mengubah potensial membran

dan selanjutnya menciptakan pembukaan kanal yang lebih banyak; perubahan potensial menjadi lebih besar lagi dan selanjutnya menghasilkan pembukaan kanal yang jauh lebih banyak lagi, dan seterusnya. Jadi, sebuah kebocoran kecil menjadi lonjakan natrium yang memasuki bagian dalam serabut saraf sehingga menciptakan potensial aksi saraf. Potensial aksi ini selanjutnya menghasilkan arus listrik di sepanjang sisi luar dan dalam serabut saraf dan memulai potensial aksi lain. Proses ini berlanjut terusmenerus sampai sinyal saraf dihantarkan ke ujung serabut saraf tersebut.

Pada setiap keadaan di mana umpan balik positif bersifat menguntungkan, umpan balik positif itu sendiri merupakan bagian dari proses umpan balik negatif secara keseluruhan. Contohnya, pada peristiwa pembekuan darah, proses pembekuan umpan balik positif ini merupakan proses umpan balik negatif untuk mempertahankan volume darah pada nilai normal. Demikian juga, umpan balik positif yang menghasilkan sinyal saraf memungkinkan saraf tersebut berpartisipasi di dalam ribuan sistem pengatur umpan balik negatif saraf.

### Jenis Sistem Pengatur yang Lebih Kompleks—Pengatur Adaptif

Di bagian berikutnya dalam buku ini, pada saat kita mempelajari sistem saraf, kita akan mengetahui bahwa sistem ini mengandung banyak sekali mekanisme pengatur yang saling terkait. Beberapa di antaranya merupakan sistem umpan balik sederhana seperti yang telah dibahas. Banyak yang bukan. Sebagai contoh, beberapa gerakan tubuh terjadi begitu cepat sehingga tidak ada cukup waktu untuk mengirimkan sinyal saraf dari bagian perifer tubuh ke otak dan kemudian kembali ke perifer lagi untuk mengatur pergerakan. Oleh karena itu, otak menggunakan suatu prinsip yang disebut *pengaturan umpan maju* (*feed forward control*) untuk menimbulkan kontraksi otot yang diperlukan. Pada pengaturan ini, sinyal saraf sensorik dari bagian yang bergerak memberi tahu otak apakah gerakan yang dilakukan sudah benar. Bila tidak, otak akan mengoreksi sinyal umpan maju yang dikirimkan ke otot apabila gerakan *berikutnya* diperlukan. Kemudian, bila masih dibutuhkan perbaikan lagi, perbaikan lebih lanjut akan dilakukan untuk gerakan berikutnya. Mekanisme ini disebut sebagai *pengaturan adaptif*. Pengaturan adaptif ini, sedikit-banyak, merupakan umpan balik negatif yang tertunda.

Jadi, dapat dilihat betapa rumitnya sistem pengatur umpan balik di dalam tubuh. Kehidupan seseorang bergantung pada semua sistem umpan balik ini. Oleh karena itu, sebagian besar buku ini dimaksudkan untuk membahas berbagai mekanisme pemberi kehidupan ini.

## Ringkasan—Keotomatisan Tubuh

Tujuan bab ini adalah menenkankan, pertama, susunan tubuh secara keseluruhan dan, kedua, cara-cara yang dijalankan oleh berbagai bagian tubuh secara harmonis. Ringkasnya, tubuh sebenarnya adalah suatu sistem *sosial yang terdiri atas kira-kira 100 triliun sel* yang tersusun dalam berbagai macam struktur fungsional, yang beberapa di antaranya disebut *organ.* Setiap struktur fungsional ini turut berperan mempertahankan kondisi homeostatik dalam cairan ekstraselular, yang disebut sebagai *lingkungan dalam*. Selama kondisi normal dipertahankan di lingkungan dalam, sel tubuh akan terus hidup dan berfungsi dengan baik. Setiap sel mendapat keuntungan dari homeostatis, dan sebaliknya, setiap sel turut berperan mempertahankan homeostatis. Hubungan timbal balik ini menghasilkan keotomatisan tubuh secara terus-menerus samapai satu atau beberapa sistem fungsional kehilangan kemampuannya untuk ikut berperan dalam berfungsi. Bila keadaan ini terjadi, semua sel tubuh akan menderita. Disfungsi yang ekstrem akan menyebabkan kematian, sedangan disfungsi yang sedang akan menyebabkan penyakit.

## Daftar Pustaka


Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions, *Am Sci* 60:608, 1972.

Bernard C: *Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants*, Springfield, IL, 1974, Charles C Thomas.

Cannon WB: *The Wisdom of the Body*, New York, 1932, WW Norton. Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H1209, 2007. Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity, *Science* 295:1664, 2002.

Danzler WH, editor: *Handbook of Physiology, Sec 13: Comparative Physiology*, Bethesda, 1997, American Physiological Society.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.

Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view, *Science* 288:100, 2000.

Garland T Jr, Carter PA: Evolutionary physiology, *Annu Rev Physiol* 56:579, 1994.

Gao Q, Horvath TL: Neuronal control of energy homeostasis, *FEBS Lett* 582:132, 2008.

Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*, Philadelphia, 1980, WB Saunders.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Cardiac Output and Its Regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.

Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Dynamics and Control of the Body Fluids*, Philadelphia, 1975, WB Saunders.

Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony, *J Clin Invest* 116:1767, 2006.

Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems, *Nat Rev Neurosci* 5:13, 2004.

Orgel LE: The origin of life on the earth, *Sci Am* 271:76, 1994.

Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation, *J Clin Invest* 118:3820, 2008.

Smith HW: *From Fish to Philosopher*, New York, 1961, Doubleday. Tjian R: Molecular machines that control genes, *Sci Am* 272:54, 1995.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Sel dan Fungsinya



Setiap sel dari 100 triliun sel yang terdapat dalam tubuh manusia merupakan struktur hidup yang dapat bertahan selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun jika di sekitarnya terdapat cairan dengan zat gizi yang tepat. Untuk dapat memahami fungsi organ dan struktur lain dalam tubuh, kita harus lebih dulu memahami susunan dasar sel dan fungsi komponen penyusunnya.

## Susunan Sel

Suatu sel yang khas, seperti yang tampak melalui mikroskop cahaya, diperlihatkan pada Gambar 2-1. Sel tersebut mempunyai dua bagian utama yaitu *nukleus* dan *sitoplasma*. Nukleus dipisahkan dari sitoplasma oleh *membran nukleus*, dan sitoplasma dipisahkan dari cairan sekitar sel oleh *membran sel* yang disebut juga *membran plasma*.

Berbagai macam zat yang turut membentuk sel secara keseluruhan disebut *protoplasma*. Protoplasma terdiri atas lima zat dasar utama: air, elektrolit, protein, lipid, dan karbohidrat.

**Air**. Air merupakan medium cair utama bagi sel, yang terdapat pada sebagian besar sel, kecuali sel lemak, dengan konsentrasi antara 70 sampai 85 persen. Banyak bahan kimia sel yang larut dalam air. Bahan-bahan lain terdapat dalam air sebagai partikel padat. Reaksi-reaksi kimia terjadi di antara bahan-bahan kimia yang terlarut atau pada permukaan partikel padat atau pada membran.

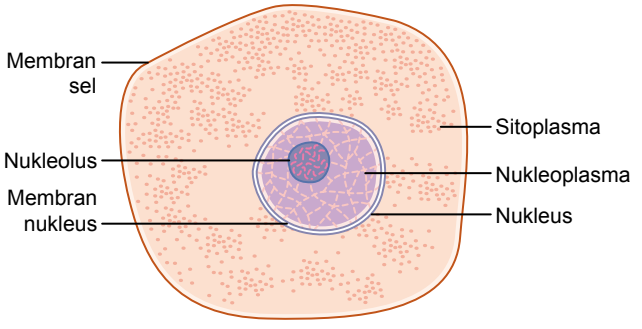
**Ion**. Ion penting dalam sel mencakup *kalium*, *magnesium*, *fosfat, sulfat, bikarbonat,* dan yang terdapat dalam jumlah yang lebih sedikit: *natrium, klorida, dan kalsium*. Semua ion tersebut akan dibahas lebih mendetail di Bab 4, yang memperhatikan hubungan yang saling berkaitan antara cairan intraselular dengan cairan ekstraselular.

Ion merupakan bahan kimia inorganik dalam reaksi selular. Ion juga diperlukan untuk menjalankan beberapa mekanisme pengaturan sel. Misalnya, ion yang bekerja pada membran sel diperlukan untuk transmisi impuls elektrokimia pada serabut saraf dan otot.

**Protein.** Setelah air, zat kedua terbanyak dalam sel adalah protein, yang dalam keadaan normal jumlahnya 10 sampai 20 persen dari massa sel. Protein dapat dibagi menjadi dua jenis: *protein struktural* dan *protein fungsional*.

Protein struktural terdapat dalam sel terutama dalam bentuk filamen panjang yang merupakan polimer dari banyak unit molekul protein. Kegunaan penting filamen intraselular tersebut adalah untuk membentuk *mikrotubulus* yang merupakan "sitoskeleton" organel sel seperti silia, akson saraf, gelendong mitosis pada sel yang sedang bermitosis, dan massa tubulus kusut berfilamen tipis yang menahan bagian-bagian sitoplasma dan nukleoplasma agar tetap berada di kompartemennya masing-masing. Di ruang ekstraselular, protein dalam bentuk serat halus terutama dijumpai pada serat kolagen dan elastin jaringan ikat, dinding pembuluh darah, tendon, ligamentum, dan sebagainya.

*Protein fungsional* merupakan jenis protein yang berbeda sepenuhnya, biasanya terdiri atas kombinasi beberapa molekul dalam bentuk tubulus-globulus. Protein jenis ini terutama merupakan *enzim* sel dan tidak seperti protein serat halus, protein fungsional sering berpindah-pindah dalam cairan sel. Banyak juga protein tersebut yang melekat pada struktur bermembran dalam sel. Enzim melakukan kontak langsung dengan zat lain dalam cairan sel untuk membantu terjadinya reaksi-reaksi kimia intraselular yang spesifik. Contohnya, reaksi kimia yang memecah glukosa menjadi komponen penyusunnya dan kemudian menggabungkan komponen tersebut dengan oksigen untuk membentuk karbon dioksida dan air, serta secara bersamaan menghasilkan energi yang diperlukan untuk fungsi sel, semuanya diperantarai oleh serangkaian enzim protein.




**Gambar 2-1** Struktur sel dilihat dengan mikroskop cahaya.

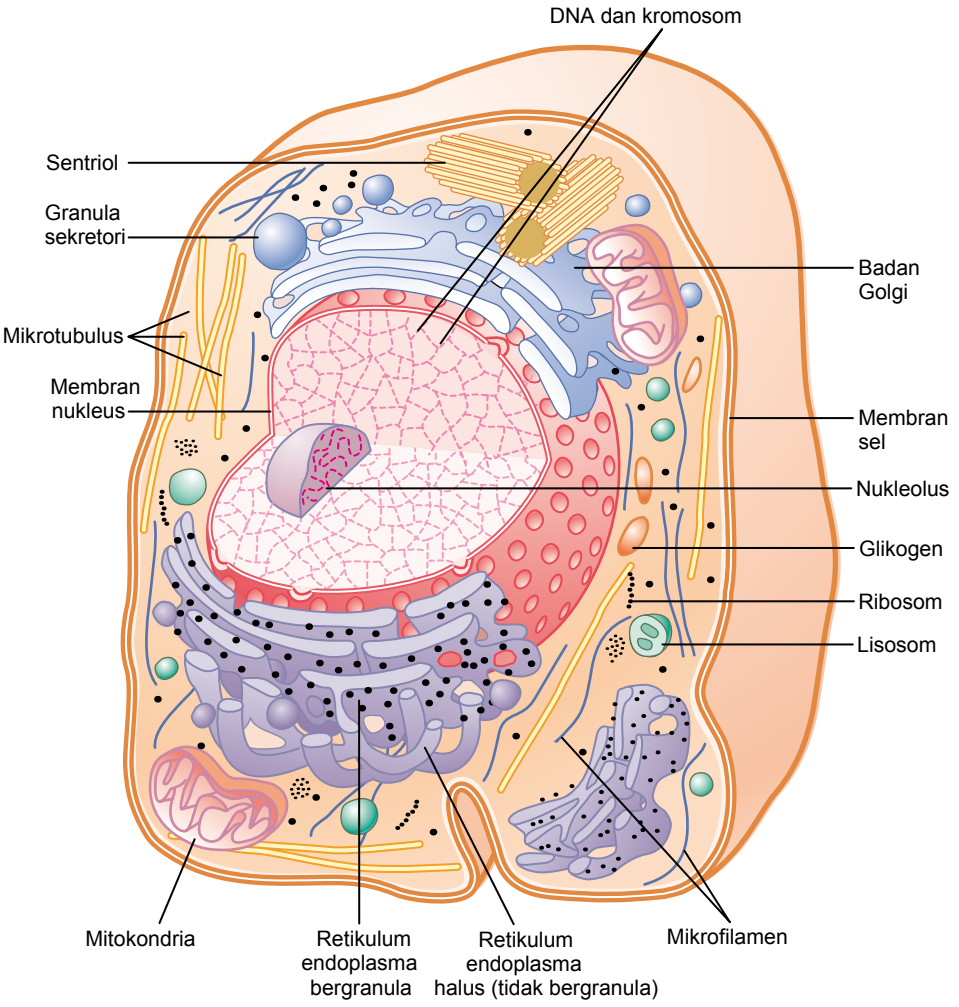
**Lipid.** Lipid terdiri atas beberapa jenis zat yang dikelompokkan secara bersama-sama karena sifat umum zat tersebut yaitu larut dalam pelarut lemak. Lipid yang penting adalah *fosfolipid* dan *kolesterol*, yang bersama-sama berjumlah hanya sekitar 2 persen dari total massa sel. Pentingnya sifat fosfolipid dan kolesterol adalah bahwa keduanya tidak larut dalam air, oleh karena itu, berguna untuk membentuk membran sel dan sawar membran intraselular yang memisahkan berbagai kompartemen sel.

Selain fosfolipid dan kolesterol, beberapa sel mengandung *trigliserida* dalam jumlah besar, yang juga disebut sebagai *lemak netral*. Dalam *sel lemak*, kadar trigliserida dapat mencapai 95 persen massa sel. Lemak yang tersimpan dalam sel tersebut berperan sebagai gudang penyimpanan utama energi tubuh menghasilkan zat gizi yang dapat dilarutkan kemudian dan digunakan untuk menyediakan energi di bagian tubuh manapun yang membutuhkannya.

**Karbohidrat.** Karbohidrat memiliki sedikit fungsi struktural dalam sel kecuali sebagai bagian dari molekul glikoprotein, namun karbohidrat berperan besar dalam nutrisi sel. Sebagian besar sel manusia tidak mempunyai cadangan karbohidrat dalam jumlah besar; jumlah rata-rata biasanya sekitar 1 persen dari total massa sel, tetapi meningkat sampai 3 persen dalam sel otot dan kadang meningkat sampai 6 persen dalam sel hati. Namun, karbohidrat dalam bentuk glukosa terlarut selalu ditemukan dalam cairan ekstraselular di sekitar sel sehingga siap tersedia bagi sel. Sejumlah kecil karbohidrat disimpan di dalam sel dalam bentuk *glikogen*, yaitu suatu polimer tak larut dari glukosa, yang dapat dipecah dan segera digunakan untuk menyediakan kebutuhan energi sel.

## Struktur Fisik Sel

Sel tidak hanya merupakan suatu kantung yang berisi cairan, enzim, dan zat kimia; tetapi juga mengandung struktur-struktur fisik yang tersusun dengan sangat rapi, yang disebut *organel intraselular*. Sifat dasar setiap organel tersebut sama pentingnya dengan zat kimia dalam sel untuk fungsi sel. Contohnya, tanpa salah satu organel, *mitokondria*, maka lebih dari 95 persen pelepasan energi yang berasal dari zat gizi akan segera berhenti. Organel-organel terpenting dan struktur lain sel ditunjukkan pada Gambar 2-2.




**Gambar 2-2** Rekonstruksi suatu sel yang khas, menunjukkan organel internal di dalam sitoplasma dan nukleus.

## Struktur Bermembran di Sel

Sebagian besar organel sel dilapisi oleh membran yang terutama tersusun atas lipid dan protein. Membran ini mencakup *membran sel, membran nukleus, membran retikulum endoplasma, membran mitokondria, lisosom,* dan *badan Golgi.*

Lipid pada membran membentuk suatu sawar yang menghambat pergerakan air dan zat larut air dari satu kompartemen ke kompartemen sel lain karena air tidak larut dalam lemak. Namun, molekul protein di dalam membran sering kali dapat menembus membran sepenuhnya, melalui suatu jalur khusus yang sering tersusun sebagai semacam *pori-pori*, lintasan untuk zat-zat tertentu yang akan melalui membran. Banyak juga protein membran lain berperan sebagai *enzim* yang dapat menjadi katalis sejumlah besar reaksi kimia yang berbeda-beda, yang dibahas dalam bab ini dan bab-bab berikutnya.

## Membran Sel

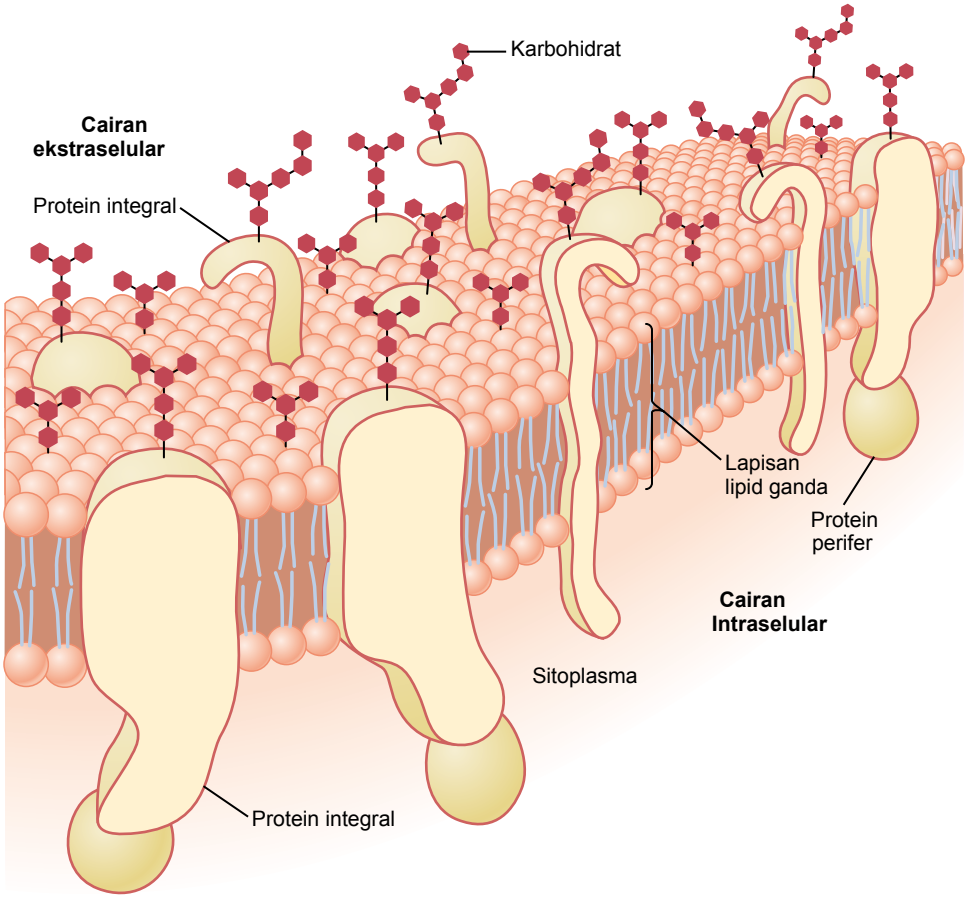
Membran sel (disebut juga *membran plasma*), yang menyelubungi sel, adalah suatu struktur yang tipis, lentur, elastis dengan ketebalan hanya 7,5 sampai 10 nanometer. Membran sel hampir seluruhnya tersusun atas protein dan lipid. Perkiraan komposisinya adalah: protein, 55 persen; fosfolipid, 25 persen; kolesterol, 13 persen; lipid lain, 4 persen; dan karbohidrat, 3 persen.

**Sawar Lipid Membran Sel Menghambat Masuknya Air.** Gambar 2-3 memperlihatkan struktur membran sel. Struktur dasarnya adalah sebuah lapisan lipid ganda, yang merupakan lapisan tipis, lapisan ganda selaput lipid setiap lapisan hanya memiliki ketebalan satu molekul yang terbentang di seluruh permukaan sel. Molekul protein globulus yang besar tersebar selang-seling di lapisan lipid tersebut.

Struktur dasar lapisan lipid ganda dibentuk oleh molekul-molekul fosfolipid. Salah satu gugus dari setiap molekul fosfolipid tersebut larut dalam air; sehingga disebut *hidrofilik* Gugus satunya lagi hanya larut dalam lemak; sehingga disebut *hidrofobik*. Gugus fosfat dari fosfolipid bersifat hidrofilik, dan gugus asam lemaknya bersifat hidrofobik.

Oleh karena gugus hidrofobik dari molekul fosfolipid ditolak oleh molekul air tetapi saling tarik-menarik satu dengan yang lain, maka kedua lapis gugus hidrofobik tersebut memiliki kecenderungan untuk saling menempel di bagian tengah membran, seperti yang tampak pada Gambar 2-3. Bagian gugus fosfat yang bersifat hidrofilik membentuk dua permukaan membran sel yang utuh, yang berkontak dengan cairan *intraselular* di sisi dalam dan berkontak dengan cairan *ekstraselular* di sisi luar.

Lapisan lipid di bagian tengah membran bersifat tidak permeabel terhadap zat yang biasanya larut dalam air, seperti ion, glukosa, dan urea. Sebaliknya, zat yang larut dalam lemak seperti oksigen, karbon dioksida, dan alkohol, dapat dengan mudah menembus bagian membran tersebut.




**Gambar 2-3** Struktur membran sel, memperlihatkan bahwa membran sel merupakan lapisan lipid ganda yang terutama terdiri atas molekul fosfolid, namun juga disertai sejumlah besar molekul protein yang menembus lapisan tersebut.Gugus karbohidrat juga melekat pada molekul protein pada bagian luar membran dan pada molekul protein tambahan di bagian dalam membran.(Digambar ulang dari Lodish HF, Rothman JE: *The assembly of cell membranes*. Sci. Am., 240:48, 1979. Hak cipta George V. Kevin.)

Molekul kolesterol pada membran sel sebenarnya juga merupakan lipid karena inti steroidnya sangat mudah larut dalam lemak. Molekul ini, sedikit banyak, larut dalam kedua lapisan membran. Molekul kolesterol terutama membantu menentukan derajat permeabilitas (atau impermeabilitas) kedua lapisan membran terhadap bahan larut air dari cairan tubuh. Kolesterol ini juga mengatur banyak sifat cair (*fluidity*) membran.

**Protein Integral dan Protein Perifer Membran Sel.** Gambar 2-3 memperlihatkan massa globulus yang mengapung dalam lapisan lipid ganda. Massa ini merupakan protein membran, yang sebagian besar merupakan *glikoprotein*. Terdapat dua jenis protein membran yaitu: protein integral yang menembus membran sepenuhnya dan *protein perifer* yang hanya melekat pada satu sisi permukaan membran dan tidak menembus membran sepenuhnya.

Banyak protein integral yang berperan sebagai *kanal struktural* (atau *pori-pori)* yang dapat dilewati oleh molekul air dan zat larut air, khususnya ion, yang dapat berdifusi antara cairan ekstraselular dan cairan intraselular. Kanal protein ini juga memiliki sifat selektif yang memungkinkan terjadinya difusi zat tertentu yang lebih mudah dibandingkan zat lain.

Protein integral lain berfungsi sebagai *protein pengangkut* untuk membawa zat yang jika tidak diangkut, tidak dapat menembus lapisan lipid ganda. Kadang-kadang terjadi pengangkutan zat-zat ke arah yang berlawanan dengan arah gradien elektrokimia difusi, yang disebut "transpor aktif". Protein integral lainnya berperan sebagai enzim.

Protein integral membran juga dapat berperan sebagai *reseptor* untuk zat kimia yang larut air seperti hormon peptida yang tak dapat menembus membran sel dengan mudah. Interaksi reseptor dengan *ligan* spesifik yang terikat pada reseptor mengakibatkan perubahan bentuk protein reseptor. Hal tersebut selanjutnya secara enzimatik mengaktivasi bagian intraselular protein integral atau memicu terjadinya interaksi antara reseptor dengan protein dalam sitoplasma, yang berperan sebagai *caraka kedua*, sehingga meneruskan sinyal dari bagian ekstraselular reseptor ke dalam sel. Dalam hal ini, protein integral yang menembus membran sel berfungsi sebagai sarana penyampaian informasi mengenai lingkungan di luar sel ke dalam sel.

Molekul protein perifer sering kali melekat pada protein integral. Protein perifer ini hampir sepenuhnya berfungsi sebagai enzim atau sebagai pengatur transportasi zat yang melalui "pori-pori" membran sel.

**Karbohidrat Membran-"Glikokaliks" Sel.** Karbohidrat membran hampir selalu terdapat dalam bentuk kombinasi dengan protein atau lipid sebagai *glikoprorein* atau *glikolipid*. Pada kenyataannya, sebagian besar protein integral merupakan glikoprotein, dan kirakira sepersepuluh molekul lipid membran merupakan glikolipid. Gugus "gliko" dari molekul tersebut hampir selalu menonjol keluar dari sel, yang teruntai ke luar dari permukaan sel. Banyak senyawa karbohidrat lain, yang disebut *proteoglikan* terutama merupakan zat karbohidrat yang terikat pada inti protein keci juga melekat tidak erat pada permukaan luar sel. Jadi, seluruh permukaan luar sel sering kali dilapisi oleh suatu selubung karbohidrat longgar yang disebut *glikokaliks*.

Gugus karbohidrat yang melekat di permukaan luar sel mempunyai beberapa fungsi penting: (1) Banyak karbohidrat tersebut bermuatan listrik negatif, yang menyebabkan sebagian besar sel memiliki muatan keseluruhan permukaan sel yang negatif sehingga dapat menolak zat-zat bermuatan negatif lain. (2) Glikokaliks beberapa sel melekat pada glikokaliks sel yang lain, sehingga sel dapat saling melekat satu sama lain, (3) Banyak karbohidrat yang berperan sebagai *substansi reseptor* untuk mengikat hormon, seperti insulin; insulin yang terikat pada reseptor tersebut mengaktivasi protein internal yang terdapat di sel dan selanjutnya mengaktivasi serangkaian enzim intraselular. (4) Beberapa gugus karbohidrat juga akan ikut dalam reaksi imun, yang akan dibahas di Bab 34.

## Sitoplasma dan Organelnya

Sitoplasma dipenuhi oleh partikel serta organel berukuran besar dan kecil yang tersebar. Bagian cair yang bening dari sitoplasma yang merupakan tempat partikel tersebut tersebar disebut *sitosol*; yang terutama mengandung protein, elektrolit, dan glukosa yang terlarut.

Di dalam sitoplasma tersebar lemak netral berbentuk globulus, granula glikogen, ribosom, vesikel sekretori, dan lima organel yang sangat penting: *retikulum endoplasma, badan Golgi, mitokondria, lisosom, dan peroksisom.*

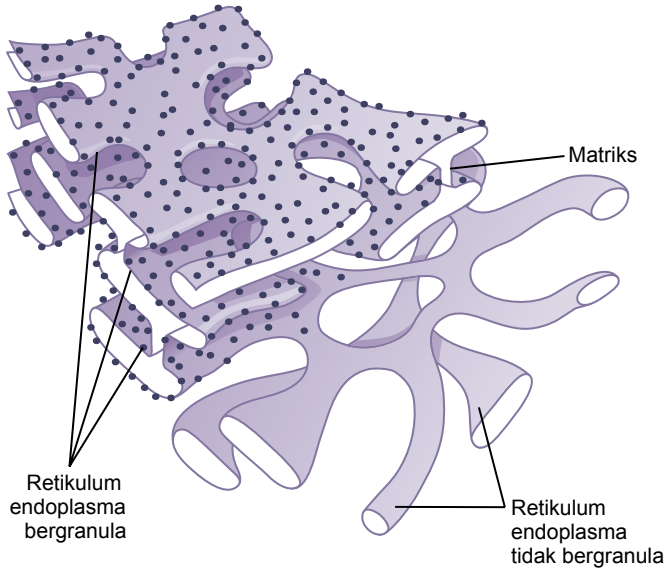
## Retikulum Endoplasma

Gambar 2-2 memperlihatkan suatu jaringan berbentuk tubulus dan struktur vesikel gepeng dalam sitoplasma yang disebut *retikulum endoplasma*. Tubulus dan vesikel ini saling berhubungan satu sama lain. Dindingnya juga terbentuk dari membran berlapis lipid ganda yang terdiri atas sejumlah besar protein, mirip dengan membran sel. Luas permukaan struktur ini pada beberapa sel misalnya, sel hati dapat mencapai 30 sampai 40 kali luas permukaan membran sel.

Struktur detail dari satu bagian kecil retikulum endoplasma diperlihatkan pada Gambar 2-4. Ruang yang terdapat di dalam tubulus dan vesikel terisi dengan *matriks endoplasma*, suatu media cair yang berbeda dengan cairan dalam sitosol yang berada di luar retikulum endoplasma. Mikroskop elektron menunjukkan bahwa ruang di dalam retikulum endoplasma berhubungan dengan ruang yang terletak di antara dua lapisan membran nukleus.

Zat-zat yang dibentuk pada beberapa bagian sel akan memasuki ruang retikulum endoplasma dan kemudian disalurkan ke kompartemen lain di sel. Di samping itu, luasnya permukaan retikulum dan berbagai sistem enzim yang melekat pada membrannya memberikan struktur yang berperan penting dalam fungsi metabolisme sel.

**Ribosom dan Retikulum Endoplasma Bergranula.** Di banyak bagian permukaan luar retikulum endoplasma, melekat sejumlah besar partikel bergranula kecil yang disebut *ribosom*. Bagian retikulum tempat ribosom ini melekat disebut *retikulum endoplasma bergranula*. Ribosom tersusun atas campuran dari RNA dan protein, dan berfungsi untuk sintesis molekul protein baru di dalam sel, yang akan dibahas kemudian di bab ini dan di Bab 3.

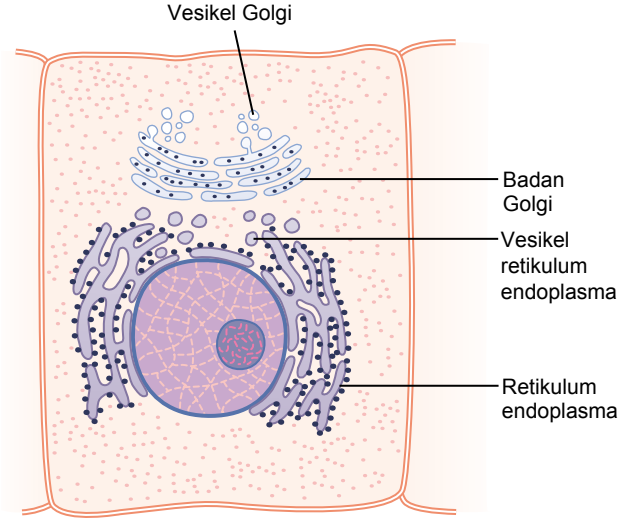



**Gambar 2-4** Struktur retikulum endoplasma. (Dimodifikasi dari DeRobertis EDP, Saez FA, dan De Robertis EMF: Cell Biology. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1975.)

**Retikulum Endoplasma Tidak Bergranula.** Sebagian retikulum endoplasma tidak memiliki *ribosom*. Bagian ini disebut sebagai *retikulum endoplasma tidak bergranula* atau *halus*. Retikulum tidak bergranula ini berfungsi dalam sintesis zat lipid dan berperan dalam proses sel lain yang diperantarai enzim yang berada di dalam retikulum.

## Badan Golgi

Badan Golgi, seperti yang tampak dalam Gambar 2-5, erat hubungannya dengan retikulum endoplasma. Badan Golgi memiliki membran yang mirip dengan membran retikulum endoplasma tidak bergranula. Badan Golgi biasanya tersusun atas empat atau lebih lapisan vesikel yang tipis, gepeng, dan tertutup, yang tersusun menumpuk serta terletak dekat dengan salah satu sisi nukleus. Badan Golgi ini penting pada sel sekretori, di mana badan tersebut terletak di sisi sel tempat zat sekretori akan dikeluarkan.




**Gambar 2-5** Sebuah badan Gotgi yang khas dan hubungannya dengan retikulum endoplasma (RE) dan nukleus.

Badan Golgi bekerja sama dengan retikulum endoplasma. Seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 2-5, "vesikel transpor" kecil (disebut juga vesikel retikulum endoplasma, atau *vesikel RE*), secara terus-menerus dilepaskan dari retikulum endoplasma dan segera setelah itu bergabung dengan badan Golgi. Dengan cara ini, zat yang terperangkap dalam vesikel RE diangkut dari retikulum endoplasma ke badan Golgi. Zat yang diangkut tersebut selanjutnya diproses dalam badan Golgi untuk membentuk lisosom, vesikel sekretori, dan komponen sitoplasma lainnya yang akan dibicarakan kemudian dalam bab ini.

## Lisosom

Lisosom, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2-2, adalah organel berbentuk vesikel yang terbentuk dari beberapa bagian badan Golgi yang lepas dan kemudian menyebar ke seluruh sitoplasma. Lisosom ini membentuk *sistem pencernaan intraselular* yang memungkinkan sel untuk mencerna (1) struktur sel yang rusak, (2) partikel makanan yang telah dicerna sel, dan (3) zat yang tidak diinginkan seperti bakteri. Lisosom berbeda pada jenis sel yang berbeda, tetapi biasanya berdiameter antara 250 sampai 750 nanometer. Lisosom dikelilingi oleh membran lipid ganda yang khas dan berisi sejumlah besar granula berukuran kecil yang berdiameter 5 sampai 8 nanometer, yang merupakan kumpulan protein yang terdiri atas 40 jenis *enzim hidrolase (pencernaan)*. Suatu enzim hidrolitik mampu memecahkan senyawa organik menjadi dua bagian atau lebih dengan cara menggabungkan hidrogen yang berasal dari molekul air dengan suatu bagian senyawa tersebut, dan menggabungkan gugus hidroksil dari molekul air dengan bagian lain senyawa tadi. Contohnya, protein dihidrolisis untuk membentuk asam amino, glikogen dihidrolisis untuk membentuk glukosa, dan lipid dihidrolisis menjadi asam lemak dan gliserol.

Biasanya, membran yang menyelubungi lisosom akan mencegah enzim hidrolitik yang terkurung untuk berhubungan dengan zat lain di dalam sel dan dengan demikian, mencegah kerja pencernaannya. Namun, beberapa keadaan yang merusak membran beberapa lisosom memungkinkan pelepasan enzim pencernaan. Enzim tersebut kemudian akan memecahkan zat organik yang berkontak dengannya menjadi zat yang lebih kecil dan sangat mudah berdifusi, misalnya asam amino dan glukosa. Berbagai fungsi lisosom yang spesifik akan dibahas kemudian dalam bab ini.

## Peroksisom

Peroksisom berbentuk mirip dengan lisosom, tetapi berbeda dalam dua hal penting. Pertama, peroksisom diyakini terbentuk dengan cara mereplikasi diri (atau mungkin berasal dari bagian retikulum endoplasma halus yang lepas) dan bukan dari badan Golgi. Kedua, peroksisom mengandung enzim oksidase dan bukan hidrolase. Beberapa enzim oksidase mampu menggabungkan oksigen dengan ion hidrogen yang berasal dari berbagai zat kimia intraselular untuk membentuk hidrogen peroksida ($H_2O_2$). Hidrogen peroksida adalah zat yang sangat mudah mengoksidasi zat lain, dan bekerja sama dengan *katalase*, suatu enzim oksidase lain yang ditemukan dalam jumlah besar di dalam peroksisom, untuk mengoksidasi banyak zat yang bila

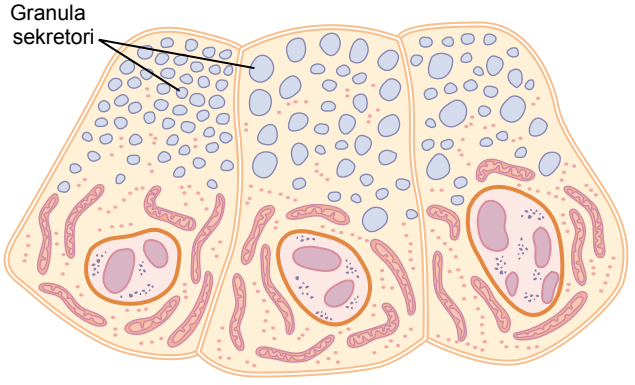
tidak dioksidasi akan menjadi racun bagi sel. Sebagai contoh, kira-kira setengah dari jumlah alkohol yang diminum seseorang didetoksifikasi oleh peroksisom sel hati dengan cara ini.

### Vesikel Sekretori

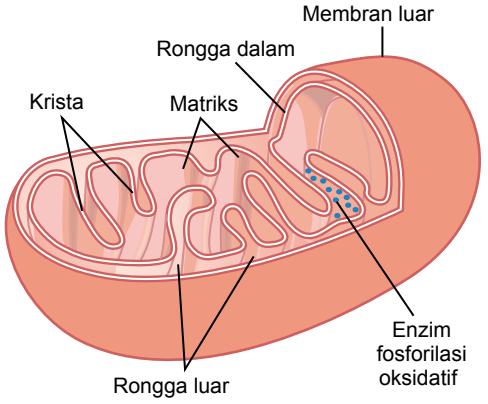
Salah satu fungsi penting dari banyak sel adalah sekresi zat-zat kimia khusus. Hampir semua zat sekretori dibentuk oleh sistem retikulum endoplasma badan Golgi dan kemudian dilepaskan dari badan Golgi ke dalam sitoplasma dalam bentuk vesikel penyimpanan, yang disebut *vesikel sekretori* atau *granula sekretori*. Gambar 2-6 memperlihatkan vesikel sekretori yang khas dalam sel asini pankreas; vesikel ini menyimpan protein proenzim (enzim yang belum aktif). Proenzim kemudian akan disekresikan melalui membran sel bagian luar, masuk ke dalam duktus pankreatikus dan dari tempat tersebut, masuk ke dalam duodenum, di mana proenzim menjadi aktif dan melakukan fungsi pencernaannya pada makanan yang berada dalam saluran pencernaan.

### Mitokondria

Mitokondria, seperti yang terlihat pada Gambar 2-2 dan 2-7, disebut sebagai "gudang energi" ("*powerhouse*") sel. Tanpa mitokondria, sel tidak akan dapat memperoleh energi yang cukup dari zat gizi, dan semua fungsi sel akan berhenti.




**Gambar 2-6** Granula sekretori (vesikel sekretori) dalam sel-sel asini pankreas.




**Gambar 2-7** Struktur sebuah mitokondria. (Dimodifikasi dari De Robertis EDP, Saez FA, dan De Robertis EMF: *Cell Biology*, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1975.)

Mitokondria terdapat di semua bagian sitoplasma setiap sel, tetapi jumlah total per sel sangat bervariasi, mulai dari kurang dari seratus sampai beberapa ribu, tergantung jumlah energi yang dibutuhkan oleh masing-masing sel. Selanjutnya, mitokondria terkonsentrasi di bagian sel yang berperan besar terhadap metabolisme energi sel. Ukuran dan bentuknya juga bervariasi. Beberapa mitokondria berdiameter hanya beberapa ratus nanometer dan berbentuk globulus, sedangkan mitokondria lain bentuknya memanjang-berdiameter 1 mikrometer dengan panjang 7 mikrometer; sisanya bercabang-cabang dan berbentuk filamen.

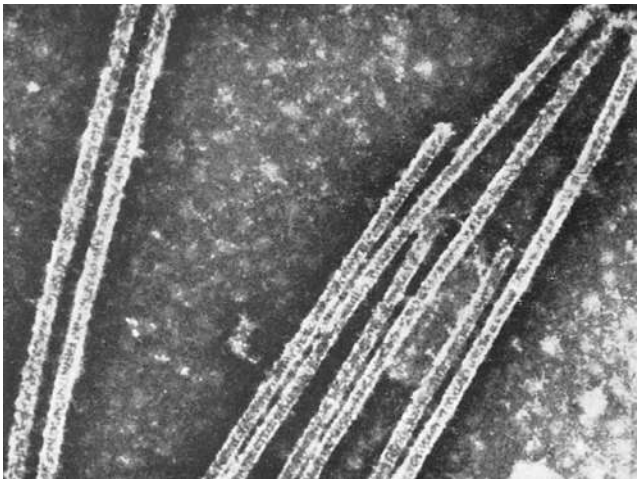
Struktur dasar mitokondria, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 2-7, terutama tersusun atas dua lapisan lipid ganda membran protein: sebuah *membran luar* dan sebuah *membran dalam*. Banyak lipatan membran dalam yang membentuk *rak-rak*, yang merupakan tempat perlekatan enzim oksidatif. Selain itu, rongga bagian dalam mitokondria juga dipenuhi dengan matriks yang mengandung sejumlah besar enzim terlarut, yang dibutuhkan untuk mendapatkan energi dari zat gizi. Enzim-enzim ini bekerja sama dengan enzim-enzim oksidatif yang berada pada rak untuk mengoksidasi zat gizi, dengan demikian membentuk karbon dioksida dan air serta pelepasan energi pada saat yang sama. Energi yang dilepaskan tersebut digunakan untuk sintesis suatu zat "berenergi tinggi" yang disebut *adenosin trifosfat* (ATP). ATP kemudian diangkut keluar dari mitokondria, dan berdifusi ke seluruh bagian sel untuk memberikan energinya di mana saja energi tersebut dibutuhkan untuk menjalankan fungsi sel. Rincian reaksi kimia pembentukan ATP oleh mitokondria dibahas dalam Bab 67, tetapi beberapa fungsi dasar ATP dalam sel akan dibahas kemudian dalam bab ini.

Mitokondria dapat mereplikasi diri, yang berarti satu mitokondria dapat membentuk mitokondria kedua, ketiga, dan seterusnya, bilamana sel perlu untuk menambah jumlah ATP. Mitokondria memang memiliki DNA yang mirip dengan DNA yang ditemukan dalam nukleus. Di Bab 3 kita akan mengetahui bahwa DNA merupakan bahan kimia dasar nukleus yang mengatur replikasi sel. DNA mitokondria memainkan peran serupa, yang mengatur replikasi mitokondria.

### Sitoskeleton Sel—Struktur Filamen dan Tubulus

Protein serat halus dari sel biasanya tersusun sebagai filamen atau tubulus. Protein tersebut merupakan molekul protein prekursor yang disintesis oleh ribosom dalam sitoplasma. Molekul prekursor tersebut selanjutnya berpolimerisasi membentuk *filamen*. Contohnya, sejumlah besar filamen aktin yang sering terdapat di zona luar sitoplasma yang disebut *ektoplasma*, membentuk struktur penunjang yang elastis bagi membran sel. Dalam sel otot, filamen aktin dan miosin juga tersusun menjadi suatu mesin kontraktil khusus yang merupakan dasar timbulnya kontraksi otot, yang akan dibahas secara detail di Bab 6.

Suatu jenis khusus filamen kaku yang tersusun atas molekul *tubulin* yang berpolimer digunakan di semua sel untuk membentuk struktur tubulus yang kuat, yaitu *mikrotubulus*. Gambar 2-8 memperlihatkan mikrotubulus khas yang diambil dari flagela sebuah sperma.



**Gambar 2-8** Mikrotubulus yang diambil dari flagela sebuah sperma. (Dari Woistenholme GEW, O'Connor M, dan Penerbit, 1967. Gambar 4, halaman 314. Hak cipta Novartis Foundation, sebelumnya Ciba Foundation.)

Contoh lain dari mikrotubulus adalah struktur rangka tubulus di bagian tengah setiap silia yang tersusun radier ke atas dari sitoplasma sel sampai ke ujung silia. Struktur ini akan dibahas kemudian dalam bab ini, dan ditunjukkan dalam Gambar 2-17. *Sentriol* dan *gelendong mitosis* dari sebuah sel yang sedang bermitosis juga tersusun atas mikrotubulus yang kaku.

Jadi, fungsi utama mikrotubulus adalah berperan sebagai *sitoskeleton*, yang merupakan struktur penunjang yang kaku untuk bagian tertentu sel.

### Nukleus

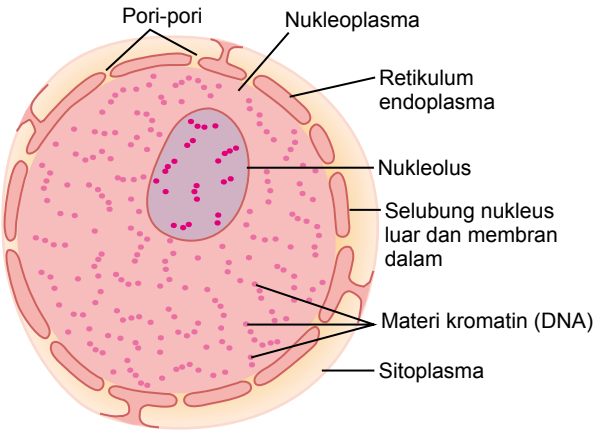
Nukleus merupakan pusat pengaturan sel. Secara singkat, nukleus mengandung sejumlah besar DNA, yang merupakan *gen*. Gen tersebut menentukan karakteristik protein sel, termasuk protein struktural, dan enzim intraselular yang mengatur aktivitas sitoplasma dan nukleus

Gen juga mengatur dan mendukung proses reproduksi sel itu sendiri. Gen tersebut pertama-tama bereproduksi untuk membentuk dua unit gen yang identik, kemudian sel akan membelah diri melalui proses khusus yang disebut *mitosis* untuk membentuk dua sel anak, yang masing-masing menerima satu dari dua unit gen DNA yang terbentuk tadi. Semua aktivitas nukleus ini dibahas secara detail di bab berikutnya.

Sayangnya, nukleus yang tampak dengan menggunakan mikroskop cahaya tidak dapat memberikan banyak petunjuk mengenai mekanisme bagaimana nukleus mengatur sel. Gambar 2-9 memperlihatkan sebuah nukleus dalam fase *interfase* (periode di antara dua mitosis) dengan menggunakan mikroskop cahaya, yang memperlihatkan *materi kromatin* berwarna gelap di seluruh bagian nukleoplasma. Selama mitosis, materi kromatin tersusun dalam bentuk struktur yang lebih kompleks yaitu *kromosom*, yang dapat diidentifikasi dengan mudah dengan menggunakan mikroskop cahaya, seperti yang diilustrasikan di bab berikutnya.

### Membran Nukleus

*Membran nukleus*, yang juga disebut *selubung nukleus*, sebenarnya merupakan dua lapis membran yang terpisah, yakni satu membran di dalam membran yang lain. Membran luar ter-




**Gambar 2-9** Struktur nukleus.

hubung dengan retikulum endoplasma yang berada di sitoplasma sel, dan ruangan antara kedua membran nukleus juga terhubung dengan ruangan di dalam retikulum endoplasma, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 2-9.

Membran nukleus ditembus oleh ribuan *pori pori nukleus*. Kompleks molekul protein yang besar menempel di tepi pori-pori tersebut sehingga bagian pusat dari setiap pori hanya berdiameter sekitar 9 nanometer. Walaupun demikian, ukuran ini cukup besar untuk memungkinkan molekul dengan ukuran sampai 44.000 berat molekul untuk dapat lewat dengan cukup mudah.

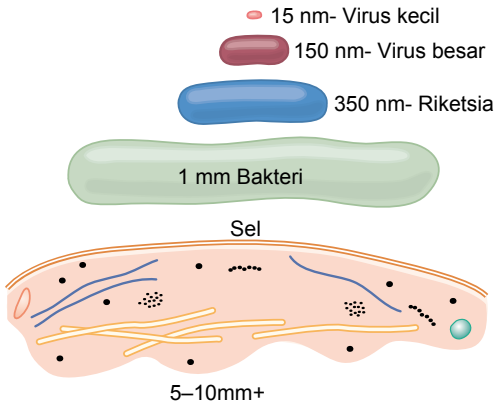
### Nukleolus dan Pembentukan Ribosom

Nukleus dari sebagian besar sel memiliki satu atau lebih struktur yang sangat mudah menyerap zat warna yang disebut *nukleolus*. Nukleolus, tidak seperti organel lainnya yang dibahas dalam bab ini, tidak memiliki sebuah membran pembatas. Sebaliknya, nukleolus hanya merupakan suatu kumpulan sejumlah besar RNA dan protein yang jenisnya sama dengan protein yang ditemukan di ribosom. Nukleolus membesar secara bermakna bila sebuah sel secara aktif menyintesis protein.

Pembentukan nukleolus (dan pembentukan ribosom dalam sitoplasma di luar nukleus) berawal di nukleus. Pertama, gen DNA yang spesifik dalam kromosom menyebabkan sintesis RNA. Beberapa RNA yang diproduksi tersebut disimpan dalam nukleolus, tetapi sebagian besar diangkut ke luar melalui pori-pori nukleus ke dalam sitoplasma. Dalam sitoplasma, RNA bersama-sama dengan protein yang spesifik digunakan untuk membentuk ribosom yang "matang" yang berperan penting pada pembentukan protein sitoplasma, yang akan dibahas lebih lengkap di Bab 3.

## Perbandingan Sel Hewan dengan Bentuk-Bentuk Kehidupan sebelum Sel

Sel merupakan organisme yang sangat kompleks, yang membutuhkan beratus-ratus juta tahun untuk berkembang dari bentuk kehidupan yang paling awal, suatu organisme yang mirip dengan *virus* saat ini, yang muncul pertama kali di bumi. Gambar 2-10 memperlihatkan ukuran relatif dari (1) virus terkecil yang diketahui, (2) virus besar, (3) *riketsia*, (4) *bakteri*, dan (5) sel bernukleus, yang menunjukkan bahwa sel mempunyai diameter kira-kira 1.000 kali lebih besar dari virus -




**Gambar 2-10** Perbandingan ukuran organisme sebelum sel dengan ukuran rata-rata sel yang terdapat dalam tubuh manusia.

terkecil dan oleh karena itu, mempunyai volume kira-kira 1 miliar kali lebih besar dari virus terkecil. Sejalan dengan hal ini, fungsi dan susunan anatomi sel juga jauh lebih kompleks dari virus tersebut.

Unsur pokok yang memberikan kehidupan bagi virus kecil tersebut adalah *asam nukleat* yang tersimpan dalam sebuah selubung protein. Asam nukleat ini tersusun atas bahan dasar asam nukleat (DNA atau RNA) yang sama dengan yang ditemukan dalam sel mamalia, dan mampu untuk memperbanyak dirinya sendiri dalam kondisi yang sesuai. Jadi, virus memperbanyak keturunannya dari generasi ke generasi dan dengan demikian merupakan sebuah struktur hidup yang pada hakikatnya sama dengan sel dan manusia yang juga merupakan struktur hidup.

Sejalan dengan evolusi kehidupan, bahan-bahan kimia selain asam nukleat dan protein sederhana menjadi bagian yang tak bisa dipisahkan dari organisme tersebut, dan fungsi-fungsi khusus mulai berkembang di berbagai bagian virus. Sebuah membran terbentuk di sekeliling virus dan di dalam membran, timbul matriks yang cair. Bahan kimia khusus berkembang di dalam cairan tersebut yang bertujuan untuk menjalankan fungsi khusus; banyak enzim protein yang mampu mengatalisasi reaksi kimia bermunculan dan dengan demikian menentukan aktivitas organisme tersebut.

Pada bentuk kehidupan tahap berikutnya, khususnya pada tahap riketsia dan bakteri, *organel-organel* mulai terbentuk dalam organisme tersebut, mewakili struktur fisik dari kumpulan bahan kimia yang menjalankan fungsinya secara lebih efisien dibandingkan dengan hasil yang dapat dicapai oleh bahan kimia yang tersebar dalam matriks yang cair.

Akhirnya, pada sel bernukleus, organel yang lebih kompleks mulai berbentuk, dan yang terpenting di antaranya adalah terbentuknya *nukleus* itu sendiri. Adanya nukleus membedakan jenis sel tersebut dan semua bentuk kehidupan yang lebih sederhana; nukleus merupakan pusat pengatur semua aktivitas sel, dan juga mengatur perkembangbiakan yang persis sama dari sel generasi lama ke sel generasi baru, sehingga setiap sel baru mempunyai struktur yang hampir sama dengan sel induknya.

## Sistem Fungsional Sel

Pada sisa bab ini, kita akan membahas beberapa perwakilan sistem fungsional dari sel yang menjadikan sel sebagai organisme hidup.

### Penelanan oleh Sel—Endositosis

Agar suatu sel dapat hidup, tumbuh, dan berkembang biak, sel harus memperoleh zat gizi dan zat lainnya dari cairan di sekitarnya. Sebagian besar zat melewati membran sel melalui *difusi* dan *transpor aktif*.

Difusi merupakan gerakan sederhana melalui membran yang disebabkan gerakan acak molekul zat tersebut; zat bergerak baik melalui pori-pori membran sel, atau bila zat tersebut larut lipid, melalui matriks lipid membran.

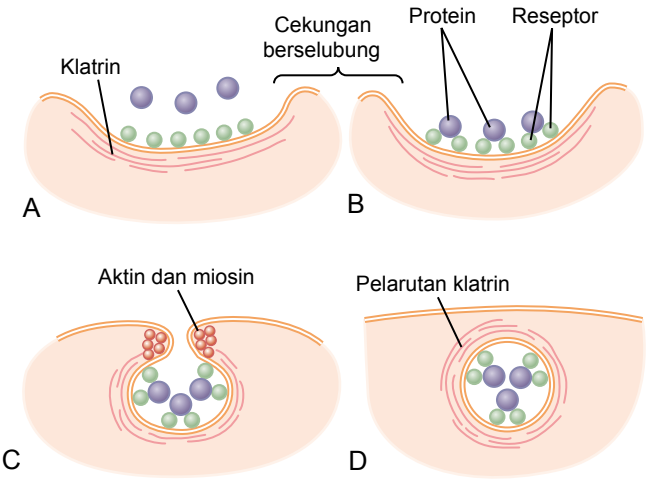
Transpor aktif merupakan proses pengangkutan zat yang melalui membran oleh suatu struktur protein yang dapat menembus membran sepenuhnya. Mekanisme transpor aktif sangat penting bagi fungsi sel sehingga akan dibahas secara detail di Bab 4.

Partikel yang sangat besar memasuki sel melalui suatu fungsi khusus membran sel yang disebut endositosis. Bentuk utama *endositosis* adalah *pinositosis* dan *fagositosis*. Pinositosis berarti pencernaan partikel berukuran kecil dengan membentuk vesikel yang berisi cairan ekstraselular dan zat partikulat di dalam sitoplasma. Fagositosis berarti pencernaan partikel yang berukuran besar, seperti bakteri, sel utuh, atau bagian jaringan yang berdegenerasi.

**Pinositosis.** Pinositosis terjadi secara terus-menerus pada membran sebagian besar sel, tetapi terjadi sangat cepat pada beberapa sel. Contohnya, pinositosis terjadi sangat cepat pada makrofag sehingga kira-kira tiga persen dan seluruh membran makrofag akan dicerna dalam bentuk vesikel setiap menit. Meskipun demikian, ukuran vesikel pinositosis sangat kecil biasanya hanya berdiameter 100 sampai 200 nanometer sehingga sebagian besar vesikel pinositosis hanya dapat dilihat dengan mikroskop elektron.

Pinositosis merupakan satu-satunya cara yang dapat dipergunakan oleh sebagian besar makromolekul besar seperti sebagian besar molekul protein untuk memasuki sel. Pada kenyataannya, kecepatan pembentukan vesikel pinositosis biasanya meningkat saat makromolekul menyentuh membran sel.

Gambar 2-11 memperlihatkan langkah-langkah pinositosis secara berurutan, yang menunjukkan tiga molekul protein yang melekat pada membran. Molekul-molekul ini biasanya melekat-




**Gambar 2-11** Mekanisme pinositosis

ini biasanya melekat pada protein *reseptor* khusus pada permukaan membran yang spesifik untuk jenis protein yang akan diabsorbsi. Reseptor biasanya terkonsentrasi dalam cekungan kecil pada permukaan luar membran sel, yang disebut *cekungan berselubung* (*coated pits*). Dalam membran sel di bawah cekungan tersebut terdapat suatu jala-jala protein serat halus yang disebut *klatrin*, dan protein lain, yang mungkin mencakup filamen kontraktil *aktin* dan *miosin*. Segera setelah molekul protein berikatan dengan reseptor, sifat permukaan membran tempat reseptor berubah sedemikian rupa sehingga seluruh bagian cekungan berinvaginasi ke dalam dan protein serat halus di sekitar cekungan yang berinvaginasi itu akan menyebabkan tepi-tepi cekungan saling bertemu dan menyelubungi protein yang melekat dan sejumlah kecil cairan ekstraselular. Segera setelah itu, bagian yang berinvaginasi dari membran memisahkan diri dari permukaan sel, dan membentuk sebuah vesikel *pinositos* dalam sitoplasma sel

Hal yang menyebabkan membran sel mengalami perubahan yang diperlukan untuk membentuk vesikel pinositosis masih belum jelas. Proses tersebut membutuhkan energi dari dalam sel; energi ini disuplai oleh ATP, suatu zat berenergi tinggi yang akan dibahas kemudian dalam bab ini. Proses ini juga membutuhkan tersedianya ion kalsium dalam cairan ekstraselular, yang diduga bereaksi dengan filamen protein kontraktil yang terdapat di bawah cekungan berselubung, akan menghasilkan gaya untuk menjepit vesikel menjauhi membran sel.

**Fagositosis**. Fagositosis berlangsung dengan cara yang hampir sama dengan pinositosis kecuali bahwa fagositosis melibatkan partikel berukuran besar dan bukan molekul. Hanya sel tertentu yang memiliki kemampuan fagositosis, yang paling dikenal adalah makrofag jaringan dan beberapa sel darah putih.

Fagositosis dimulai ketika suatu partikel seperti bakteri, sel mati, atau debris jaringan berikatan dengan reseptor pada permukaan sel fagosit. Bila partikelnya bakteri, setiap bakteri biasanya sudah terikat dengan antibodi yang spesifik, dan antibodi inilah yang melekat pada reseptor fagosit, dan membawa bakteri bersama dengan sel fagosit. Upaya perantaraan yang dilakukan antibodi ini disebut *opsonisasi*, yang akan dibahas di Bab 33 dan Bab 34.

Fagositosis terjadi dengan langkah-langkah sebagai berikut.

1. Reseptor membran sel melekat pada permukaan ligan partikel.
2. Tepi membran di sekitar tempat perlekatan mengalami evaginasi ke luar dalam waktu sepersekian detik untuk menyelubungi seluruh partikel; kemudian, secara bertahap lebih banyak lagi reseptor membran yang melekat pada ligan partikel. Semua proses ini terjadi tiba-tiba dengan cara yang mirip ritsleting untuk membentuk sebuah *vesikel fagositosis* yang tertutup.
3. Aktin dan fibril kontraktil lain dalam sitoplasma mengelilingi vesikel fagositik dan berkontraksi di sekitar tepi luar vesikel, mendorong vesikel ke bagian dalam sel.
4. Protein kontraktil kemudian akan menjepit bagian batang vesikel sampai benar-benar terlepas dari membran sel, dan mendorongnya ke bagian dalam sel dengan cara yang sama seperti pembentukan vesikel pinositosis.

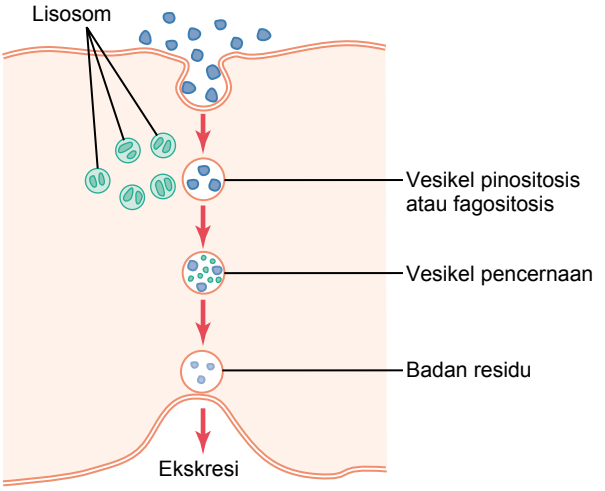
### Pencernaan Benda-Benda Asing Pinositosis dan Fagositosis di Dalam Sel—Fungsi Lisosom

Hampir segera setelah vesikel pinositosis atau fagositosis masuk ke dalam sel, satu lisosom atau lebih akan melekat pada vesikel tersebut dan melepaskan *hidrolase asam* ke dalamnya, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 2-12. Jadi, sebuah vesikel *pencernaan* terbentuk dalam sitoplasma sel di mana hidrolase mulai menghidrolisis protein, karbohidrat, lipid, dan zat lainnya dalam vesikel. Hasil pencernaan berupa molekul kecil asam amino, glukosa, fosfat, dan lain-lain yang dapat berdifusi melalui membran vesikel ke dalam sitoplasma. Apa yang tersisa dari vesikel pencernaan, disebut badan residu, merupakan zat yang tidak dapat tercerna. Pada sebagian besar keadaan, *badan residu* ini akhirnya diekskresi menembus membran sel melalui proses yang disebut *eksositosis*, yang pada dasarnya merupakan kebalikan dari endositosis.

Jadi, vesikel pinositosis dan fagositosis yang mengandung lisosom dapat disebut sebagai *organ pencernaan sel.*

**Regresi Jaringan dan Autolisis Sel**. Jaringan tubuh sering beregresi menjadi ukuran yang lebih kecil. Misalnya, regresi yang terjadi pada uterus setelah kehamilan, otot yang tak terpakai dalam waktu lama, dan kelenjar payudara pada akhir masa laktasi. Lisosom bertanggung jawab pada regresi tersebut. Mekanisme peningkatan aktivitas lisosom yang disebabkan kurangnya aktivitas di suatu jaringan, masih belum diketahui.

Peran khusus lain dari lisosom adalah pembuangan sel yang rusak atau bagian sel yang rusak dari jaringan. Kerusakan sel yang disebabkan panas, dingin, trauma, bahan kimia, atau faktor-faktor lain menyebabkan lisosom pecah. Hidrolase yang dilepaskan segera memulai proses pencernaan zat organik di sekitarnya. Bila kerusakan sel ringan, hanya sebagian dari sebuah sel utuh yang akan dicerna, dan sel kemudian diperbaiki. Bila kerusakan yang terjadi berat, seluruh sel akan dicerna, proses yang disebut autolisis. Dengan cara ini sel di




**Gambar 2-12** Pencernaan zat dalam vesikel pinositosis atau fagositosis oleh enzim yang berasal dari lisosom.

proses yang disebut *autolisis*. Dengan cara ini, sel dibuang seluruhnya, dan sebuah sel dari jenis yang sama biasanya akan dibentuk melalui proses reproduksi mitosis dari sel yang berdekatan untuk menggantikan sel lama tersebut.

Lisosom juga mengandung zat bakterisid yang dapat membunuh bakteri yang sudah difagosit sebelum bakteri tersebut menimbulkan kerusakan sel. Zat ini mencakup (1) *lisozim* yang melarutkan membran sel bakteri; (2) *lisoferin* yang mengikat besi dan zat lain sebelum zat tersebut merangsang pertumbuhan bakteri; dan (3) asam dengan pH sekitar 5,0; yang dapat mengaktifkan hidrolase dan menginaktifkan sistem metabolisme bakteri.

## Sintesis dan Pembentukan Struktur Sel oleh Retikulum Endoplasma dan Badan Golgi

### Fungsi Spesifik Retikulum Endoplasma

Luasnya penyebaran retikulum endoplasma dan badan Golgi dalam sel-sel sekretori telah ditekankan. Struktur-struktur tersebut dibentuk terutama oleh membran lipid ganda yang mirip dengan membran sel, dan dindingnya terisi dengan enzim protein yang mengatalisasi sintesis banyak zat yang diperlukan sel.

Sebagian besar sintesis berawal di retikulum endoplasma. Produk yang dihasilkan selanjutnya akan dibawa ke badan Golgi untuk diproses lebih lanjut sebelum dilepaskan ke dalam sitoplasma. Tetapi pertama-tama, marilah kita perhatikan produk-produk spesifik yang disintesis pada bagian spesifik retikulum endoplasma dan badan Golgi.

**Protein Dibentuk oleh Retikulum Endoplosma Bergranula.** Retikulum endoplasma bergranula bercirikan sejumlah besar ribosom yang melekat pada permukaan luar membran retikulum endoplasma. Seperti yang akan kita bahas di Bab 3, molekul protein disintesis dalam struktur ribosom. Ribosom mengeluarkan sebagian molekul protein yang didintesis langsung ke dalam sitosol, tetapi ribosom juga mengeluarkan lebih banyak lagi molekul protein melelui dinding retikulum endoplasma ke dalam vesikel dan tubulus endoplasma, yang berarti ke dalam matriks endoplasma,

**Sintesis Lipid oleh Retikulum Endoplasma Halus.** Retikulum endoplasma juga menyintesis lipid, terutama fosfolipid dan kolesterol. Kedua lipid tersebut dengan segera dijadikan bagian dari lapisan lipid ganda retikulum endoplasma itu sendiri, sehingga menyebabkan retikulum endoplasma tumbuh menjadi lebih besar. Keadaan ini terjadi terutama pada bagian halus retikulum endoplasma.

Untuk mencegah retikulum endoplasma agar tidak tumbuh melebihi kebutuhan sel, vesikel-vesikel kecil yang disebut *vesikel RE* atau *vesikel transpor* secara terus-menerus memisahkan diri dari retikulum endoplasma halus; sebagian besar vesikel tersebut selanjutnya bermigrasi dengan cepat ke badan Golgi.

Fungsi Lain Retikulum Endoplasma. Fungsi lain yang penting dari retikulum endoplasma, terutama retikulum endoplasma halus, adalah sebagai berikut.

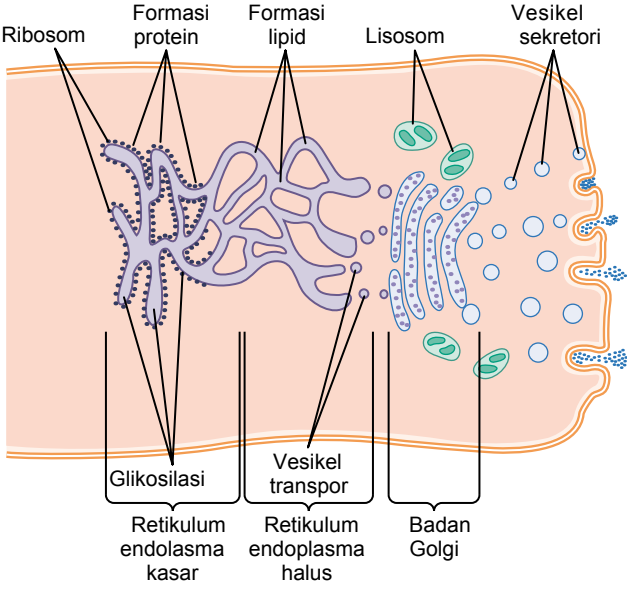
1. Retikulum endoplasma menyediakan enzim-enzim yang mengatur pemecahan glikogen pada saat glikogen akan digunakan sebagai sumber energi.
2. Retikulum endoplasma menyediakan sejumlah besar enzim yang mampu mendetoksifikasi berbagai zat, misalnya obat-obatan, yang dapat merusak sel. Detoksifikasi ini dilakukan dengan cara koagulasi, oksidasi, hidrolisis, konjugasi dengan asam glukuronat, dan dengan cara-cara lain.

### Fungsi Spesifik Badan Golgi

**Fungsi Sintesis Badan Golgi.** Walaupun fungsi utama badan Golgi adalah menyediakan pemrosesan tambahan zat-zat yang telah dibentuk di retikulum endoplasma, badan Golgi juga memiliki kemampuan menyintesis jenis karbohidrat tertentu yang tidak dapat dibentuk di retikulum endoplasma. Hal ini terjadi terutama pada pembentukan polimer sakarida besar yang berikatan dengan sejumlah kecil protein; contoh yang penting adalah *asam hialuronat* dan *kondroitin sulfat*.

Sebagian dari banyak fungsi asam hialuronat dan kondroitin sulfat yang terdapat dalam tubuh adalah sebagai berikut. (1) keduanya merupakan komponen utama proteoglikan yang disekresi ke dalam mukus dan sekresi kelenjar lain; (2) keduanya merupakan komponen utama dari *substansi dasar* (*ground substance*) di luar sel dalam ruang interstisial, yang bertindak sebagai zat pengisi antara serabut-serabut kolagen dan sel; (3) keduanya merupakan komponen utama matriks organik, baik dalam tulang rawan maupun tulang; dan (4) keduanya penting dalam banyak aktivitas sel seperti migrasi dan proliferasi.

**Pengolahan Sekresi Retikulum Endoplasma oleh Badan Golgi—Pembentukan Vesikel**. Gambar 2-13 meringkas fungsi utama retikulum endoplasma dan badan Golgi. Saat suatu zat terbentuk di dalam retikulum endoplasma, khususnya protein, zat tersebut diangkut melalui tubulus menuju bagian retikulum endoplasma halus yang terletak paling dekat dengan badan Golgi. Saat ini, vesikel transpor kecil yang tersusun atas sebagian




Gambar 2-13 Pembentukan protein, lipid dan vesikel sel oleh retikulum endoplasma dan badan Golgi.

kecil membran retikulum endoplasma halus secara terus-menerus melepaskan diri dan berdifusi ke lapisan terdalam badan Golgi. Vesikel ini mengandung protein yang disintesis dan produk-produk lain dari retikulum endoplasma.

Vesikel transpor segera bersatu dengan badan Golgi dan mengosongkan bahan yang terkandung di dalamnya ke dalam ruang bervesikel di badan Golgi. Di sini, gugus karbohidrat tambahan dimasukkan ke dalam sekresi. Fungsi badan Golgi lain yang penting adalah memadatkan sekresi retikulum endoplasma menjadi kemasan berkonsentrasi tinggi. Ketika sekresi tersebut melewati lapisan terluar badan Golgi, proses pemadatan dan pengolahan berlanjut. Akhirnya, baik vesikel kecil maupun vesikel besar melepaskan diri secara terus-menerus dari badan Golgi, membawa serta zat sekresi yang sudah dipadatkan, dan selanjutnya vesikel tersebut akan berdifusi ke seluruh bagian sel.

Untuk memberikan gambaran mengenai lamanya waktu pengolahan ini: Saat sebuah sel kelenjar direndam dalam asam amino radioaktif, molekul protein radioaktif yang baru terbentuk dapat dideteksi di retikulum endoplasma bergranula dalam waktu 3 sampai 5 menit. Dalam waktu 20 menit, protein yang baru terbentuk sudah ditemukan di badan Golgi, dan dalam waktu 1 sampai 2 jam, protein radioaktif disekresikan dari permukaan sel.

**Jenis Vesikel yang Dibentuk oleh Badan Golgi-Vesikel Sekretori dan Lisosom.** Dalam sebuah sel yang sangat sekretori, vesikel yang dibentuk oleh badan Golgi terutama adalah *vesikel sekretori* yang mengandung zat protein yang akan disekresi melalui permukaan membran sel. Vesikel-vesikel sekretori ini pertama-tama akan berdifusi ke membran sel, kemudian bersatu dengan membran dan mengosongkan isinya ke bagian luar sel melalui mekanisme yang disebut *eksositosis*. Pada sebagian besar keadaan, eksositosis dirangsang oleh masuknya ion kalsium ke dalam sel; ion kalsium berinteraksi dengan membran vesikel dengan cara yang masih belum dipahami dan menyebabkan penyatuan membran vesikel dengan membran sel, yang diikuti dengan eksositosis¬yaitu pembukaan permukaan luar membran sel dan pengeluaran zat-zat yang terkandung dalam vesikel ke luar sel.

Meskipun demikian, beberapa vesikel ditujukan untuk penggunaan intraselular.

**Penggunaan Vesikel Intraselular untuk Menambah Kembali Membran Sel**. Beberapa vesikel intraselular yang dibentuk oleh badan Golgi bersatu dengan membran sel atau dengan membran struktur intraselular seperti mitokondria dan bahkan retikulum endoplasma. Hal tersebut akan meningkatkan luas membran struktur¬struktur tersebut dan dengan demikian akan menambah kembali membran setelah membran tersebut dipakai. Misalnya, membran sel akan kehilangan sebagian besar kandungannya setiap kali membentuk vesikel fagositosis atau pinositosis, dan membran vesikel badan Golgi akan menambah kembali membran sel tersebut secara terus-menerus.

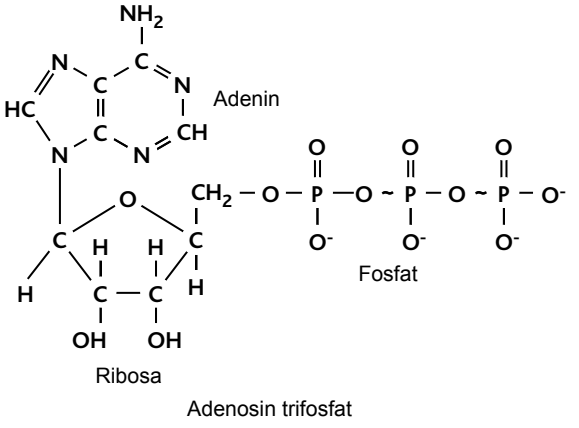
Sebagai ringkasan, sistem membran retikulum endoplasma dan badan Golgi merupakan suatu organ bermetabolisme tinggi yang mampu membentuk struktur intraselular yang baru dan zat sekretori yang akan dikeluarkan dari sel.

## Ekstraksi Energi dari Zat Gizi Fungsi Mitokondria

Zat utama yang diekstraksi oleh sel untuk menghasilkan energi adalah makanan yang dapat bereaksi dengan oksigen karbohidrat, lemak dan protein. Dalam tubuh manusia, pada dasarnya semua karbohidrat diubah menjadi *glukosa* oleh saluran pencernaan dan Kati sebelum mencapai sel-sel lain. Dengan cara serupa, protein diubah menjadi *asam amino*, dan lemak diubah menjadi *asam lemak*. Gambar 2-14 menunjukkan oksigen dan makanan glukosa, asam lemak, dan asam amino semua memasuki sel. Di dalam sel, makanan tersebut bereaksi secara kimiawi dengan oksigen di bawah pengaruh enzim yang mengatur reaksi tersebut dan menyalurkan energi yang dilepaskan ke arah yang tepat. Penjelasan lengkap mengenai semua fungsi pencernaan dan metabolisme ini akan dibahas di Bab 62 sampai Bab 72.

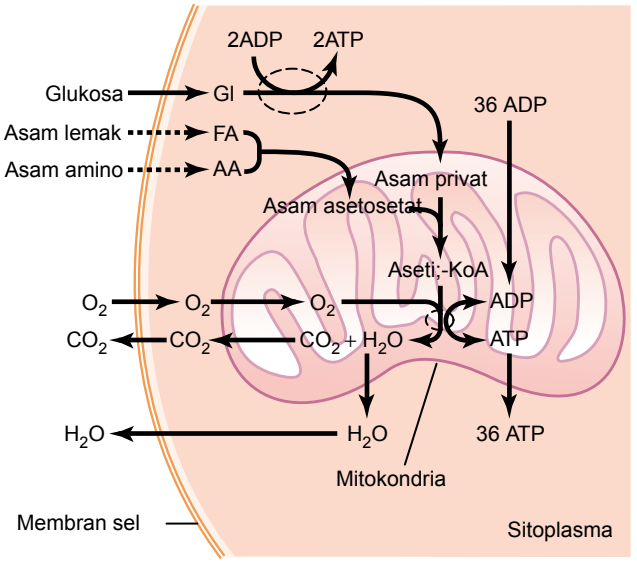
Secara singkat, hampir semua reaksi oksidasi ini terjadi dalam mitokondria dan energi yang dilepaskan digunakan untuk membentuk senyawa berenergi tinggi *ATP*. Selanjutnya, ATP, bukan makanan dalam bentuk aslinya, yang akan digunakan di seluruh bagian sel untuk menjalankan hampir semua reaksi metabolisme intraselular.

### Ciri Fungsional ATP




ATP adalah suatu nukleotida yang terdiri atas (1) basa nitrogen *adenin*, (2) gula pentosa *ribosa*, dan (3) tiga *radikal fosfat*. Kedua radikal fosfat terakhir dihubungkan dengan bagian lain molekul oleh ikatan yang disebut sebagai *ikatan fosfat berenergi tinggi*, yang ditunjukkan dalam struktur kimia dengan menggunakan tanda *Pada kondisi fisik dan kimiawi tubuh,* setiap ikatan berenergi tinggi ini mengandung energi sekitar 12.000 kalori per mol ATP, yang jauh lebih besar daripada energi yang tersimpan dalam ikatan kimia pada umumnya, sehingga menimbulkan istilah *ikatan berenergi tinggi*. Lebih lanjut, ikatan fosfat berenergi tinggi bersifat sangat labil, sehingga langsung dapat dipecah kapanpun energi dibutuhkan untuk mencetuskan reaksi intraselular yang lain.

Pada saat ATP membebaskan energinya, sebuah radikal asam fosfat dilepaskan dan *adenosin difosfat (ADP)* terbentuk. Energi yang dibebaskan tersebut digunakan untuk menjalankan banyak fungsi lain sel, seperti sintesis zat dan kontraksi otot.




**Gambar 2-14** Pembentukan adenosin trifosfat (ATP) dalam sel, menunjukkan bahwa sebagian besar ATP dibentuk dalam mitokondria. ADP, adenosin difosfat.

Untuk membentuk kembali ATP sel yang sudah terpakai, energi yang dihasilkan dan zat gizi sel akan menyebabkan ADP dan asam fosfat bergabung kembali untuk membentuk ATP yang baru, dan seluruh proses tersebut terjadi berulang-ulang, Oleh sebab itu, ATP disebut sebagai *alat tukar energi* sel karena ATP dapat dipakai dan dibentuk kembali berulang kali, yang memiliki selang waktu antara dua proses pembentukan beberapa menit saja.

**Proses Kimiawi dalam Pembentukan ATP—Peran Mitokondria.** Saat memasuki sel, glukosa dihadapkan pada enzim dalam *sitoplasma* yang mengubah glukosa menjadi *asam piruva*t (suatu proses yang disebut *glikolisis)*. Sejumlah kecil ADP diubah menjadi ATP oleh energi yang dibebaskan selama proses tersebut, tetapi jumlah ATP yang dihasilkan ini kurang dari 5 persen dari keseluruhan metabolisme energi sel.

Sekitar 95 persen pembentukan ATP sel dibentuk di mitokondria. Asam piruvat yang dihasilkan dari karbohidrat, asam lemak dari lipid, dan asam amino dari protein pada akhirnya diubah menjadi senyawa *asetil-KoA* dalam matriks mitokondria. Senyawa tersebut selanjutnya dilarutkan (yang bertujuan untuk mendapatkan energinya) oleh serangkaian enzim lain dalam matriks mitokondria, sehingga ikut berperan dalam suatu rangkaian reaksi kimia yang disebut siklus *asam sitrat*, atau *siklus Krebs*. Reaksi kimia tersebut memegang peranan yang sangat penting sehingga akan dijelaskan secara detail di Bab 67.

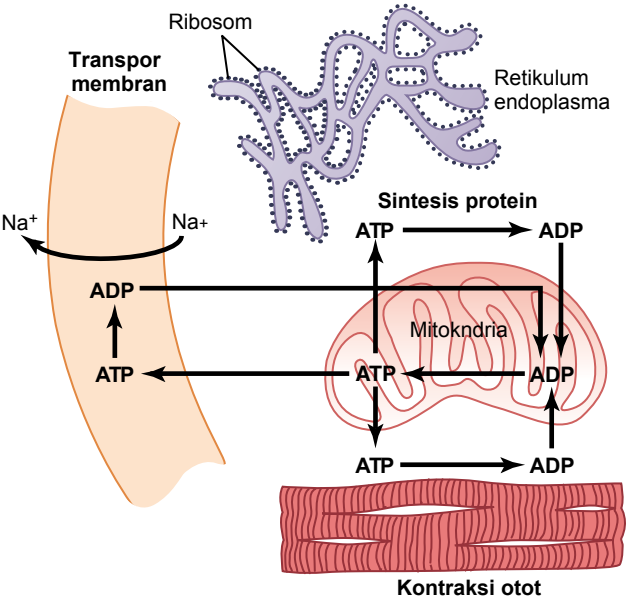
Dalam siklus asam sitrat ini, asetil-KoA dipecah menjadi komponen penyusunnya, *atom hidrogen* dan *karbon dioksida*. Karbon dioksida berdifusi keluar dari mitokondria dan selanjutnya keluar dari sel; dan pada akhirnya akan diekskresikan dari tubuh melalui paru-paru.

Di pihak lain, atom hidrogen bersifat sangat reaktif, dan akan segera bergabung dengan oksigen yang juga telah berdifusi ke dalam mitokondria. Keadaan ini melepaskan energi dalam jumlah yang sangat besar, yang digunakan oleh mitokondria untuk mengubah sejumlah besar ADP menjadi ATP. Proses reaksi tersebut sangat rumit, dan membutuhkan bantuan banyak enzim protein yang merupakan bagian integral *rak-rak membranosa* mitokondria yang menonjol ke dalam matriks mitokondria. Langkah pertamanya adalah pembuangan sebuah elektron dari atom hidrogen, sehingga atom hidrogen berubah menjadi ion hidrogen. Proses akhir adalah penggabungan ion hidrogen dengan oksigen, yang membentuk molekul air dan pelepasan energi dalam jumlah besar ke protein globulus berukuran besar yang disebut ATP sintetase, yang menonjol seperti tombol dari membran rak mitokondria. Akhirnya, enzim ATP *sintetase* menggunakan energi dari ion hidrogen untuk mengubah ADP menjadi ATP. ATP yang baru terbentuk diangkut keluar dari mitokondria ke seluruh bagian sitoplasma sel dan nukleoplasma, tempat energi tersebut digunakan untuk menjalankan berbagai fungsi sel.

Keseluruhan proses pembentukan ATP ini disebut *mekanisme kemiosmotik* pembentukan ATP. Penjelasan kimiawi dan fisika mengenai mekanisme ini dibahas detail di Bab 67, dan banyak perincian fungsi metabolisme ATP di dalam tubuh dibahas di Bab 67 sampai Bab 71.

**Penggunaan ATP untuk Fungsi Sel.** Energi dari ATP digunakan untuk menjalankan tiga kategori utama fungsi sel: (1) *transpor zat* melalui berbagai membran di dalam sel, (2) sintesis *senyawa kimia* di seluruh bagian sel, dan (3) *kerja mekanik*. Ketiga kategori fungsi ATP tersebut diilustrasikan dalam Gambar 2-15: (1) untuk memberikan energi bagi keperluan transpor natrium melalui membran sel, (2) untuk meningkatkan sintesis protein oleh ribosom, dan (3) untuk memberikan energi yang dibutuhkan selama kontraksi otot.

Selain untuk transpor natrium oleh membran, energi dari ATP juga dibutuhkan untuk transpor membran ion kalium, ion kalsium, ion magnesium, ion fosfat, ion klorida, ion urat, ion hidrogen, dan banyak ion lain serta berbagai zat organik.




**Gambar 2-15** Kegunaan adenosin trifosfat (ATP) (yang dibentuk dalam mitokondria) untuk menyediakan energi untuk tiga fungsi utama sel: transpor membran, sintesis protein, dan kontraksi otot. ADP, adenosin difosfat.

Transpor membran sangatlah penting bagi fungsi sel sehingga beberapa sel contohnya, sel tubulus ginjal menggunakan sebanyak 80 persen ATP yang dibentuk hanya untuk fungsi transpor tersebut.

Selain sintesis protein, sel juga membuat fosfolipid, kolesterol, purin, pirimidin, dan sejumlah besar zat lain. Sintesis hampir semua senyawa kimia membutuhkan energi. Misalnya, sebuah molekul protein tunggal dapat tersusun atas beberapa ribu asam amino yang melekat satu sama lain melalui ikatan peptida; pembentukan masing-masing ikatan peptida ini membutuhkan energi yang berasal dari pemecahan empat ikatan berenergi tinggi; jadi, beberapa ribu molekul ATP harus melepaskan energinya untuk setiap molekul protein yang dibentuk. Memang, ada beberapa sel yang menggunakan 75 persen dan semua ATP yang dibentuk di sel tersebut hanya untuk menyintesis senyawa kimia yang baru, terutama molekul protein; hal ini khususnya terjadi selama fase pertumbuhan sel.

Kegunaan utama ATP yang terakhir adalah untuk menyediakan energi bagi sel-sel yang dikhususkan untuk melakukan kerja mekanik. Kita akan mengetahui di Bab 6 bahwa setiap kontraksi sebuah serabut otot membutuhkan pemakaian sejumlah besar ATP. Sel-sel lain melakukan kerja mekanik dengan cara yang berbeda-beda, khususnya dengan *gerakan silia* dan *ameboid*, yang akan dibahas kemudian dalam bab ini. Sumber energi untuk semua bentuk kerja mekanik tersebut adalah ATP.

Sebagai ringkasan, ATP selalu tersedia untuk melepaskan energinya dengan cepat dan dalam jumlah yang besar di bagian sel mana saja energi tersebut diperlukan. Untuk dapat mengganti ATP yang terpakai oleh sel, sejumlah reaksi kimia yang berjalan lebih lambat akan memecah karbohidrat, lemak, dan protein dan akan menggunakan energi yang dihasilkan dari reaksi tersebut untuk membentuk ATP yang baru. Lebih dari 95 persen ATP ini dibentuk dalam mitokondria, yang menyebabkan mitokondria mendapat sebutan sebagai "gudang energi" sel.

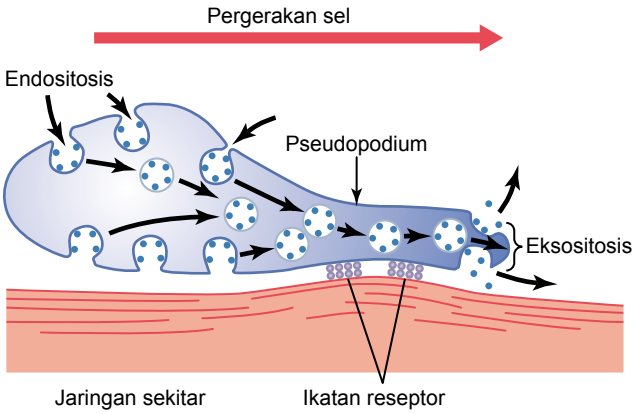
## Pergerakan Sel

Jenis gerakan sel terpenting yang terjadi di tubuh adalah gerakan yang terjadi di otot rangka, otot jantung, dan otot polos, yang mencakup hampir 50 persen dari keseluruhan massa tubuh. Fungsi khusus sel otot tersebut dibahas di Bab 6 sampai Bab 9. Dua jenis gerakan yang lain *gerakan ameboid* dan *gerakan silia* terjadi di sel lain.

### Gerakan Ameboid

Gerakan ameboid adalah gerakan keseluruhan sel yang berhubungan dengan lingkungan sekitarnya, seperti gerakan sel darah putih melalui jaringan. Sebutan *gerakan ameboid* didapat dari kenyataan bahwa ameba bergerak dengan cara seperti ini dan ameba merupakan contoh yang sangat baik untuk mempelajari fenomena tersebut.

Gerakan ameboid yang umum diawali dengan penonjolan sebuah *pseudopodium* dari salah satu ujung sel. Pseudopodium menjulur menjauhi badan sel, dan sedikit demi sedikit berpindah ke daerah lain jaringan. Selanjutnya, bagian sel yang tersisa tertarik menuju pseudopodium. Gambar 2-16 menunjukkan proses tersebut, yang memperlihatkan sebuah sel yang memanjang, dengan ujung kanan sel sebagai pseudopodium yang menonjol. Membran dari bagian ujung sel tersebut secaraterus-menerus bergerak ke depan, dan membran dari ujung sel sebelah kiri secara terus-menerus mengikuti, bersamaan dengan pergerakan sel.




**Gambar 2-16** Gerakan ameboid sebuah sel

**Mekanisme Gerakan Ameboid**. Gambar 2-16 menunjukkan prinsip dasar gerakan ameboid. Pada dasarnya, gerakan ini timbul karena pembentukan terus-menerus membran sel yang baru pada ujung terdepan pseudopodium dan absorbsi membran yang terus-menerus di bagian tengah dan belakang sel. Juga, ada dua efek penting lain yang diperlukan untuk terjadinya gerakan sel ke depan. Efek pertama adalah perlekatan pseudopodium ke jaringan sekitarnya sehingga sel benar-benar melekat pada posisi terdepannya, sementara sisa badan sel tertarik ke depan menuju tempat perlekatan. Perlekatan tersebut disebabkan oleh *protein reseptor* yang melapisi bagian dalam vesikel eksositosis. Pada saat vesikel menyatu dengan membran pseudopodium, vesikel akan terbuka sehingga isinya dapat dikeluarkan dan reseptor kemudian menonjol ke luar dan melekat dengan ligan di jaringan sekitarnya.

Pada ujung sel yang berlawanan, reseptor memisahkan diri dari ligan dan membentuk vesikel endositosis yang baru. Kemudian, di dalam sel, vesikel ini berjalan menuju bagian ujung pseudopodium sel, di mana vesikel tersebut akan dipakai untuk membentuk lagi membran yang baru bagi pseudopodium.

Efek penting kedua dari gerakan ameboid adalah penyediaan energi yang diperlukan untuk menarik badan sel ke arah pseudopodium. Beberapa penelitian mengajukan pendapat: di dalam sitoplasma seluruh sel terdapat protein *aktin* dalam jumlah sedang sampai besar. Sejumlah besar aktin berada dalam bentuk molekul tunggal yang tidak memiliki tenaga penggerak; tetapi molekul aktin tersebut akan berpolimerisasi untuk membentuk suatu jaringan berfilamen, dan jaringan tersebut akan berkontraksi bila bergabung dengan suatu protein pengikat aktin seperti miosin. Seluruh proses tersebut digerakkan oleh senyawa berenergi tinggi ATP. Keadaan inilah yang terjadi di dalam pseudopodium sebuah sel yang bergerak, di mana jaringan filamen aktin tersebut terbentuk berulang kali di dalam pseudopodium yang membesar. Kontraksi juga terjadi di dalam ektoplasma badan sel, di mana jaringan aktin sudah ada sebelumnya di bawah membran sel.

**Jenis Sel yang Memperlihatkan Gerakan Ameboid.** Sel yang paling umum memperlihatkan gerakan ameboid dalam tubuh manusia adalah sel darah putih saat sel tersebut bergerak ke luar dari darah dan masuk ke dalam jaringan untuk menjadi makrofag jaringan. Sel jenis lain juga dapat bergerak dengan gerakan ameboid pada keadaan tertentu. Misalnya, fibroblas bergerak ke daerah yang rusak untuk membantu memperbaiki kerusakan tersebut, dan bahkan sel germinativum kulit pun, yang biasanya menempel erat pada dasar kulit, juga akan bergerak ke daerah yang luka untuk memperbaiki luka tersebut. Akhirnya, gerakan sel juga berperan penting selama perkembangan embrio dan fetus setelah terjadinya pembuahan ovum. Misalnya, sel-sel embrional sering kali harus bermigrasi jauh dan tempat asalnya ke tempat yang baru selama periode perkembangan struktur-struktur tertentu.

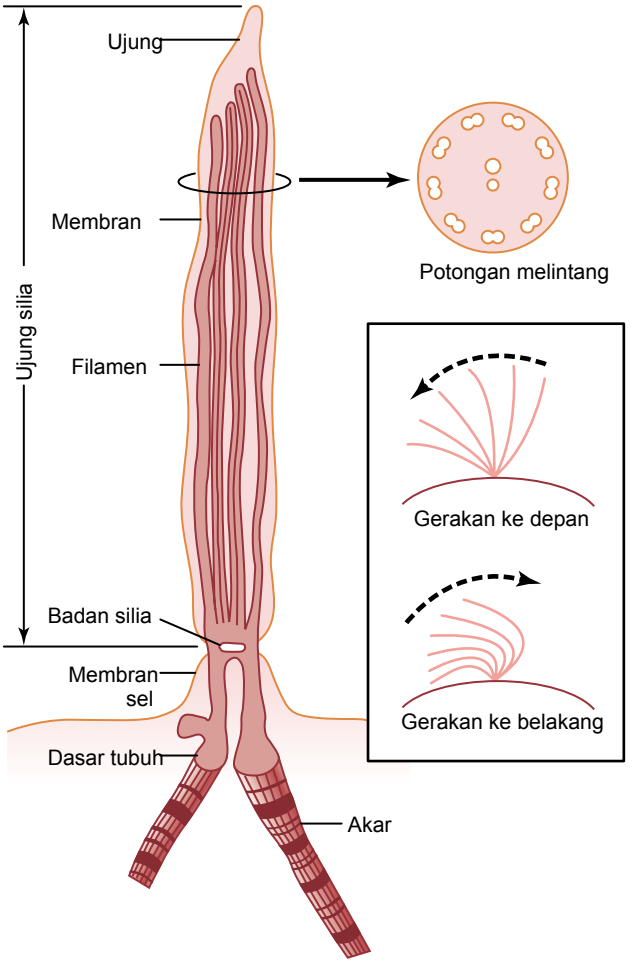
**Pengaturan Gerakan Ameboid—Kemotaksis.** Pemicu terpenting gerakan ameboid adalah suatu proses yang disebut sebagai *kemotaksis*. Kemotaksis terjadi karena adanya zat kimia tertentu dalam jaringan. Zat kimia yang menyebabkan terjadinya kemotaksis disebut zat kemotaksis. Sebagian besar sel yang memperlihatkan gerakan ameboid bergerak menuju sumber zat kemotaksis yaitu, dari suatu daerah yang konsentrasi zat kemotaksisnya lebih rendah menuju suatu daerah yang lebih tinggi konsentrasinya yang disebut kemotaksis *positif*. Beberapa sel bergerak menjauhi sumber zat kemotaksis, yang disebut *kemotaksis negatif*.

Tetapi bagaimana kemotaksis mengatur arah gerakan ameboid? Walaupun jawabannya masih belum pasti, diketahui bahwa sisi sel yang paling terpapar oleh zat kemotaksis akan mengalami perubahan membran yang menyebabkan penonjolan pseudopodium.

## Silia dan Gerakan Silia

Jenis gerakan sel yang kedua adalah *gerakan silia*, yang merupakan suatu gerakan seperti gerakan cambuk pada permukaan sel. Gerakan ini terjadi hanya di dua tempat dalam tubuh manusia: pada permukaan saluran pernapasan dan pada permukaan dalam tuba uterina (tuba fallopi) di saluran reproduksi. Pada rongga hidung dan saluran napas bagian bawah, gerakan silia yang mirip cambuk menyebabkan lapisan mukus bergerak dengan kecepatan kira-kira 1 cm/menit menuju faring, dan dengan cara ini membersihkan saluran napas secara terus-menerus dari mukus dan partikel yang terperangkap dalam mukus. Dalam tuba uterina, silia menyebabkan pergerakan cairan yang lambat dari ostium tuba uterina menuju kavum uteri; pergerakan cairan tersebut menghantarkan ovum dari ovarium ke uterus.

Seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 2-17, sebuah silia memiliki bentuk seperti rambut lurus atau melengkung dengan ujung yang runcing, yang menonjol sejauh 2 sampai 4 mikrometer dari permukaan sel. Banyak silia sering kali menonjol dari satu sel misalnya, terdapat sebanyak 200 silia pada permukaan setiap sel epitel di dalam saluran penapasan. Silia ini dilapisi oleh suatu pertumbuhan keluar dari membran sel, dan disangga oleh 11 mikrotubulus-9 tubulus ganda yang terletak di bagian perifer silia, dan 2 tubulus tunggal di bagian engah silia, yang ditunjukkan dalam potongan melintang dalam Gambar 2-17.




**Gambar 2-17** Struktur dan fungsi silia. (Dimodifikasi dan Satir P: Cilia. Sci. Am 204:108, 1961. Hak cipta Donald Gaber: *Excutor of the estate of* Bunji Tagawa.)

Setiap silia merupakan pertumbuhan keluar dari suatu struktur yang terletak tepat di bawah membran sel, yang disebut *badan basal silia*.

*Flagela sebuah sperma* mirip dengan silia; bahkan, flagela sperma memiliki jenis struktur yang hampir sama dan mekanisme kontraksi yang hampir sama pula. Namun, flagela jauh lebih panjang dan bergerak menyerupai gelombang sinusoid dan bukan gerakan cambuk.

Dalam sisipan Gambar 2-17, ditunjukkan gerakan silia. Silia ini akan bergerak ke depan dengan gerakan yang cepat, menghentak seperti cambuk, sebanyak 10 sampai 20 kali/detik, dan menekuk dengan tajam di tempat mencuatnya silia tersebut dari permukaan sel. Selanjutnya silia akan bergerak ke belakang dengan lambat ke posisi asalnya. Gerakan mendorong ke depan yang cepat seperti gerakan cambuk itu mendorong cairan yang ada di permukaan sel tersebut ke arah yang sesuai dengan arah gerakan silia; sedangkan gerakan lambat yang mendorong silia ke arah belakang hampir tidak berpengaruh terhadap pergerakan cairan tersebut. Akibatnya, cairan akan secara terus-menerus didorong searah dengan gerakan silia yang cepat dan ke depan tadi. Oleh karena kebanyakan sel bersilia ini memiliki sangat banyak silia pada permukaannya, dan karena semua silia tersebut berorientasi pada arah yang sama, keadaan tersebut menjadi suatu cara yang efektif untuk mendorong cairan dari satu bagian permukaan ke bagian yang lain.

**Mekanisme Gerakan Silia.** Walaupun belum semua aspek gerakan silia diketahui, kita mengetahui hal-hal berikut. Pertama, kesembilan tubulus ganda dan dua tubulus tunggal semuanya berhubungan satu sama lain oleh suatu kompleks ikatan silang protein; keseluruhan kompleks tubulus dan ikatan silang ini disebut *aksonema*. Kedua, sekalipun membrannya sudah dibuang dan terjadi kerusakan pada elemen lainnya kecuali aksonema, silia masih dapat menghentak dalam kondisi yang sesuai. Ketiga, ada dua keadaan yang diperlukan untuk kelanjutan hentakan aksonema setelah struktur silia yang lain diangkat: (1) ketersediaan ATP dan (2) kondisi ionisasi yang sesuai, khususnya kesesuaian konsentrasi magnesium dan kalsium. Keempat, ketika silia bergerak maju, tubulus ganda pada tepi depan silia bergeser ke luar menuju ujung silia sementara tubulus yang berada di tepi belakang tetap pada tempatnya. Kelima, lengan protein multipel yang terdiri atas protein *dynein*, yang memiliki aktivitas enzim ATPase, menonjol dari tiap tubulus ganda ke tubulus ganda yang berdekatan.

Berdasarkan informasi dasar tersebut, telah diketahui bahwa pelepasan energi dari ATP sewaktu berkontak dengan lengan dynein ATPase menyebabkan bagian ujung dari lengan-lengan tersebut untuk "merangkak" dengan cepat di sepanjang permukaan tubulus ganda yang berdekatan. Jika tubulus pada tepi depan merangkak ke arah luar sementara tubulus tepi belakang tetap tidak bergerak, hal ini akan menyebabkan penekukan.

Cara pengaturan kontraksi silia masih belum dipahami. Silia pada beberapa sel yang mengalami kelainan secara genetik tidak memiliki dua tubulus tunggal di tengah, dan silia semacam ini tidak mampu menghentak. Oleh karena itu, muncul anggapan bahwa beberapa sinyal, yang mungkin merupakan suatu sinyal elektrokimia, dihantarkan di sepanjang kedua tubulus tunggal tersebut untuk mengaktifkan lengan dynein.

## Daftar Pustaka


Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell,* 6th ed, New York, 2007, Garland Science.

Bonifacino JS, Glick BS: The mechanisms of vesicle budding and fusion, *Cell* 116:153, 2004.

Chacinska A, Koehler CM, Milenkovic D, Lithgow T, Pfanner N: Importing mitochondrial proteins: machineries and mechanisms, *Cell* 138:628, 2009.

Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP: Role of caveolae and caveolins in health and disease, *Physiol Rev* 84:1341, 2004.

Danial NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points, *Cell* 116:205, 2004.

Dröge W: Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiol Rev* 82:47, 2002.

Edidin M: Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:414, 2003.

Ginger ML, Portman N, McKean PG: Swimming with protists: perception, motility and flagellum assembly, *Nat Rev Microbiol* 6:838, 2008. Grant BD, Donaldson JG: Pathways and mechanisms of endocytic recycling, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:597, 2009.

Güttinger S, Laurell E, Kutay U: Orchestrating nuclear envelope disassembly and reassembly during mitosis, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:178, 2009. Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells, *Physiol Rev* 81:685, 2001.

Hock MB, Kralli A: Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function, *Annu Rev Physiol* 71:177, 2009.

Liesa M, Palacın M, Zorzano A: Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease, *Physiol Rev* 89:799, 2009.

Mattaj IW: Sorting out the nuclear envelope from the endoplasmic reticulum, *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:65, 2004.

Parton RG, Simons K: The multiple faces of caveolae, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:185, 2007.

Raiborg C, Stenmark H: The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins, *Nature* 458:445, 2009.

Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, et al: Cell migration: integrating signals from front to back, *Science* 302:1704, 2003.

Saftig P, Klumperman J: Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:623, 2009.

Scarpulla RC: Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function, *Physiol Rev* 88:611, 2008.

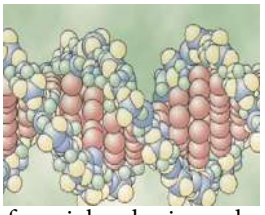
Stenmark H: Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:513, 2009.

Traub LM: Tickets to ride: selecting cargo for clathrin-regulated internalization, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:583, 2009.

Vereb G, Szollosi J, Matko J, et al: Dynamic, yet structured: the cell membrane three decades after the Singer-Nicolson model, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8053, 2003.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Pengaturan Genetik Sintesis Protein, Fungsi Sel, dan Reproduksi Sel



Hampir setiap orang tahu bahwa gen, yang terletak dalam inti seluruh sel tubuh, mengatur sifat-sifat keturunan dari orang tua kepada anaknya, tetapi sebagian besar orang tidak menyadari bahwa gen yang sama ini juga mengatur fungsi keseharian seluruh sel tubuh. Gen mengatur fungsi sel dengan cara menentukan zat apa yang akan disintesis di dalam sel struktur apa, enzim apa, dan zat kimia apa yang akan disintesis.

Gambar 3-1 menunjukkan skema umum pengaturan genetik. Setiap gen yang merupakan sebuah asam nukleat yang disebut *asam deoksiribonukleat* (DNA), secara otomatis mengatur pembentukan asam nukleat lain, yaitu *asam ribonukleat* (RNA); RNA ini kemudian menyebar ke seluruh sel untuk mengatur pembentukan suatu protein spesifik. Seluruh proses ini, dari *transkripsi* kode genetik di dalam nukleus hingga *translasi* kode RNA dan pembentukan protein di dalam sitoplasma sel, sering disebut *ekspresi gen.*

Karena terdapat sekitar 30.000 gen di setiap sel, secara teoretis sejumlah besar protein sel yang berbeda dapat dibentuk.

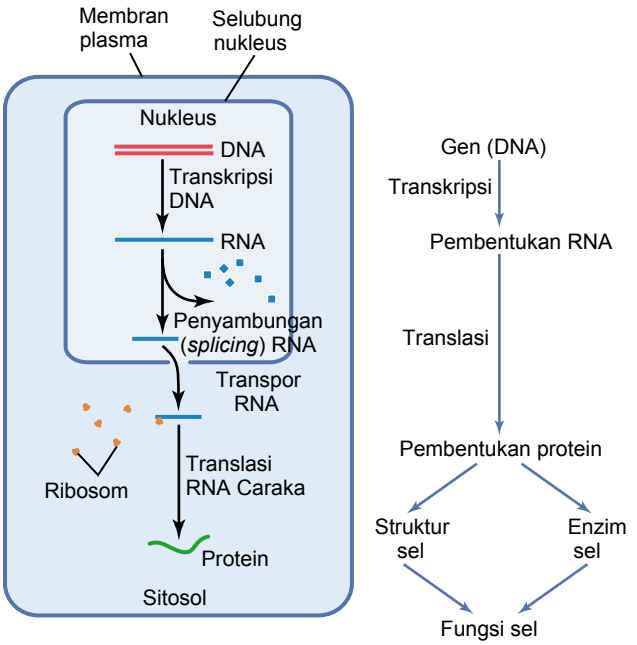
Beberapa protein sel tersebut adalah *protein struktural,* yang bersama dengan berbagai lipid dan karbohidrat, membentuk berbagai struktur organel intraselular, yang telah dibahas pada Bab 2. Namun, sebagian besar protein adalah enzim yang mengatalisasi berbagai reaksi kimia di dalam sel. Sebagai contoh, enzim meningkatkan semua reaksi oksidatif yang menyediakan energi ke sel, dan enzim meningkatkan sintesis seluruh bahan kimia sel, seperti lipid, glikogen, dan adenosin trifosfat (ATP).

## Gen-Gen dalam Inti Sel

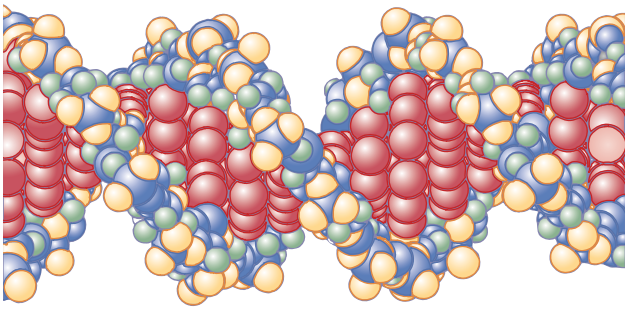
Dalam inti sel, sejumlah besar gen saling melekat di ujung-ujungnya membentuk heliks untai ganda molekul DNA yang sangat panjang dengan berat molekul miliaran. Sebuah segmen yang sangat pendek dari molekul tersebut ditunjukkan pada Gambar 3-2. Molekul ini tersusun atas beberapa senyawa kimia sederhana yang terikat bersama dengan pola teratur, yang detailnya akan dijelaskan dalam beberapa paragraf berikut ini.

**Blok Bangunan Dasar DNA.** Gambar 3-3 menunjukkan senyawa-senyawa kimia dasar yang membentuk DNA, yaitu (1) *asam fosfat,* (2) suatu gula yang disebut *deoksiribosa,* dan (3) empat basa nitrogen (dua purin, *adenin* dan *guanin;* serta dua pirimidin, *timin* dan *sitosin*). Asam fosfat dan deoksiribosa membentuk kedua untai heliks yang merupakan kerangka molekul DNA, dan basa-basa nitrogen terletak di antara kedua untaian dan menghubungkan kedua untaian tersebut, seperti diilustrasikan pada Gambar 3-6.

**Nukleotida.** Tahap pertama pembentukan DNA adalah menggabungkan satu molekul asam fosfat, satu molekul deoksiribosa, dan satu dari keempat basa untuk membentuk satu asam nukleotida. Jadi akan dibentuk empat nukleotida yang terpisah, masing-masing satu untuk keempat basa: *asam deoksiadenilat, deoksitimidilat, deoksiguanilat,* dan *deoksisitidilat.* Gambar 3-4 menunjukkan struktur kimia dari asam deoksiadenilat,




**Gambar 3-1** Skema umum yang menggambarkan pengaturan gen terhadap fungsi sel.

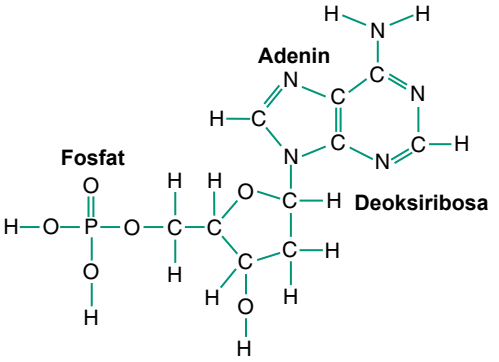


**Gambar 3-2** Struktur heliks untai-ganda dari gen. Untai luar tersusun atas asam fosfat dan gula deoksiribosa. Molekul-molekul bagian dalam yang menghubungkan kedua untai heliks adalah basa purin dan basa pirimidin; keduanya menentukan "kode" gen.

dan Gambar 3-5 menunjukkan simbol sederhana untuk keempat nukleotida yang membentuk DNA.

### Penyusunan Nukleotida untuk Membentuk Dua Untai DNA yang Terikat secara Longgar Satu Sama Lain.

Gambar 3-6 memperlihatkan cara sejumlah nukleotida terikat untuk membentuk dua untai DNA. Kedua untaian, kemudian berikatan secara longgar satu sama lain oleh ikatan silang yang lemah, seperti diperlihatkan pada Gambar 3-6 oleh garis putus-putus di tengah. Perhatikan bahwa kerangka dari setiap untai

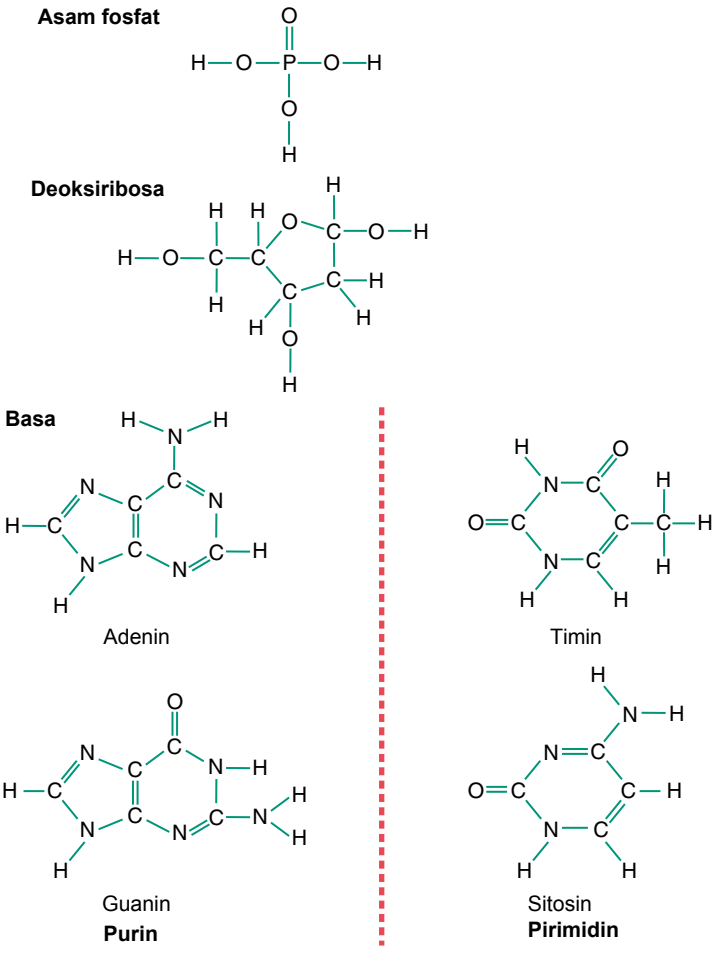


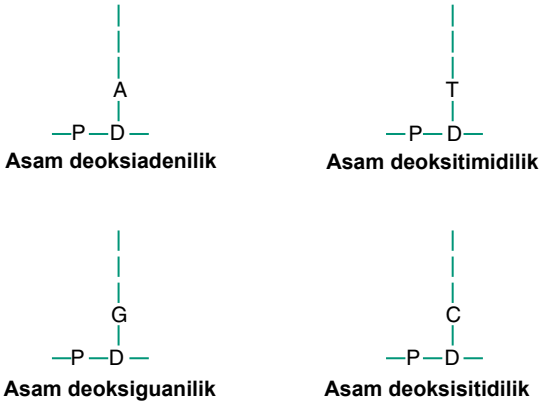

**Gambar 3-4** Asam deoksiadenilat, salah satu nukleotida yang membentuk DNA.

DNA tersusun dari asam fosfat dan molekul deoksiribosa secara bergantian. Kemudian, basa purin dan pirimidin melekat ke sisi molekul deoksiribosa. Lalu, dengan *ikatan hidrogen* longgar (garis putus-putus) antara basa purin dan pirimidin, kedua untai DNA terikat bersama. Tetapi perhatikan hal berikut.

1. Tiap basa purin *adenin* dari satu untai selalu berikatan dengan basa pirimidin timin dari untai yang lain, dan
2. Tiap basa purin *guanin* selalu berikatan dengan basa pirimidin sitosin.

**Gambar 3-3** Blok bangunan dasar DNA.






**Gambar 3-5** Simbol empat nukleotida yang bergabung membentuk DNA. Masing-masing nukleotida mengandung asam fosfat (P), deoksiribosa (D), dan satu dari empat basa nukleotida:A, adenin; T, timin; G, guanin; dan C, sitosin.

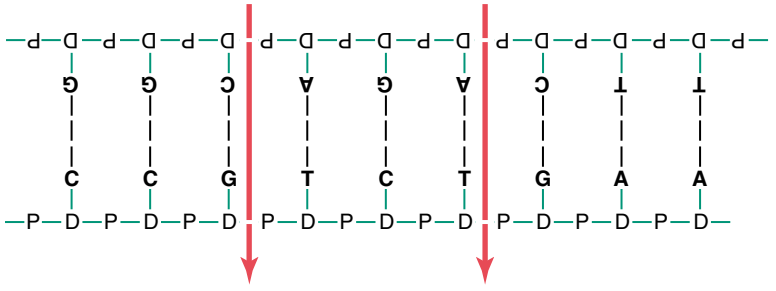
Jadi, pada Gambar 3-6, urutan pasangan basa yang saling berkomplemen adalah CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT, dan AT. Oleh karena sifat longgar dan ikatan hidrogen ini, kedua untaian dapat terpisah dengan mudah, dan hal ini terjadi berulang kali selama pasangan-pasangan basa tersebut melakukan fungsinya di dalam sel.

Untuk menggambarkan perspektif fisik DNA yang sesuai pada Gambar 3-6, cukup hanya dengan mengangkat kedua ujungnya dan memilinnya menjadi sebuah heliks. Sepuluh pasang nukleotida dapat terlihat pada setiap putaran penuh heliks di dalam molekul DNA, seperti diperlihatkan oleh Gambar 3-2.

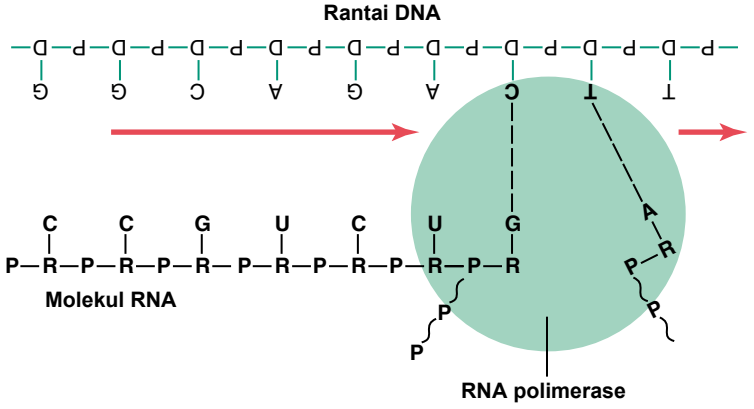
## Kode Genetik

Pentingnya DNA terletak pada kemampuannya untuk mengendalikan pembentukan protein di dalam sel. DNA melakukannya dengan cara *kode genetik*. Saat kedua untai molekul DNA dipisahkan, pemisahan ini akan menyebabkan basa-basa purin dan pirimidin terpajan menonjol ke sisi tiap untai DNA, seperti yang ditunjukkan oleh untai atas di Gambar 3-7. Penonjolan basa-basa inilah yang membentuk kode genetik.

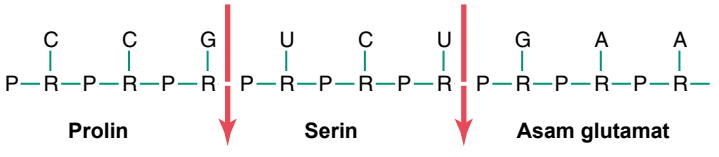
Kode genetik terdiri atas "triplet" basa yang berurutan artinya, setiap tiga basa berurutan tersebut adalah sebuah *kata kode*. Triplet yang berurutan tersebut akhirnya mengatur urutan asam amino dalam sebuah molekul protein yang akan disintesis di dalam sel. Perhatikan pada Gambar 3-6, bahwa untai atas DNA, yang dibaca dari kiri ke kanan, memiliki kode genetik GGC, AGA, CTT, dan triplet tersebut dipisahkan satu sama lain oleh anak panah. Bila kita mengikuti kode genetik pada Gambar 3-7 dan 3-8, kita akan melihat bahwa ketiga triplet berurutan tersebut bertanggung jawab terhadap penempatan tiga asam amino secara berurutan, *prolin, serin*, dan *asam glutamat*, dalam sebuah molekul protein yang baru terbentuk.



**Gambar 3-6** Susunan nukleotida deoksiribosa dalam DNA untai ganda.




**Gambar 3-7** Gabungan nukleotida ribosa dengan satu untai DNA untuk membentuk molekul RNA yang membawa kode genetik dari gen ke sitoplasma. Enzim RNA polimerase bergerak menyusun untai DNA dan membentuk molekul RNA.




**Gambar 3-8** Bagian dari molekul RNA, menunjukkan tiga "kodon"RNA-CCG, UCU, dan GAA yang mengatur perlekatan ketiga asam amino prolin, serin, dan asam glutamat secara berurutan, ke rantai RNA yang terbentuk.

## Kode DNA dalam Inti Sel Ditransfer ke Kode RNA dalam Sitoplasma Sel Proses Transkripsi

Oleh karena DNA terletak dalam iti sel, namun sebagian besar fungsi sel berlangsung dalam sitoplasma, harus tersedia beberapa cara bagi gen DNA inti untuk mengatur reaksi kimia sitoplasma. Hal ini dicapai melalui perantaraan jenis asam nukleat lain, RNA, yang pembentukannya diatur oleh DNA inti, Seperti tampak pada Gambar 3-7, kode tersebut ditransfer ke RNA; proses ini disebut sebagai *transkripsi*. RNA selanjutnya berdifusi dari nukleus melalui pori-pori nukleus ke dalam kompartemen sitoplasma, tempat RNA mengatur sintesis protein.

### Sintesis RNA

Selama sintesis RNA berlangsung, kedua untai molekul DNA terpisah untuk sementara; salah satu untai digunakan sebagai cetakan untuk sintesis sebuah molekul RNA. Kode triplet dalam DNA tersebut menyebabkan pembentukan kode triplet *komplementer* (disebut *kodon*) pada RNA; kodon ini selanjutnya akan mengatur urutan asam amino dalam sebuah protein yang akan disintesis di dalam sitoplasma sel.

**Blok Bangunan Dasar RNA.** Blok bangunan dasar RNA hampir sama dengan DNA, kecuali pada dua hal. Pertama, gula deoksiribosa tidak digunakan dalam pembentukan RNA. Tempatnya digunakan oleh gula lain yang sedikit berbeda komposisinya, yaitu ribosa, yang mengandung ion hidroksil tambahan yang menempel pada struktur cincin ribosa. Kedua, timin diganti oleh pirimidin lain, *urasil.*

**Pembentukan Nukleotida RNA.** Blok bangunan dasar RNA membentuk *nukleotida* RNA, dengan cara yang sama seperti yang dijelaskan sebelumnya untuk sintesis DNA. Di sini, sekali lagi, empat nukleotida berbeda digunakan dalam pembentukan RNA. Nukleotida ini mengandung basa *adenin, guanin, sitosin* dan *urasil.* Perhatikan bahwa basa-basa ini adalah basa yang sama dalam DNA kecuali urasil dalam RNA menggantikan timin dalam DNA.

**"Pengaktifan" Nukleotida RNA.** Langkah selanjutnya dalam proses sintesis RNA adalah "pengaktifan" nukleotida RNA oleh suatu enzim, *RNA polimerase.* Hal ini terjadi dengan menambahkan dua radikal fosfat tambahan pada tiap nukleotida tersebut untuk membentuk trifosfat (diperlihatkan pada Gambar 3-7 oleh kedua nukleotida RNA di sisi paling kanan selama pembentukan rantai RNA). Kedua fosfat terakhir terhubung dengan nukleotida oleh *ikatan fosfat berenergi-tinggi* yang diperoleh dari ATP dalam sel.

Hasil proses pengaktifkan ini adalah terjadinya sejumlah besar energi ATP untuk tiap nukleotida, dan energi ini digunakan untuk meningkatkan reaksi kimia yang menambah setiap nukleotida RNA baru pada bagian ujung rantai RNA yang sedang terbentuk.

### Perakitan Rantai RNA dari Nukleotida yang Diaktifkan dengan Menggunakan Untai DNA Sebagai Cetakan Proses "Transkripsi"

Perakitan molekul RNA dicapai dengan cara seperti yang ditunjukkan oleh Gambar 3-7 di bawah pengaruh suatu enzim, *RNA polimerase*. Enzim ini merupakan enzim protein besar yang mempunyai banyak fungsi, yang dibutuhkan untuk pembentukan molekul RNA. Prosesnya adalah sebagai berikut.

1. Pada untai DNA tepat di depan gen awal, dijumpai serangkaian nukleotida yang disebut sebagai *promotor*. RNA polimerase mempunyai struktur komplementer yang sesai, yang dapat mengenali promotor tersebut, dan kemudian melekat padanya. Langkah ini adalah langkah yang penting untuk mengawali pembentukan molekul RNA.
2. Setelah RNA polimerase tersebut melekat pada promotor, RNA polimerase menyebabkan terbukanya sekitar dua putaran heliks DNA dan memisahkan kedua bagian untaian yang terbuka tersebut.
3. Kemudian polimerase bergerak sepanjang untai DNA, dan untuk sementara membuka dan memisahkan kedua untai DNA pada setiap tahap pergerakannya. Seiring dengan pergerakannya, pada setiap tahapnya polimerase akan menambahkan sebuah nukleotida RNA yang baru teraktivasi pada bagian akhir rantai RNA yang baru terbentuk melalui langkah-langkah berikut ini.
   a. Pertama, RNA polimerase menyebabkan sebuah ikatan hidrogen terbentuk di antara ujung basa untai DNA dan basa sebuah nukleotida RNA dalam nukleoplasma.
   b. Kemudian, satu persatu, RNA polimerase akan memisahkan dua dari tiga radikal fosfat dari tiap nukleotida RNA ini, dan membebaskan sejumlah besar energi akibat pemecahan ikatan fosfat berenergi tinggi; energi ini digunakan untuk membentuk ikatan kovalen dari fosfat yang tertinggal pada nukleotida dengan ribosa pada bagian ujung dari rantai RNA yang sedang terbentuk.
   c. Saat RNA polimerase mencapai ujung gen DNA, RNA polimerase akan bertemu dengan sebuah rangkaian nukleotida DNA baru yang dinamakan *rangkaian pemutus rantai*; rangkaian ini akan menyebabkan polimerase dan rantai RNA yang baru terbentuk memisahkan diri dari untai DNA. Kemudian polimerase dapat digunakan kembali berulang kali untuk membentuk kembali rantai RNA yang baru.
   d. Sewaktu untai RNA yang baru itu terbentuk, ikatan hidrogennya yang lemah terlepas dari cetakan DNA, karena DNA mempunyai afinitas tinggi untuk berikatan kembali dengan untai DNA komplementernya sendiri. Jadi, rantai RNA didesak menjauh dari DNA dan dilepaskan ke dalam nukleoplasma.

Jadi, kode yang terdapat pada untai DNA akhirnya dihantarkan dalam bentuk *komplementer* ke rantai RNA. Basa nukleotida ribosa selalu bergabung dengan basa deoksiribosa dalam kombinasi berikut ini.

| Basa DNA | | Basa DNA |
|---|---|---|
| guanin | ..... | sitosin |
| sitosin | ..... | guanin |
| adenin | ..... | urasil |
| timin | ..... | adenin |

**Empat Jenis RNA yang Berbeda.** Setiap jenis RNA memiliki peran mandiri dan sangat berbeda dalam pembentukan protein:

1. *RNA caraka* (mRNA), membawa kode genetik ke sitoplasma untuk mengatur tipe protein yang dibentuk.
2. *RNA transfer* (tRNA), mengangkut asam amino aktif ke ribosom untuk digunakan dalam perakitan molekul protein.
3. *RNA ribosom*, bersama dengan sekitar 75 protein yang berbeda membentuk ribosom, struktur fisik, dan kimia tempat perakitan molekul protein yang sesungguhnya.
4. *RNA mikro* (miRNA), merupakan molekul RNA untai tunggal yang tersusun atas 21 hingga 23 nukleotida yang dapat mengatur transkripsi dan translasi gen.

## RNA Caraka-Kondon

Molekul *mRNA* merupakan untai tunggal RNA yang panjang, mengapung di dalam sitoplasma. Molekul-molekul ini tersusun atas beberapa ratus sampai beberapa ribu nukleotida RNA dalam untai yang tidak berpasangan, dan mengandung *kodon* yang tepat melengkapi kode triplet gen DNA. Gambar 3-8 menunjukkan segmen kecil dari sebuah molekul RNA caraka. Kodonnya adalah CCG, UCU, dan GAA. Ketiganya adalah kodon untuk asam amino prolin, serin,dan asam glutamat. Transkripsi kodon ini dari molekul DNA ke molekul RNA ditunjukkan oleh Gambar 3-7.

**Kodon-Kodon RNA untuk Asam Amino yang Berbeda.** Tabel 3-1 mencantumkan kodon-kodon RNA untuk 22 asam amino yang umumnya ditemukan dalam molekul protein. Perhatikan bahwa sebagian besar asam amino diwakili oleh lebih dari satu kodon;

**Tabel 3-1** Kodon RNA untuk Asam-Asam Amino dan untuk Mulai serta Berhenti

| Asam Amino | RNA Kodon | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Alanin | GCU | GCC | GCA | GCG | | |
| Arginin | CGU | CGC | CGA | CGG | AGA | AGG |
| Asparagin | AAU | AAC | | | | |
| Asam Aspartat | GAU | GAC | | | | |
| Sistein | UGU | UGC | | | | |
| Asam Glutamat | GAA | GAG | | | | |
| Glutamin | CAA | CAG | | | | |
| Glisin | GGU | GGC | GGA | GGG | | |
| Histidin | CAU | CAC | | | | |
| Isoieusin | AUU | AUC | AUA | | | |
| Leusin | CUU | CUC | CUA | CUG | UUA | UUG |
| Lisin | AAA | AAG | | | | |
| Metionin | AUG | | | | | |
| Fenilalanin | UUU | UUC | | | | |
| Prolin | CCU | CCC | CCA | CCG | | |
| Serin | UCU | UCC | UCA | UCG | AGC | AGU |
| Treonin | ACU | ACC | ACA | ACG | | |
| Triptofan | UGG | | | | | |
| Tirosin | UAU | UAC | | | | |
| Valin | GUU | GUC | GUA | GUG | | |
| Mulai (CI) | AUG | | | | | |
| Berhenti (CT) | UAA | UAG | UGA | | | |

CI, pemulai-rantai; CT, pengakhir-rantai

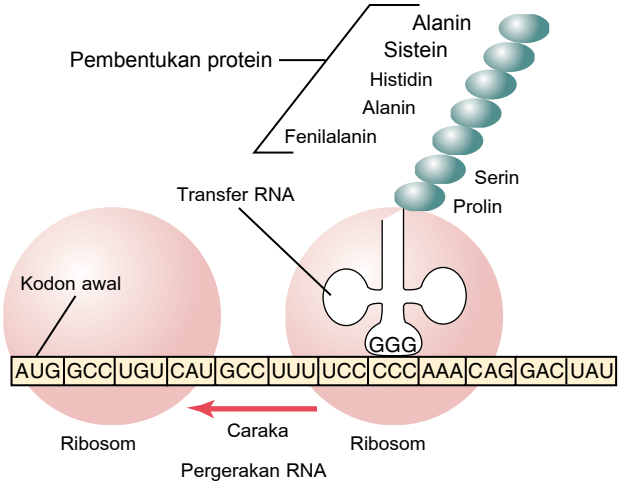
juga,satu kodon mewakili sinyal "awal pembentukan molekul protein" dan tiga kodon mewakili "stop pembentukan molekul protein." Dalam Tabel 3-1, kedua jenis kodon ini disebut sebagai CI untuk "pemula-rantai" dan CT untuk "pengakhir-rantai."

## RNA Transfer-Antikodon

Jenis RNA lain yang memainkan peran penting dalam sintesis protein disebut sebagai tRNA, karena RNA tersebut mengangkut molekul-molekul asam amino ke molekul protein sewaktu protein sedang disintesis. Tiap jenis tRNA bergabung secara spesifik dengan 1 dari 20 asam amino yang akan digabungkan menjadi protein. tRNA kemudian bertindak sebagai suatu pengangkut untuk mengangkut jenis asam amino spesifiknya ke ribosom, tempat molekul protein dibentuk. Dalam ribosom, setiap jenis spesifik RNA transfer akan mengenali suatu kodon tertentu dan mRNA (akan dijelaskan kemudian) dan oleh karenanya, menghantarkan asam amino yang sesuai ke tempat yang sesuai di dalam rantai molekul protein yang baru dibentuk.

RNA transfer, yang hanya mengandung sekitar 80 nukleotida, merupakan suatu molekul yang relatif kecil dibandingkan dengan mRNA. RNA transfer merupakan suatu rantai nukleotida yang terlipat, tampak mirip daun semanggi, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 3-9. Pada satu ujung molekul selalu terdapat asam adenilat; asam amino yang diangkut melekat ke gugus hidroksil ribosa pada asam adenilat.

Oleh karena tRNA berfungsi untuk menyebabkan perlekatan asam amino spesifik sebuah rantai protein yang sedang dibentuk, sangat penting bahwa setiap jenis tRNA juga memiliki spesifisitas terhadap kodon tertentu dalam mRNA. Kode spesifik dalam tRNA yang memungkinkannya mengenali kodon tertentu, adalah sekali lagi merupakan suatu triplet basa nukleotida dan disebut sebagai *antikodon*. Antikodon ini terletak kurang lebih pada bagian tengah molekul tRNA (pada bagian bawah konfigurasi daun semanggi, yang ditunjukkan oleh Gambar 3-9). Selama pembentukan molekul protein, basa antikodon berikatan secara longgar melalui ikatan hidrogen yang berikatan dengan basa kodon pada mRNA. Dengan cara ini tiap asam amino diurutkan satu persatu di sepanjang rantai mRNA, sehingga menghasilkan suatu rangkaian asam amino yang sesuai dalam molekul protein yang baru terbentuk.




**Gambar 3-9** Sebuah untai RNA caraka bergerak melalui dua ribosom. Sewaktu setiap "kodon" melewatinya, sebuah asam amino ditambahkan pada rantai protein yang sedang dibentuk, yang ditunjukkan oleh lengan ribosom sebelah kanan. Molekul RNA transfer mengangkut setiap asam amino spesifik ke protein yang baru dibentuk.

## RNA Ribosom

RNA jenis ketiga yang terdapat di dalam sel adalah RNA ribosom; yang mencakup kira-kira 60 persen dari *ribosom*. Sisa ribosom merupakan protein, yang mencakup kira-kira 75 persen jenis protein yang merupakan protein struktural dan enzim yang diperlukan pada pembentukan molekul-molekul protein.

Ribosom merupakan suatu struktur fisik dalam sitoplasma, tempat sintesis molekul protein yang sesungguhnya. Akan tetapi, RNA ribosom selalu bekerja bersama dengan dua jenis RNA lain: tRNA yang mengangkut asam amino ke ribosom untuk digabungkan ke dalam molekul protein yang sedang dibentuk, sedangkan mRNA menyediakan informasi yang dibutuhkan untuk mengurutkan asam amino dalam urutan yang benar, agar setiap jenis protein spesifik dapat terbentuk.

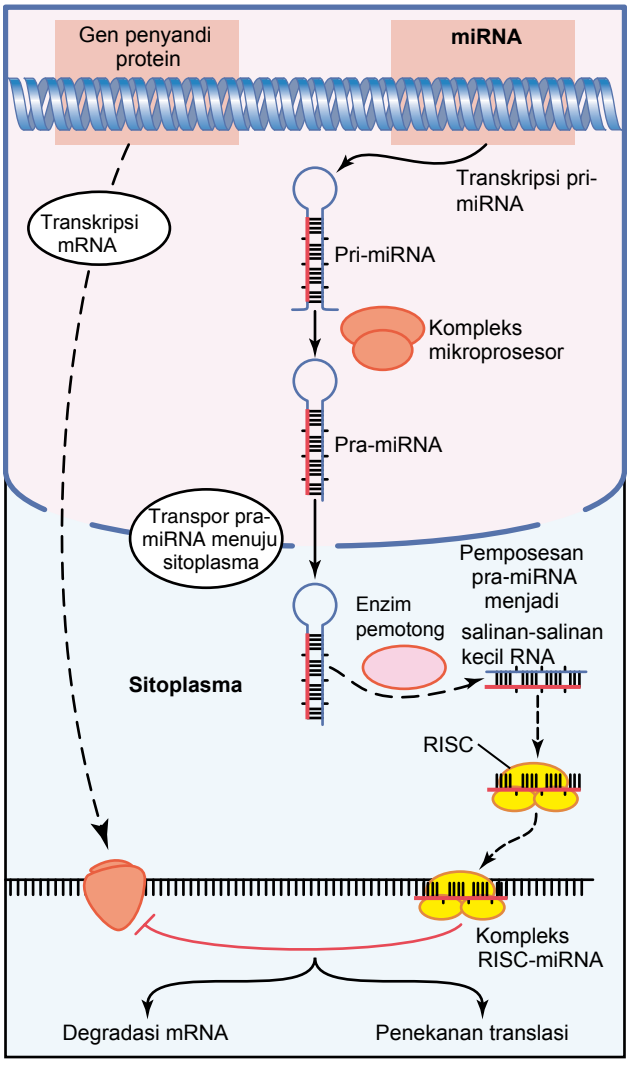
Jadi, ribosom bekerja sebagi pabrik produksi, tempat pembentukan molekul protein.

**Pembentukan Ribosom dalam Nukleolus.** Gen DNA untuk pembentukan RNA ribosom terletak dalam lima pasang kromosom dalam nukleus, dan setiap kromosom ini mengandung banyak duplikat dari gen-gen tersebut karena RNA ribosom dibutuhkan dalam jumlah besar untuk fungsi sel.

Sewaktu RNA ribosom dibentuk, RNA ribosom akan berkumpul di dalam *nukleolus*, suatu struktur khusus yang terletak berdekatan dengan kromosom. Bila sejumlah besar RNA ribosom sedang disintesis, seperti yang terjadi dalam sel yang menyintesis sejumlah besar protein, nukleolus yang hanya sedikit menyintesis protein, nukleolus bahkan mungkin tidak terlihat. RNA ribosom secara khusus diolah di dalam nukleolus, tempat RNA ribosom berikatan dengan "protein ribosom" untuk membentuk produk kondensasi granular yang merupakan subunit primordial ribosom. Subunit-subunit ini kemudian dilepaskan dari nukleolus dan diangkut melalui pori-pori besar selubung nukleolus ke hampir seluruh bagian sitoplasma. Setelah subunit masuk ke sitoplasma, subunit tersebut dirakit untuk membentuk ribosom fungsional yang matang. Oleh karena itu, protein dibentuk di dalam sitoplasma sel, dan bukan dalam nukleus sel, karena nukleus tidak mengandung ribosom yang matang.

## RNA Mikro

Jenis keempat RNA dalam sel adalah *miRNA*. miRNA adalah pecahan untai tunggal RNA yang pendek (21 hingga 23 nukleotida) yang mengatur ekspresi gen (Gambar 3-10). miRNA dikode dari DNA gen yang ditranskripsi, namun tidak ditranslasi menjadi protein dan karena tu sering disebut RNA *noncoding*. miRNA diproses oleh sel menjadi komplementer untuk mRNA dan bekerja menurunkan ekspresi gen. Pembentukan miRNA melibatkan pengolahan khusus RNA prekursor primer yang lebih




**Gambar 3-10** Pengaturan ekspresi gen oleh RNA mikro (miRNA). miRNA primer (pri-miRNA), salinan utama dari gen diproses dalam nukleus sel oleh kompleks mikroprosesor menjadi pra-miRNA. pra-miRNA kemudian diproses lebih lanjut dalam sitoplasma oleh enzim pemotong yang membantu merakit sebuah RNA-induced silencing complex (RISC) dan menghasilkan miRNA. miRNA mengatur ekspresi gen dengan berikatan dengan daerah komplementer RNA dan menekan translasi atau mendorong degradasi mRNA sebeEum dapat ditransEasi oleh ribosom.

panjang yang disebut pri-miRNA, yang merupakan salinan utama gen. pri-miRNa kemudian diproses dalam nukleus sel oleh kompleks mikroprosesor menjadi pra-miRNA, yang merupakan struktur batang lengkungan terdiri atas 70 nukleotida. pra-miRNA kemudian diproses lebih lanjut di sitoplasma oleh enzim pemotong spesifik yang membantu merakit sebuat RNA-induced silencing complex (RISC) dan menghasilkan miRNA.

RNA mikro (miRNA) mengatur ekspresi gen dengan berikatan dengan daerah komplementer RNA dan mendorong terjadinya penekanan translasi atau degradasi mRNA sebelum dapat ditranslasi oleh ribosom. miRNA diyakini memainkan peran penting dalam pengaturan normal fungsi sel, dan perubahan dalam fungsi miRNA telah dikaitkan dengan berbagai penyakit seperti kanker dan penyakit jantung.

Jenis RNA mikro lain adalah *small interfering* RNA (siRNa), juga disebut *silencing RNA* atau *short interfering* RNA. siRNA merupakan molekul RNA untai ganda yang pendek, 20 sampai 25 nukleotida, yang mengganggu ekspresi gen tertentu. siRNA umumnya mengacu pada miRNA sintesis dan dapat ditambahkan untuk menghilangkan ekspresi gen tertentu. siRNA dirancang untuk menghindari pemroresan nukleus oleh kompleks mikroprosesor, dan setelah siRNA memasuki sitoplasma siRNA mengaktifkan RISC silencing complex, memblok translasi mRNA. Oleh karena siRNA dapat disesuaikan untuk setiap urutan spesifik dalam gen, siRNA dapat digunakan untuk memblok translasi mRNA apapun dan dengan demikian memblok ekspresi gen yang urutan nukleotidanya diketahui. Beberapa peneliti telah mengusulkan bahwa siRNA dapat menjadi alat terapi yang berguna untuk menghilangkan gen yang berperan pada patofisiologi penyakit.

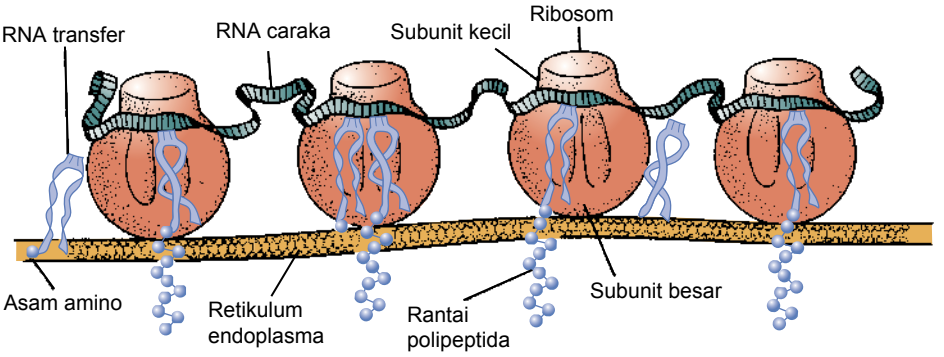
## Pembentukan Protein pada Ribosom-Proses "Translasi"

Sewaktu sebuah molekul RNA caraka berkontak dengan sebuah ribosom, RNA caraka berjalan di sepanjang ribosom, mulai dari ujung molekul RNA yang telah ditentukan sebelumnya, yang ditetapkan oleh urutan basa RNA yang sesuai, yang disebut sebagai kodon "pemulai rantai." Kemudian, seperti yang ditunjukkan oleh Gambar 3-9, ketika RNA caraka berjalan di sepanjang ribosom, sebuah molekul protein dibentuk sebuah proses yang disebut *translasi*. jadi, ribosom membaca kodon RNA caraka dengan cara yang lebih kurang sama seperti sebuah pita kaset yang "dibaca" sewaktu pita melewati kepala pemutar sebuah *tape recorder*. Kemudian, bila sebuah kodon "berhenti" (atau "pengakhir-rantai") masuk ke dalam ribosom, bagian akhir molekul protein disinyalkan dan molekul protein dilepaskan ke dalam sitoplasma.

**Poliribosom.** sebuah molekul RNA caraka tunggal dapat membentuk molekul protein dalam beberapa ribosom pada saat yang bersamaan karena bagian awal dari ujung untai RNA dapat masuk ke ribosom berikutnya setelah meninggalkan ribosom yang pertama, seperti yang ditunjukkan oleh bagian kiri bawah Gambar 3-9 dan Gambar 3-11. Molekul-molekul protein berada dalam tahap perkembangan yang berbeda di setiap ribosom. Akibatnya sering terbentuk kelompok-kelompok ribosom, 3 sampai 10 ribosom melekat pada satu RNA caraka pada waktu yang bersamaan. Kumpulan ini disebut *poliribosom*.

Sangat penting untuk diperhatikan bahwa sebuah RNA caraka dapat menyebabkan pembentukan molekul protein dalam ribosom apa pun; artinya tidak ada spesifisitas ribosom untuk tiap jenis protein. Ribosom secara fisik hanya merupakan suatu pabrik produksi, tempat reaksi kimia terjadi.

**Banyak Ribosom Melekat pada Retikulum Endoplasma.** Di bab 2, dibahas bahwa banyak ribosom melekat pada retikulum endoplasma. Keadaan ini terjadi karena bagian pangkal ujung-ujung dari banyak molekul protein yang sedang terbentuk memiliki rangkaian asam amino yang langsung melekat pada reseptor spesifik di retikulum endoplasma; hal ini akan menyebabkan molekul-molekul ini menembus dinding



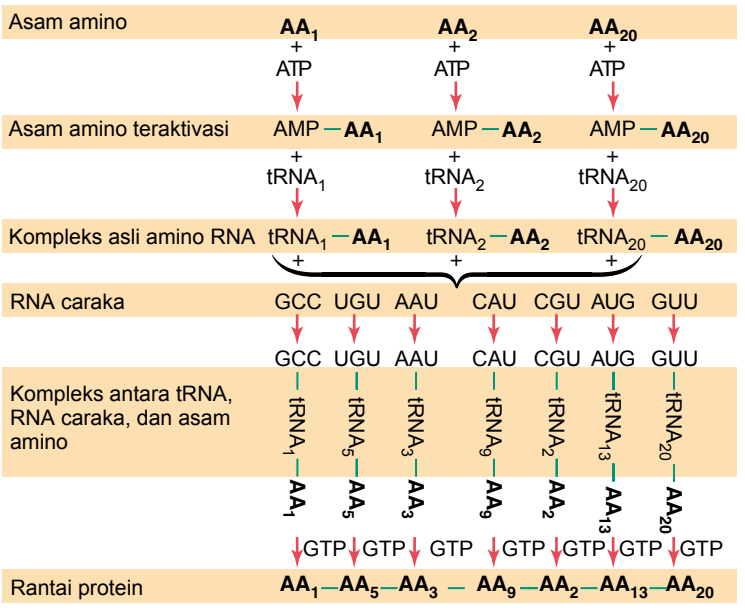

**Gambar 3-11** Struktur fisik dan hubungan fungsional ribosom dengan RNA caraka, RNA transfer, dan retikulum endoplasma pada pembentukan molekul protein. (Sumbangsih Dr. Don W. Fawcett, Montana.)

retikulum dan masuk ke dalam matriks retikulum endoplasma. Keadaan ini menyebabkan penampilan bergranula pada bagian retikulum tersebut tempat protein sedang dibentuk dan masuk ke dalam matriks retikulum.

Gambar 3-11 menunjukkan hubungan fungsional RNA caraka dengan ribosom dan cara ribosom melekat pada membran retikulum endoplasma. Perhatikan bahwa proses translasi terjadi pada beberapa ribosom dalam waktu yang sama sebagai respons terhadap rantai RNA caraka yang sama. Perhatikan juga bahwa rantai polipeptida (protein) yang baru terbentuk menembus membran retikulum endoplasma dan masuk ke dalam matriks endoplasma.

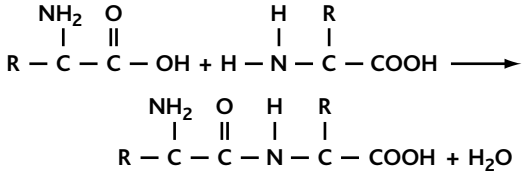
Namun, perlu juga diperhatikan bahwa kecuali di sel kelenjar tempat dibentuknya sejumlah besar vesikel sekretori yang mengandung protein, sebagian besar protein yang disintesis oleh ribosom dilepaskan langsung ke dalam sitosol dan bukan ke dalam retikulum endoplasma. Protein-protein ini adalah enzim dan protein struktural internal sel.

**Langkah-Langkah Reaksi Kimia pada Sintesis Protein.** Beberapa peristiwa kimiawi yang terjadi pada sintesis molekul protein ditunjukkan oleh Gambar 3-12. Gambar ini menunjukkan reaksi yang mewakili tiga asam amino yang berbeda, $AA_1$, $AA_2$, $AA_3$, dan $AA_{20}$. Tahapan reaksinya adalah sebagai berikut. (1) Setiap asam amino *diaktifkan* oleh suatu proses kimia yang menggabungkan ATP dengan asam amino untuk membentuk suatu *kompleks adenosin monofosfat dengan asam amino*, sehingga melepaskan dua ikatan fosfat berenergi tinggi pada proses tersebut. (2) Asam amino yang telah diaktifkan tersebut, yang memiliki kelebihan energi, kemudian *bergabung dengan RNA transfernya yang spesifik untuk membentuk suatu kompleks asam amino*-tRNA dan, pada waktu yang sama, melepaskan adenosin monofosfat, (3) RNA transfer yang membawa kompleks asam amino kemudian berkontak dengan molekul RNA caraka di dalam ribosom tempat antikodon RNA transfer melekat sementara pada kodon spesifiknya di RNA caraka dan dengan demikian merangkai asam amino dengan urutan yang tepat untuk membentuk satu molekul protein. Kemudian, di bawah pengaruh ensim peptidil transferase (salah satu protein dalam ribosom), ikatan peptida terbentuk antara asam-asam amino yang berurutan, sehingga secara bertahap makin menambah panjang rantai protein. Peristiwa kimia ini membutuhkan energi dari dua ikatan fosfat berenergi tinggi tambahan, sehingga secara total empat ikatan berenergi tinggi digunakan untuk setiap asam amino yang ditambahkan ke rantai protein. Jadi, sintesis protein merupakan salah satu proses yang paling membutuhkan energi di dalam sel.




**Gambar 3-12** Peristiwa kimia pada pembentukan sebuah molekul protein.

**Pembentukan Ikatan Peptida**. Asam-asam amino yang berurutan dalam rantai protein akan bergabung satu sama lain menurut reaksi yang khas:



Pada reaksi kimia ini, satu radikal hidroksil ($OH^-$) dilepas dari gugus COOH asam amino pertama dan satu hidrogen ($H^+$) dari gugus $NH_2$ asam amino yang lain dilepas. Keduanya bergabung membentuk air, dan kedua tempat yang ditinggalkan pada kedua asam amino tersebut berikatan satu sama lain, sehingga menghasilkan sebuah molekul tunggal. Proses ini disebut pembentukan ikatan peptida. Setiap kali asam amino tambahan ditambahkan, sebuah ikatan peptida tambahan akan terbentuk.

## Sintesis Zat-Zat Lain dalam Sel

Beribu-ribu enzim protein yang dibentuk melaui cara yang baru dijelaskan, pada dasarnya mengatur semua reaksi kimia lain yang terjadi dalam sel. enzim-enzim ini meningkatkan sintesis lipid, glikogen, purin, pirimidin, dan beratus-ratus zat lain. Kita mendiskusikan banyak proses sintesis ini dalam kaitannya dengan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein di Bab 67 sampai 69. Melalui semua zat ini, banyak fungsi sel dapat berlangsung.

## Pengaturan Fungsi Gen dan Aktivitas Biokimiawi dalam Sel

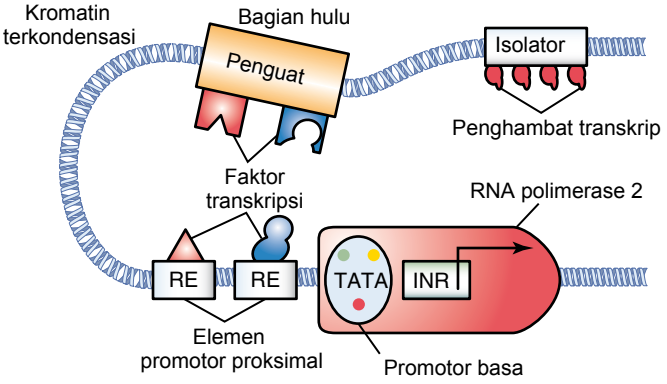
Dari pembahasan kita sejauh ini, sudah jelas bahwa gen mengendalikan fungsi fisik dan kimiawi sel. Akan tetapi tingkat aktivitas gen tersebut juga harus diatur; bila tidak, beberapa bagian sel dapat tumbuh berlebihan atau beberapa reaksi kimia dapat bekerja berlebihan sampai membunuh sel itu sendiri. Tiap sel memiliki mekanisme pengaturan umpan balik internal yang kuat, yang mempertahankan berbagai operasi fungsional sel tetap sejalan satu sama lain. Untuk setiap gen (sekitar 30.000 gen secara keseluruhan), terdapat paling sedikit sebuah mekanisme umpan balik.

Pada dasarnya ada dua cara pengendalian aktivitas biokimiawi di dalam sel: (1) *Pengaturan genetik*, yang dengan sendirinya mengendalikan tingkat aktivitas dan pembentukan produk gen, dan (2) *Pengaturan enzim*, yang mengendalikan tingkat aktivitas enzim yang sudah terbentuk di dalam sel.

### Pengaturan Genetik

Pengaturan genetik, atau pengaturan *ekspresi gen,* meliputi seluruh proses, dari transkripsi kode genetik dalam inti sel hingga pembentukan protein dalam sitoplasma. Pengaturan ekspresi gen memberikan semua organisme hidup kemampuan untuk berespons terhadap berbagai perubahan di lingkungannya. Pada hewan dengan berbagai jenis sel, jaringan, dan organ, pengaturan diferensiasi ekspresi gen juga memungkinkan banyak jenis sel yang berbeda dalam tubuh untuk melakukan fungsi khususnya. Meskipun miosit jantung mengandung kode genetik yang sama dengan sel epitel tubulus ginjal, banyak gen yang diekspresikan dalam sel jantung yang tidak diekspresikan dalam sel tubulus ginjal. Ukuran utama dari "ekspresi" gen adalah apakah (dan berapa banyak) produk gen (protein) yang dihasilkan karena protein melaksanakan fungsi sel yang ditentukan oleh gen. Pengaturan ekspresi gen dapat terjadi pada setiap titik di jalur transkripsi, pemrosesan RNA, dan translasi.

**Promotor Mengendalikan Ekspresi Gen.** Sintesis protein sel adalah sebuah proses kompleks yang dimulai dengan transkripsi DNA menjadi RNA. Transkripsi DNA dikendalikan oleh unsur-unsur pengaturan yang ditemukan dalam promotor sebuah gen (Gambar 3-13). Pada eukariota, yang mencakup semua mamalia, promotor basal terdiri atas urutan tujuh basa (TATAAAA) yang disebut kotak TATA, tempat berikatan untuk *protein TATA-ikatan (TATA-binding protein)* (TBP) dan beberapa *faktor transkripsi* penting lain yang secara kolektif disebut sebagai *faktor transkripsi kompleks IID*. Selain *faktor transkripsi kompleks IID*, pada area ini faktor transkripsi IIB berikatan dengan kedua untai DNA dan RNA polimerase 2 untuk membantu transkripsi DNA menjadi RNA. Promotor basal ini ditemukan dalam semua gen penyandi protein dan polimerase harus berikatan dengan promotor basal sebelum dapat memulai perjalanan di sepanjang untai DNA untuk menyintesis RNA. *Promotor hulu* terletak lebih jauh sebelum tempat dimulainya transkripsi dan berisi beberapa tempat ikatan untuk faktor transkripsi positif atau negatif yang dapat memengaruhi transkripsi melalui interaksi dengan protein yang terikat pada promotor basal. Struktur dan tempat iktan faktor transkripsi di *promotor hulu* bervariasi pada setiap gen sehingga menghasilkan pola ekspresi gen yang berbeda dalam jaringan yang berbeda.




**Gambar 3-13** Transkripsi gen dalam sel eukariotik. Sebuah susunan kompleks dari beberapa bagian penguat berkumpul dengan diselingi oleh insulator, yang dapat terletak baik sebelum maupun setelah promotor basal yang mengandung kotak TATA (TATA), unsur promotor proksimal (elemen respons, RE), dan urutan inisiator (INR).

Transkripsi gen pada eukariota juga dipengaruhi oleh *penguat,* yang merupakan area DNA yang dapat berikatan dengan faktor transkripsi. Penguat dapat terletak pada jarak yang sangat jauh dari gen yang dipengaruhi atau bahkan pada kromosom yang berbeda. Penguat juga dapat ditemukan baik sebelum maupun setelah gen yang diatur. Meskipun penguat dapat terletak pada jarak yang sangat jauh dari gen sasarannya, penguat dapat terletak relatif dekat dari gen sasarannya ketika DNA dalam keadaan bergelung dalam nukleus. Diperkirakan terdapat 110.000 urutan gen penguat dalam genom manusia.

Dalam susunan kromosom, adalah penting untuk memisahkan gen aktif yang sedang ditranskripsi dari gen yang ditekan. Hal ini dapat menjadi sulit karena beberapa gen mungkin terletak berdekatan pada kromosom. Hal ini dicapai dengan *insulator* kromosom. Insulator ini merupakan urutan gen yang menghasilkan penghalang sehingga gen tertentu diisolasi terhadap pengaruh transkripsi gen sekitarnya. Insulator dapat sangat bervariasi dalam urutan DNA nya dan dalam protein yang berikatan dengan mereka. Salah satu cara kegiatan insulator dapat diubah adalah dengan *metilasi* DNA. Ini adalah contoh mamalia. Alel ibu memiliki insulator antara penguat dan promotor dari gen yang memungkinkan terjadinya pengikatan penekan transkripsi . Namun, urutan DNA ayah termetilasi sehingga penekan transkripsi tidak dapat berikatan dengan isolator dan gen IGF-2 diekspresikan dari salinan gen ayah.

**Mekanisme lain untuk Pengendalian Transkripsi oleh Promotor**. Variasi mekanisme dasar untuk mengendalikan promotor telah ditemukan dengan cepat pada dua dekade terakhir ini. Tanpa menjadi terlalu detail, mari kita lihat beberapa di antaranya.

1. Sebuah promotor sering dikendalikan oleh faktor transkripsi yang terletak di tempat lain dalam genom. Artinya, gen pengatur menyebabkan pembentukan sebuah protein pengatur yang selanjutnya bertindak sebagai pengaktif atau penekan transkripsi.
2. Kadang, banyak promotor yang berbeda dikendalikan pada waktu yang sama oleh protein pengatur yang sama. Pada beberapa keadaan, protein pengatur yang sama berfungsi sebagai pengaktif untuk satu promotor dan sebagai penghambat untuk promotor yang lain.
3. Beberapa protein tidak dikendalikan pada titik awal transkripsi di untai DNA tetapi lebih jauh di sepanjang untai. Kadang pengendalian bahkan tidak terjadi pada untai DNA itu snediri tetapi saat pemrosesan molekul RNA di dalam nukleus sebelum dilepaskan ke dalam sitoplasma; lebih jarang lagi, pengendalian mungkin terjadi pada tahap pembentukan protein di dalam sitoplasma selama translasi RNA oleh ribosom.
4. Pada sel-sel yang berinti, DNA initi dikemas dalam unit struktural yang spesifik, *kromosom*. Dalam setiap kromosom, DNA dililit di sekitar protein kecil yang disebut *histon*, yang selanjutnya diikat dengan kuat bersama-sama menjadi padat oleh protein lain. Selama DNA berada dalam keadaan padat, DNA tidak dapat bekerja untuk membentuk RNA. Akan tetapi, berbagai mekanisme pengendalian mulai ditemukan, yang dapat menyebabkan beberapa area kromosom mengalami penguraian pada suatu waktu sehingga transkripsi RNA sebagian dapat berlangsung. Meskipun demikian, "faktor transkripsi" spesifik akan mengendalikan kecepatan transkripsi melalui promotor dalam kromosom. Jadi, terdapat pengendalian pada tingkat yang lebih tinggi yang digunakan untuk menghasilkan fungsi sel yang sesuai. Selain itu, sinyal-sinyal dari luar sel, seperti beberapa hormon tubuh, dapat mengaktifkan area kromosom spesifik dan faktor transkripsi spesifik, sehingga dapat mengendalikan mesin kimiawi untuk fungsi sel.

Oleh karena terdapat lebih dari 30.000 gen yang berbeda di dalam setiap sel manusia, maka tidak mengherankan bila ditemukan sejumlah besar cara pengaturan aktivitas genetik. Sistem pengaturan gen sangat penting untuk mengendalikan konsentrasi asam amino intrasel, turunan asam amino, dan substrat antara serta produk metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein.

## Pengendalian Fungsi Intraselular melalui Pengaturan Enzim

Selain pengendalian fungsi sel oleh pengaturan gentik, beberapa aktivitas sel dikendalikan oleh penghambat atau pengaktif intraselular yang bekerja secara langsung pada enzim intraselular spesifik. Jadi, pengaturan enzim mewakili kategori kedua dari mekanisme yang mengatur fungsi biokimia sel.

**Penghambatan Enzim.** Sebagian zat kimia yang dibentuk di dalam sel mempunyai efek umpan balik langsung dalam menghambat sistem enzim spesifik yang menyintesis zat kimia tersebut. Produk-produk sintesis tersebut hampir selalu bekerja pada enzim yang terletak pada urutan pertama dari suatu rangkaian, dan bukan pada enzim yang berikutnya, biasanya selalu berikatan secara langsung dengan enzim tersebut, dan menyebabkan perubahan bentuk alosterik yang akan menginaktifkan enzim tersebut. Seseorang dengan mudah dapat memahami manfaat proses penginaktifkan enzim pertama tersebut : penginaktifkan tersebut akan mencegah penumpukan pembentukan produk-produk antara yang tidak berguna.

Proses penghambatan enzim merupakan sebuah contoh lain dari pengaturan umpan balik negatif, proses ini bertanggung jawab mengatur konsentrasi intraselular berbagai asam amino, purin, pirimidn, vitamin-vitamin dan zat-zat lainnya.

**Pengaktifkan Enzim.** Enzim-enzim yang normalnya tidak aktif sering dapat diaktifkan bila dibutuhkan. Sebuah contoh dari hal tersebut terjadi saat sebagian besar ATP telah berkurang di dalam sel. Pada keadaan ini, adenosin monofosfat siklik (cAMP) dalam jumlah bermakna mulai dibentuk sebagai hasil pemecahan ATP; adanya cAMP ini selanjutnya dengan cepat mengaktifkan enzim pemecah glikogen fosforilase, membebaskan molekul glukosa yang dengan cepat dimetabolisme dan energinya digunakan untuk mengisi kembali cadangan ATP. Jadi, cAMP bekerja sebagai pengaktif enzim untuk enzim fosforilase dan oleh karenanya, membantu mengendalikan konsentrasi ATP intraselular.

Sebuah contoh menarik lain mengenai penghambatan enzim dan pengaktifkan enzim terjadi pada pembentukan purin dan pirimidin. Zat-zat ini diperlukan sel dalam jumlah yang kurang lebih sama untuk pembentukan DNA dan RNA. Bila purin dibentuk, purin *menghambat* enzim yang dibutuhkan untuk pembentukan purin tambahan. Akan tetapi, purin tersebut *mengaktifkan* enzim-enzim untuk pembentukan pirimidin. Sebaliknya, pirimidin menghambat enzimnya sendiri tetapi mengaktifkan enzim purin. Dengan cara ini, terdapat suatu proses berkelanjutan yang saling menunjang antara sistem pembentukan untuk kedua zat ini, dan menghasilkan jumlah kedua zat yang hampir sama di dalam sel sepanjang waktu.

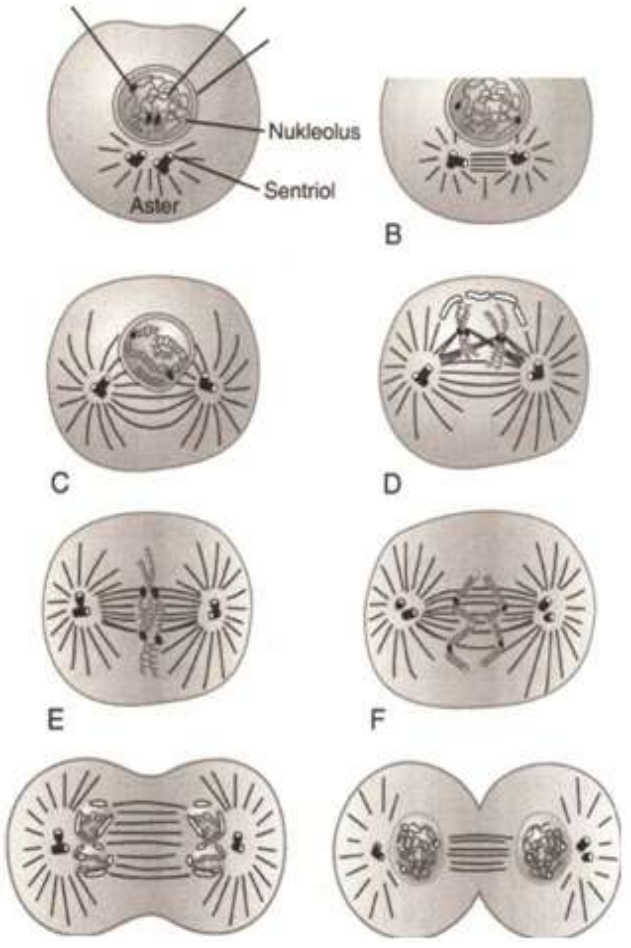
**Ringkasan.** Ringkasannya, ada dua metode utama bagi sel untuk mengendalikan proporsi dan jumlah yang tepat dari berbagai unsur sel yang berbeda: (1) mekanisme pengaturan genetik dan (2) mekanisme pengaturan enzim. Gen dapat diaktifkan atau dihambat dan sistem enzim juga dapat diaktifkan ataupun dihambat. Mekanisme pengaturan ini paling sering berfungsi sebagai sistem pengendalian umpan balik yang secara terus-menerus mengawasi komposisi biokimiawi sel dan membuat perbaikan yang diperlukan. Tetapi kadang kala, zat yang bukan berasal dari sel (terutama beberapa hormon yang dibahas dalam buku ini) juga mengendalikan reaksi biokimia intraselular dengan mengaktifkan atau menghambat satu atau lebih sistem pengaturan intraselular.

## Sistem Genetik DNA juga Mengendalikan Reproduksi Sel

Reproduksi sel merupakan suatu contoh lain dari peran yang dimainkan oleh sistem genetik DNA di seluruh proses kehidupan. Gen dan mekanisme pengaturannya menentukan karakteristik pertumbuhan sel, dan juga waktu atau apakah sel akan membelah diri untuk membentuk sel-sel baru. Dengan cara ini semua sistem genetik yang penting dapat mengendalikan setiap tahap perkembangan manusia, mulai dari sel tunggal ovum yang sudah dibuahi sampai keseluruhan tubuh yang berfungsi. Jadi, bila ada tema dasar kehidupan, maka tema dasar itu adalah sistem DNA genetik.

**Siklus Kehidupan Sel.** Siklus kehidupan sel adalah periode dari reproduksi sel sampai reproduksi sel berikutnya. Bila sel mamalia *tidak dihambat dan diproduksi secepat kemampuannya*, siklus kehidupan ini dapat berlangsung sampai sesingkat 10 sampai 30 jam. Siklus kehidupan sel ini dihentikan oleh serangkaian kejadian fisik yang khas, yang disebut *mitosis*, yang menyebabkan pembagian sel menjadi dua sel anak baru. Peristiwa mitosis ini diperlihatkan oleh Gambar 3-14 dan akan dijelaskan kemudian. Akan tetapi, tahap mitosis yang sesungguhnya, berlangsung hanya sekitar 30 menit, sehingga lebih dari 95 persen siklus kehidupan sel yang bahkan bereproduksi dengan cepat pun diwakili oleh interval di antara mitosis, yang disebut *interfase*.

Kecuali pada keadaan khusus reproduksi sel yang cepat, faktor-faktor penghambat hampir selalu memperlambat atau menghentikan siklus hisup sel yang tidak terhambat. Oleh karena itu, berbagai sel tubuh yang berbeda sebenarnya memiliki periode




**Gambar 3-14** Tahap-tahap reproduksi sel A, B, dan C, Profase; D, Prometafase; E, Metafase; F, Anafase; G dan H, Telofase. (Dari Margaret C. Gladbach, milik Mary E. dan Dan Todd, Kansas.)

siklus hidup yang bervariasi dari hanya sekitar 10 jam untuk sel-sel sumsum tulang yang sangat terangsang, sampai seluruh masa hidup tubuh manusia untuk sel saraf.

### Reproduksi Sel Dimulai dengan Replikasi DNA

Seperti halnya hampir semua peristiwa penting lain dalam sel, reproduksi berawal dalam inti itu sendiri. Tahap pertama adalah *replikasi (duplikasi) semua DNA di dalam kromosom*. Hanya setelah tahap ini dilalui mitosis dapat berlangsung.

DNA mulai berduplikasi 5 sampai 10 jam sebelum mitosis, dan proses ini diselesaikan dalam waktu 4 sampai 8 jam. Hasil akhir dari proses ini adalah dua *salinan* yang persis sama dari semua DNA. Salinan ini selanjutnya menjadi DNA dalam kedua sel anak yang akan terbentuk sewaktu mitosis. Setelah replikasi DNA, terdapat periode 1 sampai 2 jam sebelum mitosis dimulai secara tiba-tiba. Bahkan selama periode ini, perubahan-perubahan awal yang kan menyebabkan proses mitosis sudah mulai berlangsung.

**Peristiwa Kimiawi dan Fisis pada Replikasi DNA.** DNA direplikasi dengan cara hampir sama dengan transkripsi RNA sebagai respons terhadap DNA, kecuali untuk beberapa perbedaan penting:

1. Kedua untai DNA di setiap kromosom direplikasi, tidak hanya satu untaian saja.

2. Kedua untai heliks DNA seluruhnya direplikasi dari ujung ke ujung dan bukan hanya beberapa bagaian dari untaian, seperti yang terjadi pada transkripsi RNA.
3. Enzim utama untuk replikasi DNA adalah sebuah kompleks dari berbagai enzim yang disebut *DNA polimerase*, yang sebanding dengan RNA polimerase. DNA polimerase melekat dan bergerak sepanjang untaian cetakan DNA, sementara enzim lain, *DNA ligase*, menyebabkan pengikatan nukleotida DNA berikutnya satu sama lain, dengan menggunakan ikatan fisfat berenergi tinggi untuk memperkuat perlekatan tersebut.
4. Pembentukan setiap untai DNA baru terjadi secara bersamaan dalam beratus-ratus segmen di sepanjang setiap dua untai heliks sampai seluruh untaian direplikasi. Kemudian, bagian akhir subunit tersebut digabung bersama-sama oleh enzim DNA ligase.
5. Setiap untai DNA yang baru dibentuk tetap dilekatkan oleh ikatan hidrogen longgar dengan untai DNA asli yang telah digunakan sebagai cekatan. Dengan demikian, kedua untai heliks DNA terikat bersama.
6. Karena heliks DNA di setiap kromosom berukuran sekitar 6 cm panjangnya dan memiliki berjuta-juta putaran heliks, kedua spiral DNA yang baru dibentuk tidak mungkin terurai satu sama lain bila tidak menggunkan mekanisme khusus. Penguraian ini dapat dicapai oleh enzim yang secara periodik memotong setiap heliks di sepanjang keseluruhannya, memutar setiap segmen sehingga cukup untuk menyebabkan pemisahan, dan kemudian menyambung kembali heliks tersebut. Jadi, kedua heliks yang baru dibentuk menjadi terurai.

**Perbaikan DNA, "Koreksi-Cetakan Percobaan" DNA, dan "Mutasi".** Selama periode sekitar 1 jam di antara replikasi DNA dan dimulainya mitosis, terdapat suatu masa terjadinya perbaikan aktif, dan "koreksi cetakan percobaan" pada untaian DNA. Artinya, bila ada nukleotida DNA yang dipasangkan secara tidak tepat dengan nukleotida yang terdapat pada untaian asli, suatu enzim khusus akan memotong daerah yang cacat tersebut, dan menggantikannya dengan nukleotida komplementer yang tepat. Proses ini dilakukan oleh DNA polimerase dan DNA ligase yang sama yang dipakai pada proses replikasi. Proses perbaikan ini disebut sebagai *koreksi cetakan percobaan DNA*.

Oleh karena perbaikan dan koreksi cetak ini, proses transkripsi jarang sekali melakukan kesalahan. Tetapi bila terjadi kesalahan, hal ini disebut sebagai *mutasi*. Mutasi menyebabkan pembentukan beberapa protein abnormal di dalam sel dan bukan pembentukan protein yang dibutuhkan, yang sering kali menyebabkan fungsi sel yang abnormal, dan bahkan kadang kala menyebabkan kematian sel. Namun, karena ada 30.000 atau lebih gen di dalam genom manusia dan bahwa periode dari satu generasi manusia ke generasi lain kira-kira 30 tahun, seseorang akan mendapatkan mutasi sebanyak 10 kali atau lebih dalam pewarisan genom tersebut dari orang tua ke anak. Akan tetapi, karena masih ada perlindungan lebih lanjut, setiap genom manusia diwakili oleh dua set kromosom yang terpisah dengan gen yang hampir identik. Oleh karena itu, satu gen fungsional dari setiap pasang kromosom hampir selalu tersedia untuk anak, walaupun ada mutasi.

## Kromosom dan Replikasinya

Heliks DNA dalam nukleus dikemas dalam kromoso. Sel manusia mengandung 46 kromosom yang terdiri atas 23 pasang. Kebanyakan gen dalam kedua kromosom dari setiap pasang tersebut identik atau hampir identik satu sama lainnya, sehingga biasanya dianggap bahwa gen yang berbeda juga terdapat dalam pasangan, walaupun kadang-kadang pernyataan ini tidak tepat.

Selain DNA dalam kromosom terdapat sejumlah besar protein, yang terutama tersusun atas banyak molekul kecil bermuatan positif yang disebut histon. Histon ini tersusun menjadi inti kecil yang menyerupai kumparan. Segmen kecil setiap heliks DNA dililit secara berurutan mengelilingi inti satu persatu.

Inti histon memainkan sebuah peran penting dalam pengaturan aktivitas DNA karena selama DNA dikemas dengan erat, DNA tidak dapat berfungsi sebagai cetakan untuk pembentukan RNA atau replikasi DNA yang baru. Lebih lanjut, beberapa protein pengatur dapat *merenggangkan* pengemasan histon terhadap DNA dan memungkinkan segmen-segmen kecil membentuk RNA pada satu waktu.

Beberapa protein nonhiston juga merupakan komponen utama kromosom, yang berfungsi baik sebagai protein struktural kromosom dan, dalam hubungannya dengan mesin pengatur genetik, sebagai pengaktif, penghambat dan enzim.

Sebuah proses replikasi kromosom terjadi selama beberapa menit berikutnya setelah replikasi untai heliks DNA selsai; heliks DNA yang baru mengumpulkan molekul-molekul protein baru yang dibutuhkan. Kedua kromosom yang baru terbentuk tetap melekat satu sama lain (sampai waktu mitosis) pada tempat yang disebut *sentromer*, yang terletak di dekat pusatnya. Kromosom yang sudah mengalami duplikasi walau masih melekat ini disebut *kromatid*.

## Mitosis Sel

Proses pemisahan sel menjadi dua sel baru disebut sebagai *mitosis*. Begitu kromosom telah bereplikasi membentuk dua kromatid, di banyak sel, mitosis akan terjadi secara otomatis dalam waktu 1 sampai 2 jam.

**Aparatus Mitosis: Fungsi Sentriol.** Salah satu peristiwa awal dari proses mitosis yang terjadi pada sitoplasma, terjadi selama bagian akhir dari interfase, di dalam atau di sekeliling struktur-struktur kecil yang disebut sebagai *sentriol*. Seperti yang diperlihatkan oleh Gambar 3-14, dua pasang sentriol terletak berdekatan satu sama lain dekat salah satu kutub nukleus. Sentriol ini, seperti DNA dan kromosom, juga direplikasi selama interfase, biasanya segera sebelum replikasi DNA. Setiap sentriol adalah suatu badan silindris kecil, dengan panjang sekitar 0,4 μm dan berdiameter sekitar 0,15 μm, yang terutama terdiri dari atas sembilan struktur tubulus paralel, dan tersusun membentuk suatu silinder. Kedua sentriol dari setiap pasang kromosom terletak tegak lurus satu sama lain. Setiap padang sentriol, bersama dengan *materi perisentriol* yang melekat, disebut sebagai *sentrosom*.

Segera sebelum mitosis berlangsung, kedua pasang sentriol mulai bergerak menjauhi satu sama lain. Hal ini disebabkan oleh polimerasi protein mikrotubulus yang tumbuh di antara kedua pasangan sentriol dan mendorong kedua sentriol tersebut menjauhi

satu sama lain. Pada waktu yang sama, mikrotubulus lain tumbuh secara radial menjauhi setiap pasang sentriol, membentuk suatu bintang berduri, disebut *aster*, di setiap ujung sel. Beberapa duri ster menembus nukleus dan memisahkan kedua set kromatid selama mitosis. Kompleks mikrotubulus yang memanjang di antara kedua pasang sentriol disebut *gelendong*, dan seluruh perangkat mikrotubulus ditambah dua pasang sentriol disebut *badan mitosis*.

**Profase.** Tahap pertama mitoris, yang disebut profase, diperlihatkan oleh Gambar 3-14A, B, dan C. Sewaktu gelendong sedang dibentuk, kromosom dalam nukleus (yang dalam fase interfase terdiri atas untaian kumparan longgar) dipadatkan menjadi bentuk kromosom yang lebih mantap.

**Prometafase.** Selama fase ini (lihat Gambar 3-14D), duri-duri mikrotubulus dari aster yang sedang tumbuh memecah selubung inti. Pada waktu yang sama, beberapa mikrotubulus dari aster melekat pada kromatid di sentromer, tempat kromatid yang berpasangan masih berikatan satu sama lain; tubulus kemudian menarik satu kromatid dari setiap pasang kromatid menuju satu kutub sel dan psangannya menuju kutub yang berlawanan.

**Metafase.** Selama metafase (lihat Gambar 3-14E), kedua aster dari aparatus mitosis akan didorong lebih jauh lagi. Keadaan ini diyakini terjadi karena duri-duri mikrotubulus dari kedua aster, di tempat duri-duri tersebut saling terkait satu sama lain untuk membentuk gelendong mitosis, sebenarnya saling mendorong menjauhi satu sama lain. Ada alasan untuk mempercayai bahwa molekul-molekul kecil protein kontraktil yang disebut "*penggerak molekuler*", yang mungkin tersusun atas protein otot aktin, memanjang di antara dua duri yang berurutan dan, dengan menggunakan kerja bertahap seperti di otot, secara aktif menggeser duri ke arah yang berlawanan satu sama lain. Secara bersamaan, kromatid ditarik dengan kuat oleh mikrotubulus ke bagian pusat sel, berbaris untuk membentuk *lempeng ekuatorial* gelendong mitosis.

**Anafase.** Pada fase ini (lihat Gambar 3-14F), kedua kromatid dari setiap kromosom ditarik terpisah pada sentromer. Semua 46 pasang kromatid dipisahkan, membentuk dua set *46 kromosom anak* yang terpisah. Salah satu set ini ditarik menuju satu aster mitotik dan set lain menuju aster yang lain sewaktu kedua kutub sel yang membelah didorong menjauh.

**Telofase.** Pada telofase (lihat Gambar 3-14G dan H), kedua set kromosom anak ditarik menjauh sepenuhnya. Kemudian aparatus mitosis menghilang, dan sebuah membran nukleus yang baru terbentuk di sekitar setiap set kromosom. Membran ini dibentuk dari bagian retikulum endoplasma yang sudah terdapat di dalam sitoplasma. Segera setelah itu, sel akan terjepit pada bagain pertengahan di antara kedua nukleus. Proses ini disebabkan oleh terbentuknya cincin kontraktil mikrofilamen yang tersusun atas *aktin* dan mungkin *miosin* (dua protein kontraktil otot) pada persimpangan sel yang baru terbentuk, yang menjepit nukleus dan memisahkannya satu sama lain.

### Pengendalian Pertumbuhan Sel dan Reproduksi Sel

Kita mengetahui bahwa sel-sel tertentu tumbuh dan bereproduksi setiap waktu, seperti sel-sel pembentuk darah pada sumsum tulag, lapisan germinativum kulit, dan epitel usus. Akan tetapi, banyak sel lain, seperti sel otot polos, tidak bereproduksi selama bertahun-tahun. Beberapa sel, seperti neuron dan sebagian besar sel otot lurik, tidak bereproduksi sepanjang kehidupan seseorang, kecuali pada awal kehidupan fetus.

Di beberapa jaringan, ketidakcukupan beberapa jenis sel menyebabkan sel-sel ini tumbuh dan bereproduksi dengan cepat sampai jumlah sel yang sesuai tersedia kembali. Sebagai contoh, pada beberapa hewan muda, tujuhperdelapan hati dapat diangkat melalui pembedahan dan seperdelapan sel yang tersisa akan tumbuh dan membelah sampai massa hati kembali mendekati normal. Hal yang sama terjadi pada banyak sel kelenjar, dan sebagian besar sel sumsum tulang, jaringan subkutan, epitel intestinal, dan hampir jaringan lain mana pun kecuali sel yang berdiferensiasi tinggi, seperti sel saraf dan sel otot.

Kita hanya mengetahui sedikit mengenai mekanisme yang mempertahankan jumlah berbagai jenis sel yang berbeda dalam tubuh dengan tepat. Akan tetapi, penelitian telah menunjukkan setidaknya tiga cara mengendalikan pertumbuhan. Pertama, pertumbuhan sering dikendalikan oleh *faktor-faktor pertumbuhan* yang berasal dari bagian tubuh yang lain. Beberapa faktor pertumbuhan ini bersirkulasi dalam darah, tetapi yang lain berasal dari jaringan yang berdekatan. Sebagai contoh, sel epitel dari beberapa kelenjar, seperti pankreas, gagal tumbuh tanpa faktor pertumbuhan dari jaringan ikat yang terletak di bawah kelenjar. Kedua, sebagian besar sel berhenti tumbuh bila sel tersebut kehabisan ruang untuk tumbuh. Keadaan ini terjadi saat sel tumbuh dalam kultur jaringan; sel tumbuh sampai sel berkontak dengan benda padat, dan kemudian pertumbuhan terhenti. Ketiga, sel yang tumbuh dalam kultur jaringan sering berhenti tumbuh bila sejumlah kecil sekresi sel itu sendiri terkumpul dalam medium kultur. Keadaan ini juga dapat menjadi suatu cara untuk mengatur pertumbuhan melalui umpan balik negatif.

**Pengaturan Ukuran Sel.** Ukuran sel ditentukan hampir seluruhnya oleh jumlah DNA yang berfungsi di dalam nukleus. Bila replikasi DNA tidak terjadi, sel tumbuh sampai ukuran tertentu dan selanjutnya bertahan pada ukuran tersebut. sebaliknya, dengan menggunakan zar kimia *kolkisin*, pencegahan pembentukan gelendong mitosis dapat dimungkinkan dan oleh karena itu, dapat mencegah mitosis walaupun replikasi DNA berlanjut terus. Pada kejadian ini, nukleus mengandung jumlah DNA yang jauh lebih besar dari jumlah normal, dan secara proporsional, sel tumbuh lebih besar. Diduga bahwa keadaan ini semata-mata terjadi akibat peningkatan produksi RNA dan protein sel, yang selanjutnya akan menyebabkan sel tumbuh lebih besar.

## Diferensiasi Sel

Sifat khusus pertumbuhan sel dan pembelahan sel adalah diferensiasi sel, yang mengacu pada perubahan sifat fisik dan

fungsi sel seiring dengan prolifersi sel dalam embrio untuk membentuk struktur dan organ tubuh yang berbeda-beda.Penjelasan dari suatu percobaan yang menarik berikut akan membantu menjelaskan proses tersebut.

Ketika inti dari sebuah sel mukosa usus kodok diimplantasi melalui pembedahan ke dalam ovum kodok dengan inti ovum asli yang te;lah diangkat, hasilnya adalah pembentukan kodok yang normal. Hal ini menunjukkan bahwa bahkan sel mukosa usus, yang merupakan sel yang berdiferensiasi baik, membawa semua informasi genetik yang dibutuhkan untuk perkembangan semua struktur yang dibutuhkan dalam tubuh kodok.

Oleh karena itu, sudah jelas bahwa diferensiasi tidak dihasilkan dari hilangnya gen tetapi dari penekanan secara selektif gen promotor yang berbeda. Kenyataannya, dengan mikroskop elektron, dapat diduga bahwa beberapa segmen untai heliks DNA yang bergelung di sekitar inti biston menjadi begitu padat sehingga untaian heliks DNA tidak akan terurai lagi untuk membentuk molekul RNA. Satu penjelasan untuk hal ini adalah sebagai berikut. Diduga bahwa genom sel berawal pada tahap diferensiasi sel tertentu untuk menghasilkan suatu protein pengatur yang akan selamanya menekan sekelompok gen. Oleh karena itu, gen yang ditekan tidak akan berfungsi lagi. Tanpa memperhatikan mekanismenya, sel manusia yang matang menghasilkan maksimal 8.000 sampai 10.000 protein, dan bukan 30.000 protein atau lebih bila seluruh gen aktif.

Penelitian embriologis menunjukkan bahwa sel-sel tertentu dalam embrio mengatur diferensiasi sel yang berdekatan. Sebagai contoh, *korda-mesoderm primordial disebut sebagai pengatur primer* embrio karena korda tersebut membentuk suatu fokus tempat sisa embrio lain di sekelilingnya berkembang. Korda-mesoderm primordial ini akan berdiferensiasi menjadi *aksis mesoderm* berisi *somit* yang tersusun secara segmental, dan, sebagai hasil dari *induksi* dari jaringan sekitarnya, menyebabkan terbentuknya semua organ penting di dalam tubuh.

Sebuah contoh lain dari induksi berlangsung saal vesiket mata yang sedang berkembang berkontak dengan ektoderm kepala dan menyebabkan ektoderm menebal menjadi lempeng lensa yang akan melipat ke dalam untuk membentuk lensa mata. Oleh karena itu, sebagian besar perkembangan embrio merupakan hasil dari induksi semacam itu, yakni satu bagian tubuh memengaruhi bagian yang lain, dan bagian yang lain tersebut memengaruhi bagian yang lain lagi.

Jadi, walaupun pemahaman kita mengenai diferensiasi sel masih tidak jelas, kita mengetahui banyak mekanisme pengendalian yang *memungkinkan* terjadinya diferensiasi.

## Apoptosis-Kematian Sel yang Terprogram

Seratus triliun sel di dalam tubuh merupakan anggota dari komunitas yang sangat teratur tempat semua sel diatur tidak hanya melalui pengaturan kecepatan pembelahan sel tetapi juga oleh pengaturan tingkat kematian sel. Ketika sel tidak lagi dibutuhkan atau menjadi suatu ancaman bagi organisme, sel-sel tersebut akan mengalami proses *kematian sel terprogram atau apoptosis.* Proses ini melibatkan kaskade proteolitik spesifik yang menyebabkan sel mengerut dan memadat, membongkar sitoskeletonnya dan mengubah permukaan selnya sehingga sel fagositik yang berdekatan, seperti makrofag, dapat menempel pada membran sel dan mencerna sel tersebut.

Kebalikan dengan kemtaian yang terprogram, sel yang mati akibat jejas akut biasanya membengkak dan pecah akibat hilangnya keutuhan membran, suatu proses yang disebut *nekrosis* sel. Sel yang nekrotik dapat mengeluarkan isi selnya, menyebabkan inflamasi dan jejas ke sel yang berdekatan. Namun apoptosis adalah kematian sel teratur yang menghasilkan penghancuran dan fagositosis sel sebelum terjadi kebocoran isi sel, dan sel-sel yang berdekatan biasanya masih tetap sehat.

Apoptosis diawali oleh aktivasi sekelompok protease yang disebut *kaspase.* Enzim ini disintesis dan disimpan di dalam sel sebagai *prokaspase* inaktif. Mekanisme aktivasi kaspase sangat kompleks, namun sekali teraktivasi, enzim akan membelah dan mengaktivasi prokaspase lainnya, mencetuskan kaskade yang menghancurkan protein dengan cepat di dalam sel. Sel tersebut kemudian membongkar dirinya sendiri dan sisanya dicerna dengan cepat oleh sel fagositik yang berdekatan.

Sejumlah besar apoptosis terjadi di jaringan-jaringan yang sedang mengalami perubahan bentuk selama masa perkembangan. Bahkan pada orang dewasa, milyaran sel mati setiap jamnya di jaringan seperti usus dan sumsum tulang, dan digantikan oleh sel yang baru. Namun, kematian sel terprogram biasanya diimbangi dengan pembentukan sel baru pada orang dewasa sehat. Jika tidak, jaringan tubuh akan mengerut atau tumbuh berlebihan. Penelitian terkini menunjukkan bahwa kelainan proses apoptosis dapat memainkan peranan kunci pada penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer, juga kanker serta penyakit autoimun. Beberapa obat yang telah berhasil digunakan untuk kemoterapi tampaknya menginduksi apoptosis pada sel kanker.

## Kanker

Semua atau hampir semua kasus kanker disebabkan oleh proses *mutasi* atau *aktivasi abnormal* gen sel yang mengendalikan pertumbuhan sel dan mitosis sel. Gen abnormal itu disebut *onkogen.* Sebanyak 100 onkogen yang berbeda telah ditemukan.

Di dalam semua sel juga ditemukan *antionkogen,* yang menekan aktivasi onkogen tertentu. Oleh karena itu, hilangnya atau inaktivasi antionkogen dapat memungkinkan aktivasi onkogen yang menyebabkan kanker.

Jarang sekali sejumlah kecil dari sel yang bermutasi di dalam tubuh dapat menyebabkan kanker. Ada beberapa alasan untuk keadaan tersebut. Pertama, sebagian besar sel yang bermutasi memiliki kemampuan bertahan hidup yang kurang baik jika dibandingkan dengan sel normal dan oleh karena itu, akan mati. Kedua, hanya sebagian dari sel yang bermutasi dan bertahan hidup menjadi kanker, karena sebagian besar sel yang bermutasi pun masih memiliki kontrol umpan balik normal yang mencegah pertumbuhan yang berlebihan.

Ketiga, sel-sel yang berpotensi menjadi kanker sering kali dihancurkan oleh sistem imun tubuh sebelum sel tersebut tumbuh menjadi kanker. Hal ini terjadi melalui: Sebagian besar sel yang bermutasi membentuk protein abnormal di dalam badan selnya karena perubahan yang terjadi pada gen, dan protein ini mengaktifkan sistem imun tubuh, menyebabkan tubuh membentuk antibodi atau limfosit tersensitisasi yang bereaksi melawan sel kanker, yang akan menghancurkan sel-sel tersebut. Fakta yang mendukung hal ini adalah bahwa pada orang dengan

sistem imun yang tertekan, seperti orang yang meminum obat imunosupresan setelah transplantasi ginjal atau jantung, kemungkinan timbulnya kanker pada orang tersebut meningkat menjadi lima kali lipat.

Keempat, biasanya beberapa onkogen aktif yang berbeda diperlukan secara bersamaan untuk menimbulkan kanker. Sebagai contoh, satu gen mungkin meningkatkan reproduksi sebuah sel dengan cepat, tetapi tidak terjadi kanker karena tidak ada gen mutan lain yang pada saat bersamaan membentuk pembuluh darah yang diperlukan.

Tetapi apa yang menyebabkan perubahan pada gen ini? Dengan mempertimbangkan triliunan sel yang baru dibentuk setiap tahun dalam tubuh manusia, pertanyaan yang lebih baik mungkin adalah, mengapa kita semua tidak menghasilkan berjuta-juta atau bertriliun-triliun sel mutasi yang menjadi kanker? Jawabannya adalah adanya suatu ketelitian yang luar biasa pada replikasi untai kromosom DNA dalam setiap sel sebelum mitosis dapat berlangsung, dan juga karena proses koreksi-cetak yang memotong dan memperbaiki setiap untai DNA abnormal sebelum proses mitosis diizinkan berlanjut. Namun, walaupun terdapat semua upaya pencegahan pewarisan sel ini, satu sel yang baru dibentuk dalam setiap beberapa juta sel mungkin masih memiliki sifat mutan yang bermakna.

Jadi, hanya peluanglah yang diperlukan untuk terjadinya mutasi, sehingga kita dapat beranggapan bahwa sejumlah besar kanker hanya merupakan hasil dari suatu kejadian yang tidak menguntungkan.

Namun kemungkinan mutasi dapat ditingkatkan berkali-kali lipat bila seseorang terpajan oleh faktor-faktor kimia, fisik, atau biologis tertentu, termasuk hal-hal berikut ini.

1. Telah diketahui secara luas bahwa *radiasi ionisasi,* seperti sinar-X, sinar gamma, dan partikel radiasi dari bahan radioaktif, dan bahkan sinar ultraviolet pun dapat menjadi faktor predisposisi bagi seseorang untuk terkena kanker. Ion yang terbentuk dalam sel-sel jaringan di bawah pengaruh radiasi tersebut bersifat sangat reaktif dan dapat merusak untaian DNA, sehingga menyebabkan banyak mutasi.
2. *Zat kimia* dari beberapa jenis tertentu juga memiliki kecenderungan kuat untuk menimbulkan mutasi. Telah lama ditemukan bahwa berbagai turunan bahan pewarna anilin cenderung menyebabkan kanker, sehingga pekerja di pabrik kimia yang menghasilkan bahan seperti itu, bila tidak dilindungi, memiliki predisposisi terkena kanker. Zat kimia yang dapat menyebabkan mutasi disebut *karsinogen.* Karsinogen yang saat ini menyebabkan jumlah kematian terbanyak adalah asap rokok. Asap rokok menyebabkan kira-kira seperempat dari semua kematian akibat kanker.
3. *Bahan iritan fisik* juga dapat mengarah pada kanker, seperti abrasi yang terus berlanjut pada saluran pencernaan oleh beberapa jenis makanan. Kerusakan jaringan dapat menyebabkan penggantian mitosis yang cepat pada sel. Semakin cepat mitosis, semakin besar kemungkinan terjadinya mutasi.
4. Pada banyak keluarga, ada *kecenderungan herediter* yang kuat terhadap kanker. Keadaan ini disebabkan oleh fakta bahwa sebagian besar kanker membutuhkan tidak hanya satu mutasitetapi dua atau lebih mutasi sebelum terjadinya kanker. Pada keluarga tertentu yang memiliki kecenderungan terhadap kanker, diduga bahwa satu atau lebih gen kanker sudah bermutasi dalam genom yang diwarisi. Oleh karena itu, mutasi tambahan yang harus terjadi sebelum kanker mulai tumbuh pada anggota keluarga tersebut jauh lebih sedikit.
5. Pada hewan percobaan, beberapa jenis virus dapat menyebabkan beberapa macam kanker, termasuk leukemia. Keadaan ini biasanya diakibatkan oleh satu dari dua cara. Pada kasus virus DNA, untai DNA virus dapat menyisipkan dirinya sendiri secara langsung ke dalam salah satu kromosom dan oleh karenanya, menyebabkan suatu mutasi yang menyebabkan kanker. Pada kasus virus RNA, beberapa virus membawa suatu enzim yang disebut transkriptase pembalik *(reverse transcriptase)* sehingga menyebabkan DNA dapat ditranskripsi dari RNA. Kemudian DNA yang ditranskripsikan ini menyisipkan dirinya sendiri ke dalam genom sel hewan, dan menyebabkan kanker.

**Sifat Invasif Sel Kanker.** Perbedaan utama antara sel kanker dan sel normal adalah sebagai berikut. (1) Sel kanker tidak mematuhi batas pertumbuhan sel yang normal; alasan untuk hal ini adalah bahwa sel kanker mungkin tidak membutuhkan semua faktor pertumbuhan yang sama seperti yang dibutuhkan untuk pertumbuhan sel normal. (2) Sel kanker sering kali jauh kurang melekat satu sama lain dibandingkan sel normal. Oleh karena itu, sel kanker memiliki kecenderungan untuk mengembara ke seluruh jaringan, memasuki aliran darah, dan terangkut ke seluruh tubuh, tempat sel kanker membentuk nidus untuk sejumlah pertumbuhan kanker yang baru. (3) Beberapa kanker juga menghasilkan *faktor angiogenik* yang menyebabkan pertumbuhan banyak pembuluh darah baru ke dalam jaringan kanker, sehingga menyediakan nutrisi yang diperlukan untuk pertumbuhan sel kanker.

## Mengapa Sel Kanker Membunuh?

Jawaban untuk pertanyaan tersebut biasanya sederhana. Jaringan kanker berkompetisi dengan jaringan normal untuk memperoleh zat gizi. Oleh karena sel kanker terus berproliferasi tanpa batas, jumlah sel kanker berlipat ganda setiap hari, dan sel kanker akan segera membutuhkan semua zat gizi yang tersedia untuk tubuh atau untuk bagian penting tubuh. Sebagai akibatnya, jaringan normal secara bertahap mengalami kematian akibat kekurangan gizi.

## Daftar Pustaka


Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, ed 5, New York, 2008, Garland Science.

Aranda A, Pascal A: Nuclear hormone receptors and gene expression, Physiol Rev 81:1269, 2001.

Brodersen P, Voinnet O: Revisiting the pdetailples of microRNA target recognition and mode of action, NatRevMol Cell Biol 10:141, 2009.

Cairns BR: The logic of chromatin architecture and remodetting at promoters, Nature 461:193, 2009.

Carthew RW, Sontheimer EJ: Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs, Cell 136:642, 2009.

Castanotto D, Rossi JJ:The promises and pitfalts of RNA-interference-based therapeutics, Nature 457:426, 2009.

Cedar H, Bergman Y: Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms, NatRevGenet 10:295, 2009.

Croce CM: Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer, Nat Rev Genet 10:704, 2009.

Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, et al: Human genetic variation and its contribution to complex traits, NatRevGenet 10:241, 2009.

Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT: Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo, Nature 461:186, 2009.

Hahn S: Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery, Nat Struct Mol Biol 11:394, 2004.

Hastings PJ, Lupski JR, Rosenberg SM, et al: Mechanisms of change in gene copy number, NatRevGenet 10:551, 2009.

Hoeijmakers JH: DNA damage, aging, and cancer, N Engl J Med 361:1475, 2009.

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et at: Cell death, N Engl J Med 361:1570, 2009.

Jinek M, Doudna JA:A three-dimensional view of the molecular machinery of RNA interference, Nature 457:40, 2009.

Jockusch BM, Httetmaier S, Illenberger S: From the nucleus toward the cell periphery: a guided tour for mRNAs, News Physiol Sci 18:7, 2003.

Kim VN, Han J, Siomi MC: Biogenesis of small RNAs in animals, NatRevMol Cell Biol 10:126, 2009.

Misteli T, Soutoglou E: The emerging role of nuclear architecture in DNA repair and genome maintenance, NatRevMol Cell Biol 10:243, 2009.

Moazed D: Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence, Nature 457:413, 2009.

Siller KH, Doe CQ: Spindle orientation during asymmetric cell division, Nat Cell Biol 11:365, 2009.

Sims RJ 3rd, Reinberg D: Is there a code embedded in proteins that is basedon post-transtational modifications? NatRevMol Cell Biol 9:815, 2008.

Stappenbeck TS, Miyoshi H: The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair. Science 324:1666, 2009.

Sutherland H, Bickmore WA: Transcription factories: gene expression in unions?, NatRevGenet 10:457, 2009.

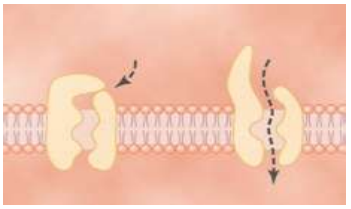
UNIT II

# Fisiologi Membran, Saraf, dan Otot


| | |
|---|---|
| 4. | Transpor Zat melalui Membran-Membran Sel |
| 5. | Potensial Membran dan Potensial Aksi |
| 6. | Kontraksi Otot Rangka |
| 7. | Eksitasi Otot Rangka: Penghantaran Saraf-Otot dan Rangkaian Eksitasi-Kontraksi |
| 8. | Eksitasi dan Kontraksi Otot Polos |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Transpor Zat melalui Membran-Membran Sel



Gambar 4-1 menunjukkan perkiraan konsentrasi elektrolit dan zat lain yang penting dalam *cairan ekstraselular* dan *cairan intraselular*. Perhatikan bahwa cairan ekstraselular mengandung sejumlah besar natrium tetapi hanya mengandung sedikit kalium. Dalam cairan intraselular keadaan yang ada sebaliknya. Cairan ekstraselular juga banyak mengandung ion klorida, sedangkan cairan intraselular mengandung sangat sedikit klorida. Tetapi konsentrasi fosfat dan protein dalam cairan intraselular jauh lebih besar dibandingkan dalam cairan ekstraselular. Berbagai perbedaan ini sangat penting untuk kehidupan sel. Tujuan bab ini adalah untuk menguraikan bagaimana mekanisme transpor membran sel menimbulkan perbedaan-perbedaan tersebut.

## Sawar Lipid Membran Sel dan Protein Transpor Membran Sel

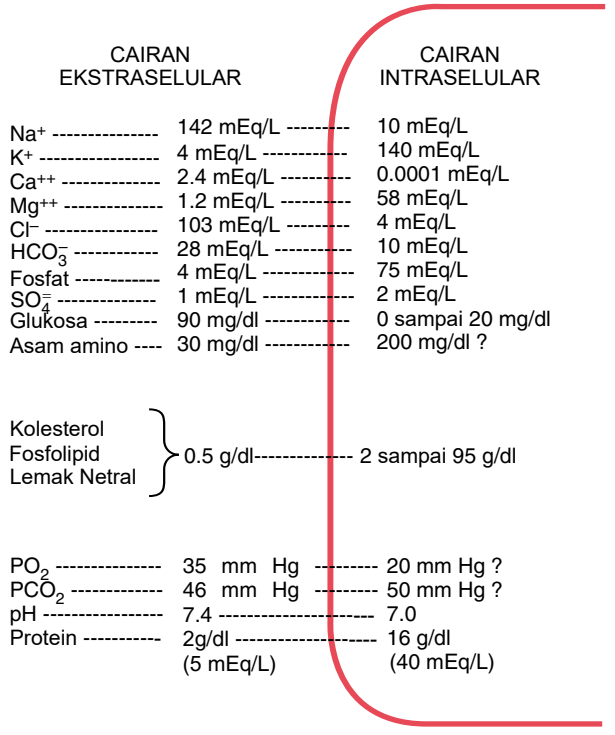
Struktur membran yang menyelubungi bagian luar setiap sel tubuh telah dibahas di Bab 2 dan ditunjukkan pada Gambar 2-3 dan 4-2. Membran tersebut hampir seluruhnya terdiri atas *lapisan lipid ganda*, namun membran sel juga mengandung sejumlah besar molekul protein dalam lipid, dan banyak di antaranya yang menembus membran sepenuhnya, seperti ditunjukkan Gambar 4-2.

Lapisan lipid ganda tidak tercampur dengan cairan ekstraselular maupun cairan intraselular. Oleh karena itu, lapisan lipid ganda ini dapat berfungsi sebagai sawar yang menghambat pergerakan molekul air dan zat larut-air antara kompartemen cairan ekstraselular dan cairan intraselular. Akan tetapi, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 4-2 oleh panah sisi paling kiri, ada beberapa zat yang dapat menembus lapisan lipid ganda ini, yang berdifusi langsung melalui zat lipid itu sendiri; hal ini terutama terjadi pada zat larut-lipid, yang akan dibahas kemudian.

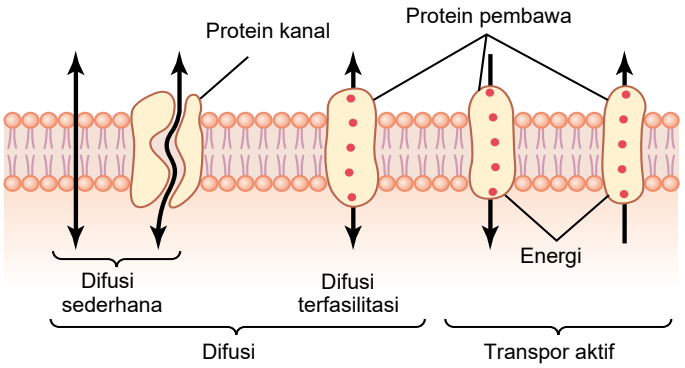
Molekul protein dalam membran mempunyai sifat yang berbeda sama sekali dalam mentranspor zat-zat. Struktur molekul tersebut menembus keutuhan lapisan lipid ganda, yang membentuk suatu jalur alternatif melalui membran sel. Oleh karena itu, sebagian besar protein yang menembus ini dapat berfungsi sebagai *protein transpor*.

Protein yang berbeda mempunyai fungsi yang berbeda pula. Beberapa protein mempunyai ruang yang berair di sepanjang molekul tersebut dan memungkinkan air dan ion atau molekul tertentu untuk bergerak bebas; protein ini disebut *protein kanal*. Protein lainnya, yang disebut *protein pembawa*, berikatan dengan molekul atau ion yang akan ditranspor; dan perubahan bentuk pada molekul protein kemudian akan memindahkan zat melalui celah protein tersebut ke sisi lain membran. Protein kanal dan protein pembawa biasanya sangat selektif sehingga hanya ion atau molekul jenis tertentu saja yang dapat melalui membran.

**"Difusi" versus "Transpor Aktif."** Transpor melalui membran sel, baik secara langsung melalui lapisan lipid ganda maupun melalui protein, terjadi melalui salah satu dari dua proses dasar: difusi atau transpor aktif.




**Gambar 4-1** Komposisi zat kimia dalam cairan ekstraselular dan intraselular.



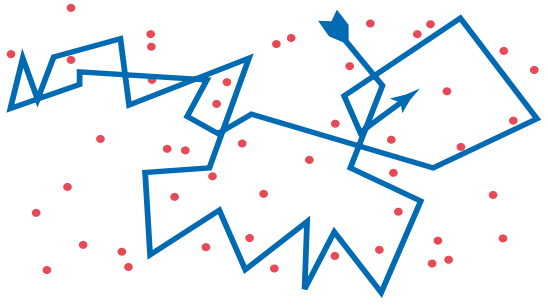

**Gambar 4-2** Jalur transpor melalui membran sel, dan mekanisme dasar transpor tersebut.

Meskipun terdapat banyak variasi pada kedua mekanisme dasar tersebut, difusi berarti gerakan acak molekul dari zat-zat, molekul demi molekul, baik melalui ruang-ruang antar molekul di membran atau berkombinasi dengan protein pembawa. Energi yang menyebabkan difusi adalah energi gerakan kinetik normal suatu materi.

Berbeda dengan hal itu, transpor aktif berarti gerakan ion atau zat lainnya menembus membran dalam bentuk kombinasi dengan protein pembawa sedemikian rupa sehingga protein pembawa menyebabkan zat bergerak melawan gradien energi, seperti dari tempat konsentrasi rendah ke tempat konsentrasi tinggi. Pergerakan semacam ini membutuhkan sumber energi tambahan selain energi kinetik. Pembahasan berikut akan memberikan penjelasan yang lebih detail mengenai dasar-dasar fisika dan kimia fisik dari kedua proses tersebut.

## Difusi

Semua molekul dan ion dalam cairan tubuh, termasuk molekul air dan zat-zat terlarut, berada dalam gerakan yang konstan, dan setiap partikel bergerak dengan caranya masing-masing. Gerakan partikel inilah yang disebut para ahli fisika sebagai "panas" makin besar pergerakannya, makin tinggi suhunya dan gerakan tersebut tidak pernah berhenti dalam kondisi apa pun, kecuali pada suhu nol mutlak. Ketika sebuah molekul yang bergerak, A, mendekati molekul yang diam, B, daya elektrostatik dan daya inti yang lain dari molekul A akan mendorong molekul B, yang akan memindahkan sebagian energi pergerakan molekul A ke molekul B. Akibatnya, molekul B memperoleh energi kinetik untuk pergerakannya, sedangkan gerakan molekul A menjadi lambat, yang mengalami kehilangan sebagian energi kinetiknya. Jadi, seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 4-3, satu molekul dalam suatu larutan akan saling bertubrukan di antara molekul-molekul lainnya, mula-mula dalam satu arah, kemudian ke arah lain, yang lain lagi, dan seterusnya, yang bertubrukan secara acak sebanyak ribuan kali setiap detik. Gerakan molekul yang terus-menerus ini di antara molekul yang satu dengan yang lain dalam cairan atau dalam gas, disebut *difusi*.



**Gambar 4-3** Difusi sebuah molekul cair selama seperseribu detik.

Ion berdifusi dengan cara yang sama seperti molekul, bahkan partikel koloid yang tersuspensi berdifusi dengan cara yang serupa, kecuali bahwa koloid tersebut berdifusi dengan sangat lambat dibandingkan dengan zat molekul akibat ukuran partikel koloid tersebut yang besar.

### Difusi melalui Membran Sel

Difusi melalui membran sel terbagi atas dua subtipe yang disebut *difusi sederhana* dan *difusi terfasilitasi*. Difusi sederhana berarti bahwa gerakan kinetik molekul atau ion terjadi melalui suatu celah membran atau melalui ruang antar molekul tanpa berinteraksi dengan protein pembawa dalam membran. Kecepatan difusi ditentukan oleh jumlah zat yang tersedia, kecepatan gerakan kinetik, dan jumlah ukuran celah pada membran yang dapat dilalui oleh molekul atau ion.

Difusi terfasilitasi membutuhkan interaksi dengan suatu protein pembawa. Protein pembawa membantu lewatnya molekul atau ion melalui membran dengan mengikat molekul atau ion tersebut secara kimiawi sehingga dapat keluar-masuk membran dengan cara ini.

Difusi sederhana dapat terjadi melalui membran sel dengan dua cara: (1) melalui celah pada lapisan lipid ganda, jika zat yang berdifusi larut dalam lipid, dan (2) melalui kanal berair yang menembus beberapa protein transpor yang besar, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 4-2 pada sisi kiri.

**Difusi Zat Larut-Lipid melalui Lapisan Lipid Ganda.** Salah satu faktor terpenting yang menentukan kecepatan suatu zat melalui lapisan lipid ganda adalah *sifat kelarutan lipid* dari zat tersebut. Contoh, kelarutan oksigen, nitrogen, karbon dioksida, dan alkohol dalam lipid adalah tinggi, sehingga semua zat ini dapat langsung larut dalam lapisan lipid ganda dan berdifusi melalui membran sel dengan cara yang sama seperti difusi partikel larutan yang terjadi dalam larutan encer. Oleh sebab itu, kecepatan difusi setiap zat tersebut melalui membran berbanding langsung dengan sifat kelarutan lipidnya. Sejumlah besar zat khususnya oksigen dapat diangkut dengan cara ini; oleh karena itu, oksigen dapat dihantarkan ke dalam sel seolah-olah hampir tidak ada membran sel.

**Difusi Air dan Molekul Tidak Larut-Lipid Lainnya melalui Kanal Protein.** Meskipun air bersifat sangat tidak larut dalam lipid membran, air dapat lewat dengan mudah melalui kanal di dalam molekul protein yang sepenuhnya menembus membran. Kecepatan molekul air untuk menembus kebanyakan membran sel darah merah setiap detik kira-kira sebesar 100 kali volume sel darah merah itu sendiri.

Molekul tidak larut-lipid lainnya dapat lewat melalui kanal protein dengan cara yang sama seperti molekul air jika molekul tersebut larut dalam air dan berukuran cukup kecil. Namun, semakin besar ukurannya, kemampuan penetrasinya menurun drastis. Misalnya, diameter molekul urea hanya 20 persen lebih besar daripada diameter molekul air, tetapi kemampuannya berpenetrasi melalui pori-pori membran sel kira-kira seribu kali lebih kecil daripada kemampuan penetrasi air. Meskipun demikian, dengan mempertimbangkan kecepatan penetrasi air yang mengagumkan jumlah penetrasi urea yang dicapai tersebut masih memungkinkan terjadinya transpor urea yang cepat melalui membran dalam waktu beberapa menit.

### Difusi melalui Pori-pori dan Kanal Protein-Permeabilitas Selektif dan Kanal-Kanal Berpintu

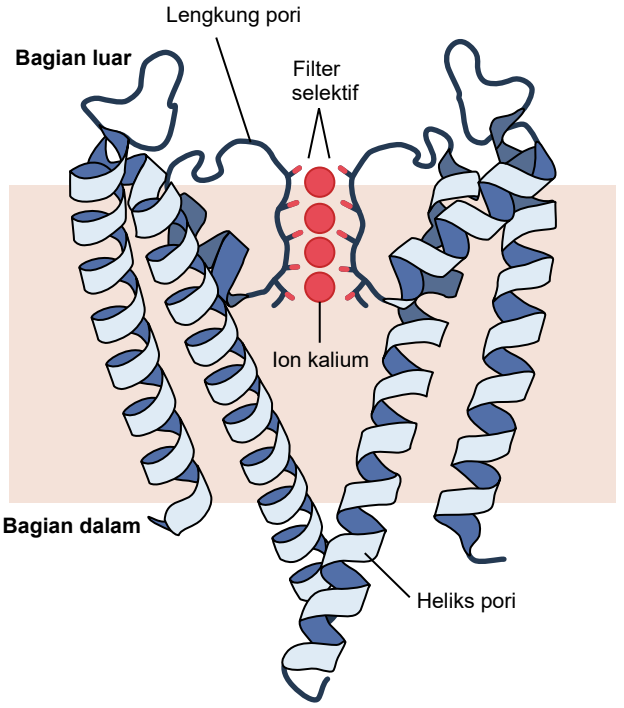
Rekonstruksi tiga dimensi secara komputerisasi pori-pori dan kanal-kanal protein telah memperlihatkan saluran berbentuk tabung yang terbentang dari cairan ekstraselular ke cairan intraselular. Oleh karena itu, zat dapat bergerak dengan cara difusi sederhana langsung melalui pori-pori dan kanal-kanal ini dari satu sisi membran ke sisi yang lain.

Pori-pori tersusun dari protein-protein integral membran sel yang membentuk tabung-tabung terbuka menembus membran dan selalu terbuka. Namun, diameter pori dan muatan listriknya menyebabkan selektivitas yang memungkinkan hanya molekul-molekul tertentu melewatinya. Misalnya, pori protein, disebut *akuaporin* atau *kanal air* memungkinkan aliran air yang cepat melalui membran-membran sel tetapi tidak melewatkan molekul-molekul lain. Setidaknya 13 jenis akuaporin yang berbeda terdapat di berbagai sel dalam tubuh manusia. Akuaporin mempunyai pori yang sempit yang memungkinkan molekul air berdifusi melalui membran satu demi satu. Pori tersebut demikian sempit sehingga ion terhidrasi tidak dapat menembusnya. Sebagaimana dibahas dalam Bab 29 dan 75, kepadatan sebagian akuaporin (misalnya, akuaporin-2) dalam membran sel tidak bersifat statis melainkan berubah dalam berbagai kondisi fisiologis.

Dua karakteristik penting yang membuat kanal protein menjadi berbeda adalah: (1) kanal tersebut sering bersifat *permeabel selektif* terhadap zat tertentu, dan (2) banyak kanal tersebut dapat dibuka atau ditutup oleh pintu yang diatur oleh sinyal listrik (*kanal berpintu listrik*) atau zat-zat kimia yang berikatan dengan protein kanal (*kanal berpintu ligan*).

**Permeabilitas Selektif Berbagai Kanal Protein.** Banyak kanal protein bersifat sangat selektif untuk melakukan transpor satu atau lebih ion atau molekul spesifik. Ini adalah akibat karakteristik kanal itu sendiri, seperti diameternya, bentuknya, serta jenis muatan listrik dan ikatan kimia di sepanjang permukaan dalamnya.

*Kanal kalium* memungkinkan lewatnya ion-ion kalium menembus membran sel 1.000 kali lebih mudah daripada lewatnya ion-ion natrium. Namun, selektivitas yang tinggi ini tidak dapat dijelaskan hanya berdasarkan diameter ion, karena ion kalium sedikit lebih besar daripada ion natrium. Bagaimana mekanisme selektivitas ion yang luar biasa ini? Pertanyaan ini terjawab sebagian ketika struktur suatu *kanal kalium bakteri* ditemukan melalui kristalografi sinar-X. Kanal kalium ternyata mempunyai struktur *tetramerik* terdiri atas empat subunit protein

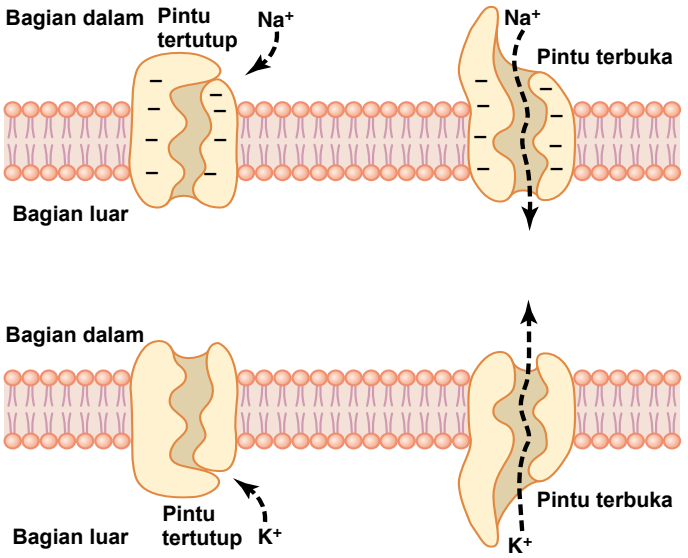



**Gambar 4-4** Struktur kanal katium. Kanal tersebut terdiri atas empat subunit (hanya dua yang diperlihatkan), masing-masing mempunyai dua heliks transmembran. Suatu filter selektif yang sempit terbentuk dari lengkung pori, dan oksigen karbonil melapisi dinding filter selektif, membentuk tempat bagi ikatan sementara ion-ion kalium terdehidrasi. Interaksi antara ion katium dengan oksigen karbonil menyebabkan ion kalium melepaskan motekul air yang terikat, memungkinkan ion katium terdehidrasi tersebut melewati pori.

identik yang menyelubungi suatu pori sentral (Gambar 4-4). Di puncak pori kanal terdapat *lengkung pori* yang membentuk *filter selektif* yang sempit. Filter selektif tersebut dilapisi oleh *oksigen karbonil*. Ketika ion kalium terhidrasi masuk ke filter selektif, ion-ion itu akan berinteraksi dengan oksigen karbonil dan melepaskan sebagian besar molekul air yang terikat, sehingga memungkinkan ion kalium yang terdehidrasi melewati kanal. Namun, oksigen karbonil terletak sangat berjauhan, sehingga tidak dapat berinteraksi secara erat dengan ion-ion natrium yang lebih kecil, dengan demikian dicegah secara efektif oleh filter selektif untuk melewati pori.

Filter selektif yang berbeda untuk berbagai kanal ion diyakini menentukan, pada sebagian besar, kekhususan kanal untuk kation atau anion, seperti $Na^+$, $K^+$, dan $Cat^+$, yang dapat melalui kanal.

Salah satu kanal protein terpenting, yang disebut *kanal natrium (sodium channel)*, hanya berdiameter 0,3 x 0,5 nanometer, tetapi yang lebih penting, permukaan dalam dari kanal ini dilapisi oleh asam amino yang mempunyai *muatan negatif yang kuat*, seperti yang dilukiskan dengan tanda negatif di bagian dalam kanal protein dalam Gambar 4-5 (5) sebelah atas. Muatan negatif yang kuat ini dapat menarik ion natrium yang *terdehidrasi* ke dalam kanal, yang sebenarnya menarik ion natrium dari molekul air yang menghidrasi ion tersebut. Begitu berada dalam kanal, ion natrium ini kemudian berdifusi keluar-masuk sesuai dengan aturan difusi yang biasa. Jadi, kanal natrium secara spesifik bersifat selektif untuk lewatnya ion natrium.




**Gambar 4-5** Transpor ion natrium dan kalium melalui kanal protein. Juga diperlihatkan perubahan bentuk molekul protein yang bertujuan untuk membuka atau menutup "gerbang" yang menjaga kanal.

**Pintu pada Kanal Protein.** Pintu pada kanal protein merupakan suatu cara untuk mengatur permeabilitas ion pada kanal tersebut. Keadaan ini ditunjukkan dalam Gambar 4-5 sebelah atas dan bawah, yang selektif untuk ion natrium dan kalium. Sebaglan pintu ini diyakini sebenarnya mempunyai perluasan struktur mirip pintu pada molekul protein transpor, yang dapat menutupi pembukaan kanal atau dapat ditarik dari kanal yang terbuka dengan cara mengubah bentuk molekul protein itu sendiri.

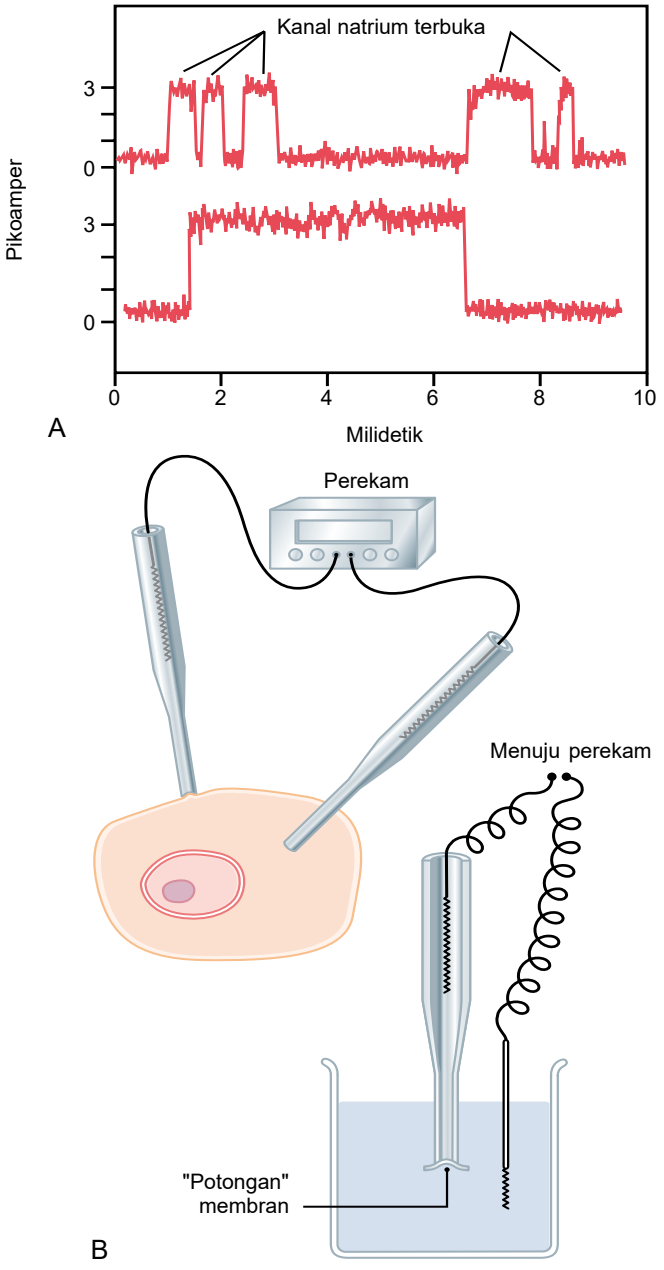
Pembukaan dan penutupan pintu diatur dengan dua cara utama berikut.

1. *Pintu listrik*. Dalam hal ini, perubahan bentuk molekul atau ikatan kimia pada pintu timbul sebagai respons terhadap potensial listrik yang menembus membran sel. Misalnya, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 4-5 sebelah atas, pada saat terdapat muatan negatif kuat pada bagian dalam membran sel, pintu natrium di bagian luar akan tetap tertutup rapat; sebaliknya, bila bagian dalam membran kehilangan muatan negatifnya, pintu ini akan terbuka secara tiba-tiba sehingga memungkinkan sejumlah besar ion natrium mengalir masuk melalui pori-pori natrium. Keadaan ini merupakan mekanisme dasar timbulnya potensial aksi pada saraf yang menghantarkan sinyal saraf. Pada Gambar 4-5 sebelah bawah, pintu kalium berada di ujung dalam pada kanal kalium, dan pintu ini akan membuka bila bagian dalam membran sel bermuatan positif. Pembukaan pintu-pintu tersebut turut berperan pada terjadinya terminasi potensial aksi, yang akan dibicarakan lebih detail di Bab 5.
2. *Pintu kimiawi (ligan)*. Beberapa pintu kanal akan terbuka karena pengikatan suatu zat kimia (ligan) dengan protein kanal; hal ini menyebabkan perubahan bentuk atau perubahan ikatan kimia pada molekul protein sehingga pintu dapat membuka atau menutup. Inilah yang disebut *pintu kimiawi* atau *pintu ligan*. Salah satu contoh terpenting dari pintu kimiawi adalah efek asetilkolin terhadap kanal yang disebut *kanal asetilkolin*. Asetilkolin akan membuka pintu kanal, yang merupakan suatu pori-pori berdiameter kira-kira 0,65 nanometer yang bermuatan negatif sehingga memungkinkan molekul yang tidak bermuatan atau ion bermuatan positif yang berdiameter lebih kecil untuk dapat lewat. Pintu ini sangat penting untuk penghantaran sinyal saraf dari satu sel saraf ke sel saraf lainnya (lihat Bab 45) dan dari sel saraf ke sel otot untuk menimbulkan kontraksi otot (lihat Bab 7).

**Pintu Kanal dalam Keadaan Terbuka versus Pintu Kanal dalam Keadaan Tertutup**. Dalam Gambar 4-6A diperlihatkan karakteristik yang sangat menarik dari kebanyakan kanal berpintu listrik. Gambar tersebut menunjukkan dua rekaman arus listrik yang mengalir melalui sebuah kanal natrium pada saat terdapat gradien potensial membran sebesar kira-kira 25 milivolt. Perhatikan bahwa kanal menghantarkan arus listrik dengan prinsip "gagal atau tuntas", yaitu pintu kanal membuka dan menutup dengan cepat, dan setlap pembukaan berlangsung sepersekian milidetik sampai beberapa milidetik. Keadaan ini menunjukkan cepatnya perubahan yang dapat terjadi selama pembukaan dan penutupan pintu molekul protein. Pada suatu nilai potensial listrik tertentu, kanal dapat tetap tertutup sepanjang waktu atau hampir selalu tertutup, sedangkan pada suatu nilai potensial listrik lainnya, kanal dapat terbuka sepanjang waktu atau hampir selalu dalam keadaan terbuka. Pada nilai potensial listrik antara kedua keadaan tersebut, seperti yang diperlihatkan dalam gambar, pintu cenderung membuka dan menutup secara bergantian, yang menghasilkan nilai arus listrik rata-rata di antara nilai maksimum dan minimum.

**Metode *Patch-Clamp* untuk Merekam Aliran Arus Ion melalui Kanal-kanal Tunggal.** Siapapun mungkin bertanya-tanya mengenai cara yang mungkin secara teknis dapat dipakai untuk merekam aliran listrik ion yang melalui sebuah kanal seperti yang diperlihatkan pada Gambar 4-6A. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan metode "*patch-clamp*" yang diilustrasikan pada Gambar 4-6B. Caranya sangat sederhana, sebuah mikropipet, yang ujungnya berdiameter hanya 1 atau 2 um, ditempelkan pada sisi luar membran sel. Kemudian di bagian dalam pipet dipasang pengisap untuk mengisap membran ke dalam ujung pipet. Hal ini akan membentuk suatu sekat di sekeliling tepi pipet yang menyentuh membran sel. Hasilnya adalah suatu "potongan" kecil membran pada ujung pipet tempat arus aliran listrik dapat direkam.

Cara lain, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 4-6B, potongan kecil membran sel yang terdapat pada ujung pipet dapat diambil dari sel. Pipet bersama potongan yang melekat padanya kemudian dimasukkan ke dalam suatu larutan bebas. Hal ini memungkinkan konsentrasi ion di kedua sisi, yaitu dalam mikropipet dan di dalam larutan, dapat diubah sesuai keinginan. Juga, tegangan listrik antara kedua sisi membran dapat diatur sesuai keinginan yaitu, "*clamped*" pada tegangan yang sudah ditentukan. Kita dapat membuat potongan semacam ini dengan ukuran yang cukup kecil sehingga hanya satu protein kanal yang ditemukan pada potongan membran yang dipelajari. Dengan mengubah-ubah konsentrasi ion dan tegangan listrik yang melintasi membran, kita dapat menentukan karakteristik transpor dan sifat pintu sebuah kanal.

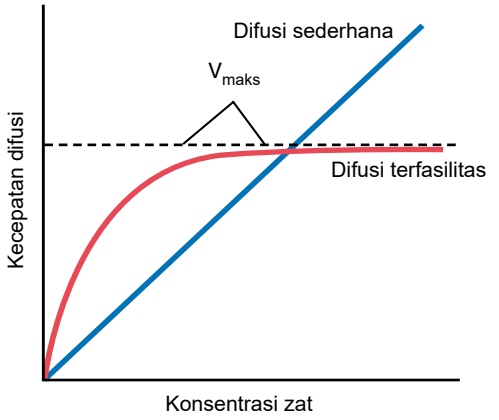



**Gambar 4-6** A, Rekaman aliran listrik yang melalui kanal natrium berpintu listrik, yang menunjukkan prinsip "gagal atau tuntas" pada pembukaan dan penutupan kanal. B, Metode "*patch-clamp*" untuk merekam aliran listrik yang melalui sebuah kanal protein. Sebelah kiri, rekaman dilakukan pada sebuah "potongan" membran sel hidup. Sebelah kanan, rekaman dilakukan pada sebuah potongan membran yang sudah diambil dari sel.

## Difusi Terfasilitasi

Difusi terfasilitasi disebut juga *difusi yang diperantarai pembawa* (*carrier-mediated diffusion*) karena zat yang ditranspor dengan cara ini berdifusi melalui membran dengan bantuan protein pembawa yang spesifik. Artinya, pembawa akan *memfasilitasi* difusi zat ke sisi lain.

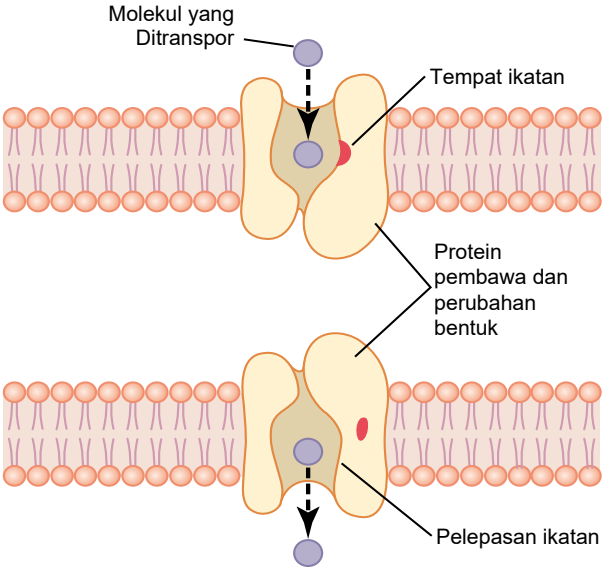
Difusi terfasilitasi berbeda dengan difusi sederhana dalam hal-hal penting berikut. Walaupun kecepatan difusi melalui kanal yang terbuka meningkat secara proporsional dengan konsentrasi zat yang berdifusi, pada difusi terfasilitasi, kecepatan difusi mendekati nilai maksimum, yang disebut $V_{maks}$ Selama ada peningkatan konsent-




**Gambar 4-7** Pengaruh konsentrasi zat terhadap kecepatan difusi melalui suatu membran pada difusi sederhana dan difusi terfasilitasi. Di sini diperlihatkan bahwa difusi terfasilitasi mendekati kecepatan maksimum yang disebut $V_{maks}$.

rasi zat yang berdifusi. Perbedaan antara difusi sederhana dan difusi terfasilitasi ini diperlihatkan pada Gambar 4-7. Gambar tersebut menunjukkan bahwa ketika konsentrasi zat meningkat, kecepatan difusi sederhana terus meningkat secara proporsional, namun pada difusi terfasilitasi, kecepatan difusi tak dapat melebihi nilai $V_{maks.}$

Apakah yang membatasi kecepatan difusi terfasilitasi? Jawaban yang mungkin adalah mekanisme yang diilustrasikan pada Gambar 4-8. Gambar ini memperlihatkan protein pembawa dengan pori-pori yang cukup besar untuk mentranspor molekul tertentu melalui sebagian jalur. Gambar ini juga memperlihatkan "reseptor" pengikat di bagian dalam protein pembawa. Molekul yang akan ditranspor memasuki pori-pori dan menjadi terikat. Kemudian, dalam waktu sepersekian detik, terjadi perubahan bentuk atau perubahan kimiawi pada protein pembawa, sehingga pori-pori sekarang terbuka ke sisi membran yang berlawanan. Oleh karena daya ikat reseptor lemah, pergerakan termal molekul yang terikat akan menyebabkan molekul tersebut memisahkan diri dan dilepas pada sisi membran yang berlawanan. Kecepatan transpor molekul melalui me-




**Gambar 4-8** Postulat mekanisme difusi terfasilitasi.

kanisme ini tidak pernah dapat melebihi kecepatan perubahan molekul protein pembawa yang bolak-balik antara kedua keadaan tersebut. Meskipun demikian, perhatikan secara saksama bahwa mekanisme ini memungkinkan molekul yang ditranspor dapat bergerak yaitu "berdifusi" bolak-balik melalui membran.

Zat-zat terpenting yang melintasi membran sel melalui proses difusi terfasilitasi di antaranya adalah glukosa dan sebagian besar asam amino. Dalam hal glukosa, setidaknya lima molekul pentranspor glukosa telah ditemukan di berbagai jaringan. Sebagian dari padanya juga dapat mentranspor beberapa monosakarida lain yang mempunyai struktur mirip dengan glukosa, termasuk galaktosa dan fruktosa. Salah satu dari padanya, pentranspor glukosa 4 (GLUT4), digiatkan oleh insulin yang juga dapat meningkatkan kecepatan difusi terfasilitasi untuk glukosa sebesar 10 sampai 20 kali lipat di jaringan peka-insulin. Inilah mekanisme dasar insulin dalam mengatur pemakaian glukosa dalam tubuh, yang telah dibahas dalam Bab 78.

## Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kecepatan Neto Difusi

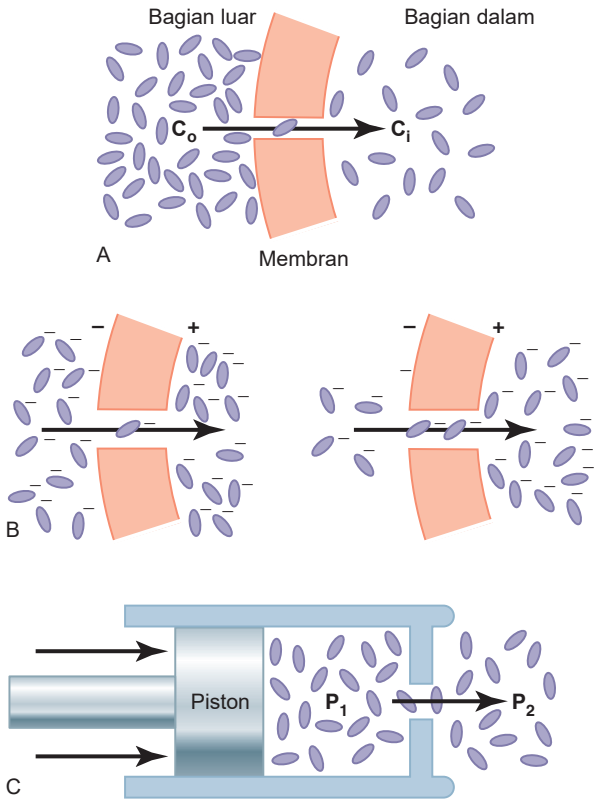
Sampai saat ini, sudah jelas bahwa banyak zat dapat berdifusi melalui membran sel. Hal yang biasanya penting adalah kecepatan neto difusi suatu zat dalam arah yang diinginkan. Kecepatan neto tersebut ditentukan oleh beberapa faktor.

**Kecepatan Difusi Neto Sebanding dengan Beda Konsentrasi pada Membran.** Gambar 4-9A memperlihatkan suatu membran sel dengan zat konsentrasi tinggi di bagian luar dan konsentrasi rendah di bagian dalam. Kecepatan difusi zat ke bagian dalam sebanding dengan konsentrasi molekul di bagian luar karena konsentrasi tersebut menentukan banyaknya molekul yang membentur bagian luar membran setiap detik. Sebaliknya, kecepatan difusi molekul ke bagian luar sebanding dengan konsentrasi molekul di bagian dalam membran. Oleh karena itu, kecepatan difusi neto ke dalam sel sebanding dengan konsentrasi bagian luar dikurangi konsentrasi bagian dalam, atau:

$$\text{Difusi neto} \propto (C_o - C_i)$$

$C_o$ adalah konsentrasi bagian luar dan C. adalah konsentrasi bagian dalam.

**Pengaruh Potensial Listrik Membran terhadap Difusi Ion "Potensial Nernst".** Jika suatu potensial listrik mengalir melintasi membran, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 4-9B, muatan listrik ion akan menyebabkan ion tersebut bergerak melalui membran meskipun tidak terdapat perbedaan konsentrasi untuk menimbulkan pergerakannya. Jadi, pada bagian kiri Gambar 4-9B, konsentrasi ion negatif adalah sama pada kedua sisi membran, namun pada sisi kanan membran, terdapat muatan positif dan muatan negatif pada sisi kirinya sehingga menciptakan suatu gradien listrik di kedua sisi membran. Muatan positif akan menarik ion negatif, sementara muatan negatif menolaknya. Oleh karena itu, terjadi difusi neto dari kiri ke kanan. Setelah beberapa waktu, sejumlah besar ion negatif telah berpindah ke kanan, dan terbentuk kondisi seperti yang di gambarkan pada Gambar 4-9B sebelah kanan, yaitu per-




**Gambar 4-9** Pengaruh beda konsentrasi (A), beda potensial listrik yang memengaruhi ion-ion negatif (B), dan beda tekanan (C) yang menimbulkan difusi molekul dan ion melalui membran sel.

bedaan konsentrasi ion terjadi dengan arah yang berlawanan dengan arah perbedaan potensial listrik. Pada saat tersebut, perbedaan konsentrasi cenderung menggerakkan ion ke kiri, sedangkan perbedaan muatan listrik cenderung menggerakkan ion ke kanan. Bila perbedaan konsentrasi meningkat cukup tinggi, kedua efek tersebut akan saling mengimbangi. Pada suhu tubuh normal (37°C), perbedaan muatan listrik yang mengimbangi perbedaan konsentrasi ion *univalent* seperti ion natrium ($Na^+$) dapat ditentukan dengan rumus berikut, yang disebut *persamaan Nernst*:

$$\text{EMF (dalam milivolt)} = \pm 61 \log \frac{C1}{C2}$$

EMF merupakan *electromotive force* (voltase) antara sisi 1 dan sisi 2 dari membran, sedangkan Cl, merupakan konsentrasi pada sisi 1, dan C2 merupakan konsentrasi pada sisi 2. Persamaan ini sangat penting artinya dalam memahami transmisi impuls saraf, dan akan dibahas jauh lebih mendalam di Bab 5.

**Pengaruh Perbedaan Tekanan antara Kedua Sisi Membran.** Kadang-kadang, timbul perbedaan tekanan yang bermakna antara kedua sisi membran yang dapat mengalami difusi. Keadaan ini terjadi, misalnya, pada membran kapiler darah yang terdapat di semua jaringan tubuh. Tekanan di bagian dalam kapiler kira-kira 20 mm Hg lebih besar daripada di bagian luar. Sebenarnya tekanan berarti penjumlahan semua gaya dari berbagai molekul yang membentur satu satuan luar permukaan

pada satu saat tertentu. Oleh karena itu, bila tekanan pada salah satu sisi membran lebih besar daripada tekanan di sisi lainnya, ini berarti bahwa jumlah semua gaya molekul yang membentur kanal pada sisi membran tersebut lebih besar daripada jumlah gaya di sisi lainnya. Pada sebagian besar keadaan, hal ini disebabkan jumlah molekul yang membentur membran per detik lebih besar pada salah satu sisi daripada tekanan di sisi lainnya. Akibatnya, peningkatan energi yang tersedia akan menyebabkan pergerakan neto molekul dari sisi yang bertekanan-tinggi ke arah sisi yang bertekanan-rendah. Pengaruh perbedaan tekanan ini di-ilustrasikan pada Gambar 4-9C, yang memperlihatkan sebuah piston yang menimbulkan tekanan tinggi pada salah satu sisi suatu "pori-pori," sehingga menyebabkan lebih banyak molekul membentur pori-pori pada sisi tersebut dan, karena itu, lebih banyak molekul yang "berdifusi" ke sisi lainnya.

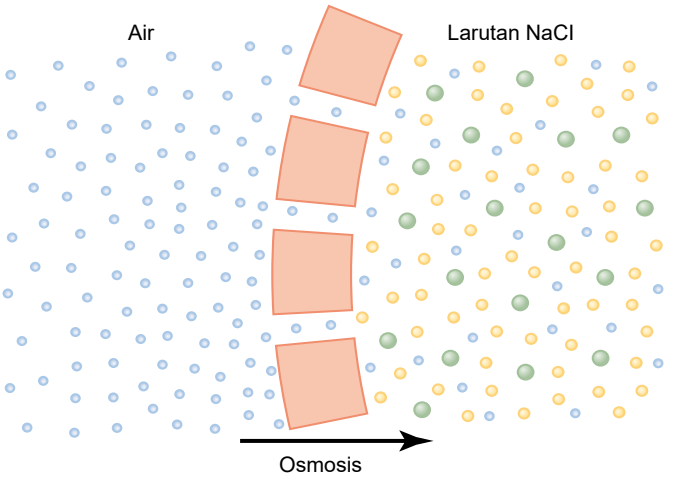
## Osmosis melalui Membran Permeabel Selektif "Difusi Neto" Air

Selama ini, zat yang paling banyak berdifusi melalui membran sel adalah air. Jumlah air yang berdifusi di setiap arah melalui membran sel darah merah per detik sebanyak kira-kira *100 kali volume sel itu sendiri*. Namun, *pada keadaan normal*, jumlah yang berdifusi dalam dua arah benar-benar seimbang sehingga tidak terjadi pergerakan neto air sedikitpun. Oleh karena itu, volume sel tetap konstan. Akan tetapi, pada keadaan tertentu, dapat terjadi *perbedaan konsentrasi air* antara kedua sisi membran, demikian pula halnya dengan konsentrasi zat lain. Bila hal itu terjadi, timbul pergerakan neto air melalui membran, yang mengakibatkan sel membengkak atau mengerut, bergantung arah pergerakan air. Proses pergerakan neto air ini disebabkan oleh adanya perbedaan konsentrasi air yang disebut *osmosis*.

Sebagai contoh osmosis, marilah kita mengasumsikan suatu keadaan seperti yang tampak pada Gambar 4-10, dengan air murni yang terdapat pada salah satu sisi membran sel dan larutan natrium klorida pada sisi lainnya. Molekul air dapat melalui membran sel dengan mudah, sedangkan ion natrium dan klorida sulit melaluinya. Oleh karena itu, larutan natrium klorida sebenarnya merupakan campuran dari molekul air yang bersifat permeabel, dan ion natrium serta ion klorida yang bersifat nonpermeabel, atau dengan kata lain, membran bersifat *permeabel selektif* untuk air tapi tidak untuk ion natrium dan klorida. Namun, adanya natrium dan klorida telah menggantikan beberapa molekul air pada sisi membran tempat ion-ion ini berada dan, karena itu, menurunkan konsentrasi molekul air sehingga lebih rendah daripada konsentrasi air murni. Akibatnya, sebagaimana yang diperlihatkan pada Gambar 4-10, lebih banyak molekul air yang membentur kanal pada sisi kiri, tempat air murni berada, dibandingkan pada sisi kanan, yang sudah berkurang konsentrasi airnya. Dengan demikian, pergerakan neto air terjadi dari kiri ke kanan artinya, *osmosis* terjadi dan air murni ke dalam larutan natrium klorida.

## Tekanan Osmotik

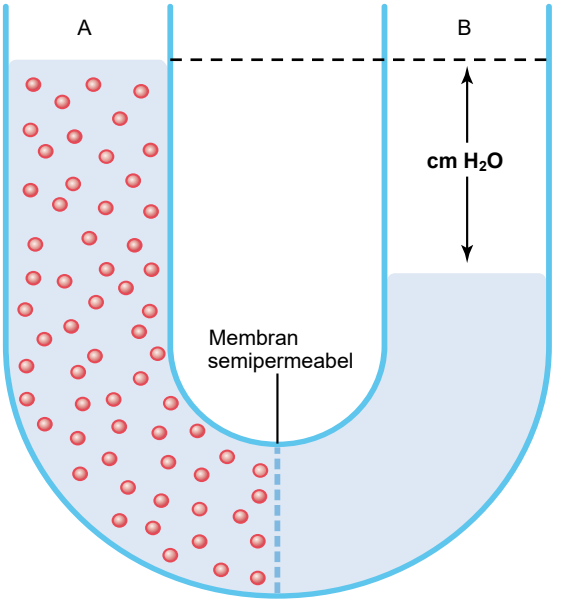
Jika dalam keadaan seperti Gambar 4-10 diberikan tekanan pada larutan natrium klorida, osmosis air ke dalam larutan tersebut akan menjadi lambat, terhenti, atau bahkan berbalik arah. Besarnya




**Gambar 4-10** Osmosis di membr an sel bila larutan natrium klorida ditempatkan di satu sisi membran dan air ditempatkan di sisi yang lain.

tekanan yang secara pasti diperlukan untuk menghentikan proses osmosis air disebut *tekanan osmotik* larutan natrium klorida.

Prinsip suatu perbedaan tekanan yang melawan osmosis ditunjukkan dalam Gambar 4-11, yang memperlihatkan membran permeabel selektif yang memisahkan dua kolom cairan, satu kolom mengandung air murni dan kolom lain mengandung larutan air dan zat terlarut yang tidak akan menembus membran. Osmosis air dari ruang B ke dalam ruang A menyebabkan kedua tingkat kolom cairan terpisah semakin jauh, sampai akhirnya timbul perbedaan tekanan yang cukup besar di antara kedua sisi membran untuk melawan efek osmotik. Perbedaan tekanan di sepanjang membran pada saat




**Gambar 4-11** Gambaran tekanan osmotik akibat osmosis yang terjadi melalui membran semipermeabel.

ini sama dengan tekanan osmotik larutan yang mengandung zat terlarut yang tak dapat berdifusi.

**Pentingnya Jumlah Partikel Osmotik (Konsentrasi Molar) dalam Menentukan Tekanan Osmotik.** Tekanan osmotik yang dihasilkan partikel dalam larutan ditentukan oleh jumlah partikel per unit volume cairan dan bukan oleh massa partikel, tak peduli partikel tersebut berupa molekul atau ion. Alasan untuk keadaan ini adalah bahwa rata-rata setiap partikel dalam larutan, tanpa memperhatikan massanya, menghasilkan jumlah tekanan yang sama terhadap membran. Oleh karena itu, partikel besar, yang mempunyai massa (m) lebih besar daripada partikel kecil, bergerak dengan kecepatan (v) yang lebih rendah. Partikel kecil bergerak dengan kecepatan yang lebih tinggi sehingga energi kinetik rata-ratanya (k), yang ditentukan oleh persamaan:

$$k = \frac{mv^2}{2}$$

adalah sama untuk setiap partikel kecil, yang berlaku juga untuk setiap partikel besar. Akibatnya, faktor yang menentukan tekanan osmotik suatu larutan adalah konsentrasi larutan yang ditentukan oleh jumlah partikel (yang sama dengan konsentrasi molarnya jika larutan tersebut merupakan molekul yang tidak terurai) dan bukan ditentukan oleh massa zat terlarut.

**"Osmotalitas" Osmol.** Untuk menyatakan konsentrasi suatu larutan yang ditentukan oleh jumlah partikel, digunakan satuan yang disebut osmol sebagai pengganti satuan gram.

Satu osmol adalah 1 gram berat molekul untuk zat terlarut yang mengalami osmosis aktif. Jadi, 180 gram glukosa, yang merupakan 1 gram berat molekul glukosa, setara dengan 1 osmol glukosa karena molekul glukosa tidak terurai menjadi ion. Jika suatu zat terlarut terurai menjadi dua ion, 1 gram berat molekul zat terlarut akan menghasilkan 2 osmol karena jumlah partikel osmotik aktif sekarang adalah dua kali lebih besar daripada zat terlarut yang tidak terurai. Oleh karena itu, bila NaC1 terurai sepenuhnya, 1 gram berat molekul natrium klorida, 58,5 gram, akan setara dengan 2 osmol.

Suatu larutan yang mengandung 1 osmol zat yang terlarut dalam 1 kilogram air dikatakan mempunyai osmolalitas sebesar 1 osmol/kg, dan larutan yang mengandung 1/1.000 osmol zat terlarut per kilogram mempunyai osmolalitas 1 mOsm/kg. Nilai osmolalitas normal cairan ekstraselular dan intrasel adalah kira-kira 300 mOsm/kg air.

**Hubungan Osmotalitas dengan Tekanan Osmotik.** Pada suhu tubuh normal, 37°C, nilai konsentrasi 1 osmol/L akan menimbulkan tekanan osmotik dalam larutan sebesar 19.300 mm Hg. Demikian pula, konsentrasi 1 mOsm/L setara dengan tekanan osmotik sebesar 19,3 mm Hg. Dengan mengalikan nilai ini dengan nilai konsentrasi cairan tubuh sebesar 300 mOsm, akan memberi total perhitungan tekanan osmotik cairan ini sebesar 5.790 mm Hg. Akan tetapi hasil pengukuran yang diperoleh, rata-rata hanya sekitar 5.500 mm Hg. Perbedaan ini disebabkan banyaknya ion dalam cairan tubuh, seperti ion natrium dan klorida, yang tarik-menarik dengan sangat kuat; akibatnya, kedua ion tersebut tidak dapat bergerak dengan bebas dalam cairan tubuh dan tak dapat menimbulkan potensial tekanan osmotik yang sesungguhnya. Oleh karena itu, nilai tekanan osmotik cairan tubuh yang sesungguhnya kira-kira 0,93 kali nilai yang dihitung.

**Istilah "Osmolaritas".** *Osmolaritas* adalah konsentrasi osmolar yang dinyatakan dengan osmol per liter larutan dan bukan osmol per kilogram air. Meskipun sudah ditentukan bahwa osmol per kilogram air (osmolalitas) yang menentukan tekanan osmotik, untuk larutan yang encer seperti yang terdapat dalam tubuh, perbedaan kuantitatif antara osmolaritas dan osmolalitas adalah kurang dari 1 persen. Oleh karena jauh lebih praktis untuk mengukur osmolaritas daripada osmolalitas, osmolaritas biasa dipakai di hampir semua studi faal.

## "Transpor Aktif" Zat melalui Membran

Kadang, sejumlah besar konsentrasi zat dibutuhkan di dalam cairan intraselular walaupun cairan ekstraselular hanya mengandung zat dengan konsentrasi yang kecil. Hal ini terjadi, misalnya, untuk ion kalium. Sebaliknya, konsentrasi ion lainnya harus dipertahankan dalam jumlah yang sangat rendah di dalam sel walaupun konsentrasinya dalam cairan ekstraselular besar. Hal ini khususnya terjadi untuk ion natrium. Tak satupun dari kedua keadaan tersebut yang dapat terwujud melalui proses difusi sederhana, karena difusi sederhana pada akhirnya akan menyetarakan konsentrasi pada kedua sisi membran. Sebagai gantinya, beberapa sumber energi harus menimbulkan pergerakan masif ion kalium ke dalam sel dan menyebabkan pergerakan masif ion natrium ke luar sel. Proses pada saat membran sel menggerakkan molekul atau ion "menanjak naik" melawan suatu gradien konsentrasi (atau "menanjak naik" melawan gradien listrik atau gradien tekanan), disebut *transpor aktif.*

Berbagai macam zat yang ditranspor secara aktif setidaknya melalui beberapa membran sel meliputi ion natrium, ion kalium, ion kalsium, ion besi, ion hidrogen, ion klorida, ion iodin, ion urat, beberapa jenis gula, dan sebagian besar asam amino.

**Transpor Aktif Primer dan Transpor Aktif Sekunder.** Transpor aktif terbagi dalam dua tipe berdasarkan sumber energi yang dipakai untuk menimbulkan transpor: *transpor aktif primer dan transpor aktif sekunder*. Pada transpor aktif primer, energi secara langsung diperoleh dari pemecahan adenosin trifosfat (ATP) atau beberapa senyawa fosfat berenergi-tinggi lainnya. Pada transpor aktif sekunder, energi sekunder diperoleh dari energi yang tersimpan dalam bentuk perbedaan konsentrasi ion dan molekul atau zat ion antara kedua sisi membran, yang ditimbulkan oleh proses transpor aktif primer sebelumnya. Kedua jenis transpor aktif tersebut bergantung pada *protein pembawa* yang menembus membran sel, yang juga terjadi pada proses difusi terfasilitasi. Akan tetapi, pada proses transpor aktif, fungsi protein pembawa berbeda dengan protein pembawa pada proses difusi terfasilitasi karena mampu memberikan energi kepada zat yang ditranspor untuk bergerak melawan gradien elek

trokimia. Berikut adalah beberapa contoh transpor aktif primer dan transpor aktif sekunder disertai penjelasan yang lebih detail mengenai prinsip dasar kedua proses tersebut.

## Transpor Aktif Primer

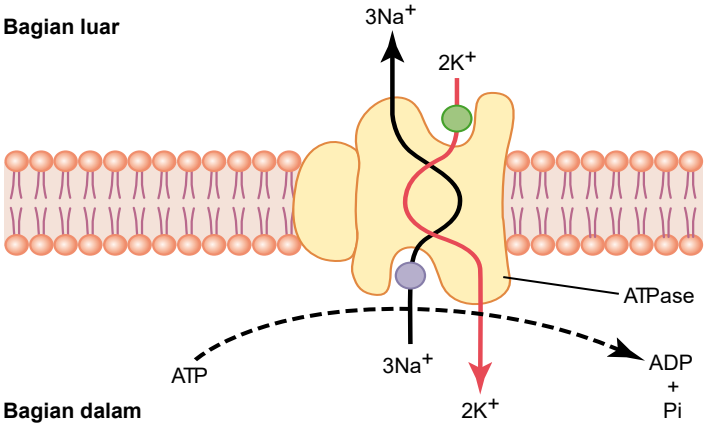
### Pompa Natrium-Kalium

Zat-zat yang ditranspor oleh transpor aktif primer di antaranya adalah natrium, kalium, kalsium, hidrogen, klorida, dan beberapa ion lainnya.

Mekanisme transpor aktif yang paling detail dipelajari adalah pompa *natrium-kalium* ($Na^+$-$K^+$), yaitu suatu proses transpor yang memompa ion natrium keluar melalui membran yang terdapat di semua sel dan pada saat yang sama, memompa ion kalium dari luar ke dalam. Pompa ini bertanggung jawab untuk menjaga perbedaan konsentrasi natrium dan kalium di antara kedua sisi membran sel dan berperan untuk menciptakan tegangan listrik yang bersifat negatif di dalam sel. Bab 5 akan menunjukkan bahwa pompa ini juga merupakan dasar bagi fungsi saraf, yang akan menghantarkan sinyal ke seluruh sistem saraf.

Gambar 4-12 memperlihatkan komponen fisik dasar pompa $Na^+$-$K^+$. *Protein pembawa* merupakan suatu kompleks yang terdiri atas dua protein globulus yang terpisah: protein yang lebih besar disebut subunit a dengan berat molekul kira-kira 100.000, dan protein yang lebih kecil disebut subunit dengan berat molekul sekitar 55.000. Walaupun fungsi protein yang lebih kecil belum diketahui (kecuali bahwa protein ini mungkin menahan kompleks protein dalam membran lipid), protein yang lebih besar memiliki tiga keistimewaan khusus yang penting untuk menjalankan fungsi pompa tersebut:

1. Memiliki tiga *reseptor tempat pengikatan ion natrium* pada bagian protein yang menonjol ke dalam sel.
2. Memiliki dua *reseptor untuk ion kalium* pada bagian luar protein.
3. Bagian dalam protein yang terletak dekat dengan tempat pengikatan natrium, memiliki aktivitas ATPase.




**Gambar 4-12** Postulat mekanisme pompa natrium-kalium. ADP, adenosin difosfat; ATP, adenosin trifosfat; Pi, ion fosfat.

Pada saat dua ion kalium terikat pada bagian luar protein pembawa dan tiga ion natrium terikat pada bagian dalamnya, fungsi ATPase pada protein akan menjadi aktif. ATPase yang aktif ini kemudian akan memecahkan satu molekul ATP, yang terurai menjadi adenosin difosfat (ADP) dan membebaskan energi yang berasal dari sebuah ikatan fosfat berenergi-tinggi. Energi yang dibebaskan ini, kemudian, diyakini menyebabkan perubahan bentuk dan kimiawi pada molekul protein pembawa, yang mendorong tiga ion natrium keluar dan tiga ion kalium ke dalam.

Seperti enzim-enzim lain, pompa $Na^+$-$K^+$ ATPase dapat berfungsi dalam arah yang sebaliknya. Jika gradien elektrokimia untuk ion $Na^+$ dan $K^+$ cukup meningkat secara eksperimental sehingga energi yang tersimpan dalam gradien tersebut lebih besar daripada energi kimiawi yang dihasilkan dari pemecahan ATP, kedua ion tersebut akan bergerak mengikuti gradien konsentrasinya dan pompa $Na^+$-$K^+$ akan menyintesis ATP dari ADP dan fosfat. Bentuk pompa $Na^+$-$K^+$ yang terfosforilasi, karena itu, dapat menyumbangkan fosfatnya pada ADP untuk memproduksi ATP atau menggunakan energi yang dimiliki untuk mengubah bentuk pompa dan memompa $Na^+$ keluar sel dan $K^+$ ke dalam sel. Konsentrasi relatif ATP, ADP, dan fosfat serta gradien elektrokimia untuk $Na^+$-$K^+$, akan menentukan arah reaksi enzim. Pada beberapa sel, misalnya sel saraf yang memiliki aktivitas listrik, 60 sampai 70 persen dari kebutuhan energi sel ditujukan untuk pemompaan $Na^+$ keluar dan $K^+$ ke dalam sel.

**Pompa $Na^+$-$K^+$ Penting dalam Pengaturan Volume Sel.** Salah satu fungsi terpenting pompa $Na^+$-$K^+$ adalah untuk mengatur volume setiap sel. Tanpa fungsi pompa ini, kebanyakan sel tubuh akan membengkak sampai pecah. Mekanisme yang mengontrol volume tersebut adalah sebagai berikut. Di dalam sel terdapat sejumlah besar protein dan molekul organik lain yang tidak dapat keluar dari sel. Kebanyakan komponen tersebut bermuatan negatif dan karena itu, akan menarik sejumlah besar kalium, natrium, dan ion positif lainnya. Semua molekul dan ion ini akan menyebabkan terjadinya osmosis air ke dalam sel. Jika hal ini tidak dikendalikan, sel akan membengkak sampai pecah. Mekanisme normal yang mencegah hal tersebut adalah pompa $Na^+$-$K^+$. Perhatikan sekali lagi bahwa pompa ini akan memompa tiga ion $Na^+$ keluar dari sel setiap terjadi pemasukan dua ion $K^+$ ke dalam. Membran sel juga memiliki permeabilitas yang jauh lebih rendah terhadap ion natrium dibandingkan ion kalium, sehingga begitu ion natrium berada di luar, ion tersebut sangat cenderung untuk tetap berada di sana. Jadi, keadaan ini memungkinkan ion untuk dapat keluar dari sel, dan akan mencetuskan proses osmosis air yang keluar dari sel. Bila sel mulai membengkak karena suatu sebab, pompa $Na^+$-$K^+$ akan menjadi aktif secara otomatis, dan akan mengeluarkan lebih banyak ion ke luar dan membawa air besertanya. Oleh karena itu, pompa $Na^+$-$K^+$ menjalankan peran pemantauan yang berkesinambungan untuk mempertahankan volume normal sel.

Sifat Elektrogenik Pompa $Na^+$-$K^+$. Kenyataan bahwa pompa $Na^+$-$K^+$ memindahkan tiga ion $Na^+$ ke luar sel untuk setiap dua ion $K^+$ yang masuk ke dalam berarti bahwa akhirnya, akan ada satu muatan positif yang pindah dari dalam sel ke luar sel pada setiap siklus pompa. Hal ini menimbulkan kepositifan diluar sel

sedangkan ion posiif berkurang jumlahnya di dalam sel yang berarti bagian dalam sel berada dalam kenegatifan. Oleh karena itu, pompa $Na^+$-$K^+$ dikatakan bersifat elektrogenik karena menimbulkan potensial listrik di antara kedua sisi membran sel. Seperti yang dibahas Bab 5, Potensial listrik tersebut merupakan kebutuhan dasar di dalam serabut saraf dan otot untuk menghantarkan sinyal saraf dan otot.

### Transpor Aktif Primer untuk Ion Kalsium

Mekanisme transpor aktif primer yang penting lainnya adalah *pompa kalsium*. Ion kalsium normalnya dipertahankan pada konsentrasi yang sangat rendah dalam sitosol intraselular di hampir semua sel tubuh, dengan konsentrasi kira-kira 10.000 kali lebih kecil daripada konsentrasinya dalam cairan ekstraselular. Keadaan ini diwujudkan terutama melalui dua pompa kalsium transpor aktif primer. Sebuah pompa terdapat di membran sel dan memompa kalsium ke luar sel. Pompa lainnya memompa ion kalsium ke dalam satu atau lebih organel intrasel yang bervesikel seperti retikulum sarkoplasma sel otot dan mitokondria yang terdapat di semua sel. Di setiap pompa tersebut, protein pembawa menembus membran dan berfungsi sebagai suatu enzim ATPase, yang memiliki kemampuan yang sama untuk memecahkan ATP seperti ATPase pada protein pembawa natrium. Perbedaannya adalah bahwa protein ini memiliki tempat pengikatan yang sangat spesifik untuk kalsium dan bukan untuk natrium.

### Transpor Aktif Primer untuk Ion Hidrogen

Transpor aktif primer untuk ion hidrogen penting di dua tempat di dalam tubuh: (1) di kelenjar gaster pada lambung dan (2) di bagian akhir tubulus distal dan duktus koligentes kortikalis pada ginjal.

Di kelenjar gaster, *sel-sel parietal* yang terletak di lapisan dalam memiliki mekanisme aktif primer yang paling poten dari bagian tubuh manapun untuk mentranspor ion hidrogen. Ini adalah dasar terjadinya sekresi asam hidroklorida pada proses pencernaan di lambung. Pada ujung sekretorik sel parietal, konsentrasi ion hidrogen dapat meningkat sejuta kali lipat dan kemudian dilepaskan bersama dengan ion klorida untuk membentuk asam hidroklorida.

Di tubulus renal, khususnya *intercalated cells* di bagian akhir tubulus distal dan duktus koligentes kortikalis, terjadi juga proses transpor ion hidrogen melalui transpor aktif primer. Dalam hal ini, sejumlah besar ion hidrogen akan disekresikan dari darah ke dalam urin yang bertujuan untuk membuang ion hidrogen (hidrogen) yang berlebihan dari cairan tubuh. lon hidrogen dapat disekresikan ke dalam urin dengan melawan gradien konsentrasi sebesar kira-kira 900 kali lipat.

### Aktivitas Energi Transpor Aktif Primer

Jumlah energi yang diperlukan untuk mentranspor suatu zat secara aktif melalui membran ditentukan oleh banyaknya zat yang dapat dipekatkan selama transpor. Dibandingkan dengan energi yang diperlukan untuk memekatkan zat sebanyak 10 kali lipat, maka untuk memekatkan zat sebanyak 100 kali lipat di butuhkan energi dua kali lebih banyak, dan untuk memekatkannya 1.000 kali lipat di butuhkan energi tiga kali lebih banyak. Dengan kata lain, energi yang dibutuhkan sebanding dengan *logaritma* dari kadar zat yang dipekatkan, seperti yang dinyatakan oleh rumus berikut.

$$\text{Energi (dalam kalori per osmol)} = 1.400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Jadi, dalam satuan kalori, jumlah energi yang diperlukan untuk memekatkan 1 osmol zat sebanyak 10 kali lipat adalah sekitar 1.400 kalori; atau untuk sebanyak 100 kali lipat, diperlukan energi 2.800 kalori. Kita dapat mengetahui bahwa energi yang dikeluarkan untuk memekatkan zat di dalam sel atau untuk mengeluarkan zat dari sel dengan melawan gradien konsentrasi, dapat berjumlah sangat besar. Beberapa sel, seperti sel yang melapisi tubulus ginjal dan banyak sel kelenjar, mengeluarkan sebanyak 90 persen energinya hanya untuk tercapainya fungsi tersebut.

### Transpor Aktif Sekunder—Ko-Transpor dan Transpor-Tukar

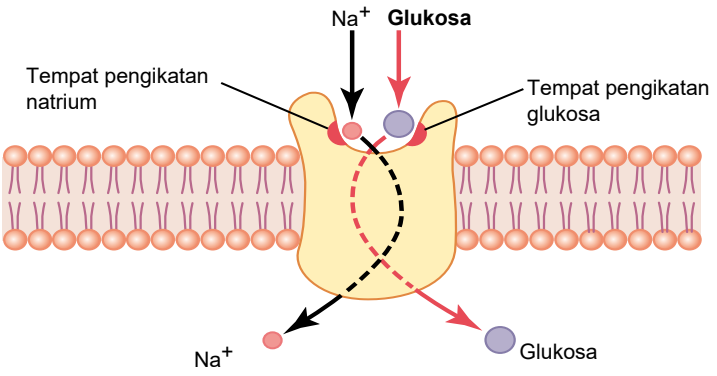
Bila ion natrium ditranspor keluar dari sel melalui transpor aktif primer, biasanya timbul gradien konsentrasi yang besar dari natrium di kedua sisi membran sel konsentrasi yang tinggi di luar sel dan konsentrasi yang sangat rendah di dalamnya. Gradien ini menandakan adanya cadangan energi, karena natrium yang berlebih di luar membran sel selalu berusaha untuk berdifusi ke dalam. Dalam kondisi yang sesuai, energi difusi natrium tersebut dapat menarik zat lain untuk ikut bersama natrium melalui membran sel. Fenomena ini disebut ko-transpor; ini adalah salah satu bentuk *transpor aktif sekunder*.

Agar natrium dapat menarik zat lain untuk ikut bersama dengannya, dibutuhkan suatu mekanisme yang berpasangan. Hal tersebut dicapai dengan adanya protein pembawa lain dalam membran sel. Dalam hal ini, pembawa bertindak sebagai titik pengikatan untuk ion natrium dan untuk zat yang ikut ditranspor bersama natrium. Begitu keduanya terikat, gradien energi ion natrium akan menyebabkan ion natrium dan zat lain yang ikut ditranspor, masuk ke dalam sel.

Pada *transpor-tukar*, ion natrium juga berusaha untuk berdifusi ke dalam sel karena gradien konsentrasinya yang besar. Namun, kali ini, zat yang ditranspor berada di dalam sel dan harus ditranspor ke luar. Oleh karena itu, ion natrium akan berikatan dengan protein pembawa pada bagian protein yang menonjol ke permukaan luar membran, sedangkan zat yang akan ditranspor berikatan dengan bagian protein pembawa yang menonjol ke dalam. Setelah keduanya terikat, terjadi perubahan bentuk, dan energi yang dibebaskan oleh pergerakan ion natrium ke dalam akan menyebabkan zat yang ditranspor tersebut bergerak ke luar.

### Ko-Transpor Glukosa dan Asam Amino Bersama Ion Natrium

Glukosa dan banyak asam amino ditranspor ke dalam sebagian besar sel dengan melawan gradien konsentrasi yang besar; mekanisme untuk hal ini seluruhnya dilakukan melalui mekanisme ko-transpor yang tampak pada Gambar 4-13. Perhatikan bahwa protein pembawa memiliki dua tempat pengikatan pada sisi luarnya, satu untuk natrium dan satu lagi untuk glukosa. Konsent-




**Gambar 4-13** Postulat mekanisme ko-transpor natrium untuk glukosa.

rasi ion natrium juga tinggi di luar dan rendah di dalam, yang memberi energi untuk proses transpor. Keistimewaan protein tersebut adalah bahwa perubahan bentuk yang memungkinkan pergerakan natrium ke dalam tidak akan terjadi sampai molekul glukosa ikut terikat. Begitu keduanya terikat, secara otomatis terjadi perubahan bentuk, dan natrium serta glukosa ditranspor ke dalam sel dalam waktu yang bersamaan. Oleh karena itulah maka, hal ini disebut sebagai suatu mekanisme *ko-transpor natrium-glukosa.* Ko-transporter natrium-glukosa terutama merupakan mekanisme yang sangat penting dalam mentranspor glukosa melalui sel-sel epitel ginjal dan usus, sebagaimana telah dibahas dalam Bab 27 dan 65.

*Ko-transpor natrium untuk asam amino* terjadi dengan cara yang sama seperti untuk glukosa, kecuali bahwa asam amino menggunakan kelompok (set) protein transpor yang berbeda. Ada lima *protein transpor asam amino* yang telah dikenali, dan masing-masing bertanggung jawab untuk mentranspor sekelompok asam amino sesuai karakteristik molekul yang spesifik.

Ko-transpor natrium pada glukosa dan asam amino khususnya terjadi melalui sel epitel saluran cerna dan sel tubulus renal pada ginjal, yang bertujuan mencetuskan proses absorpsi zat-zat tersebut ke dalam darah, yang akan dibahas di bab-bab berikutnya.

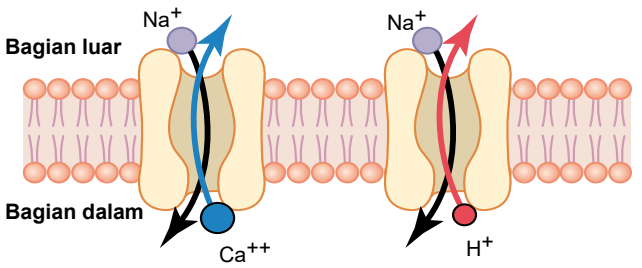
Mekanisme ko-transpor lain yang penting setidaknya untuk beberapa sel meliputi ko-transpor ion kiorida, ion iodin, ion besi, dan ion urat.

## Transpor-Tukar Natrium untuk Ion Kalsium dan Ion Hidrogen

Dua mekanisme transpor-tukar (transpor yang terjadi berlawanan arah dengan ion utama) yang penting, terutama adalah *transpor-tukar natrium-kalsium* dan *transpor-tukar natrium-hidrogen* (Gambar 4-14).

Transpor-tukar kalsium terjadi di seluruh atau hampir seluruh membran sel, dengan ion natrium yang bergerak ke dalam dan ion kalsium ke luar, dan keduanya terikat pada protein transpor yang sama namun disesuaikan untuk tujuan transpor-tukar. Transpor-tukar kalsium ini adalah jenis transpor tambahan selain transpor aktif primer kalsium yang terjadi di beberapa sel.

Transpor-tukar natrium-hidrogen terjadi di beberapa jaringan. Contoh yang penting khususnya adalah transpor yang terjadi di dalam tubulus proksimal ginjal tempat ion natrium bergerak




**Gambar 4-14** Transpor-tukar natrium pada kalsium dan ion hidrogen.

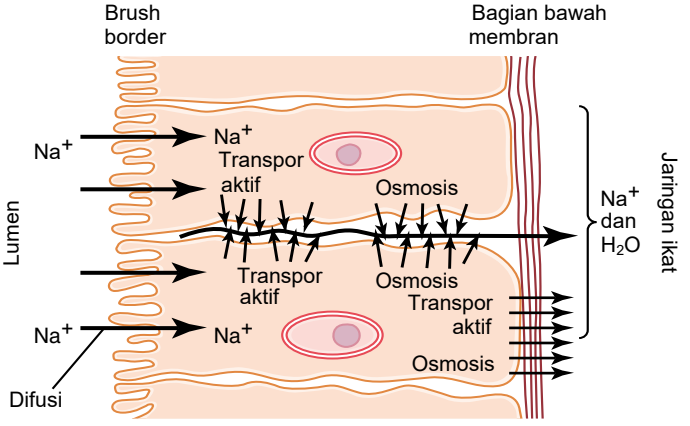
dari dalam lumen ke dalam sel tubulus, sedangkan ion hidrogen ditranspor ke dalam lumen. Mekanisme ini tidak begitu kuat dalam menghasilkan pemekatan ion hidrogen dibandingkan dengan mekanisme transpor aktif primer untuk ion hidrogen yang terjadi di beberapa bagian tubulus renal yang lebih distal, tetapi mekanisme ini dapat mentranspor *sejumlah besar ion hidrogen*, yang merupakan kunci untuk pengaturan ion hidrogen dalam cairan tubuh, yang akan dibahas secara detail di Bab 30.

## Transpor Aktif melalui Lapisan-Lapisan Sel

Di banyak tempat di dalam tubuh, zat harus ditranspor seluruhnya melalui lapisan-lapisan sel dan bukan melalui membran sel. Transpor jenis ini terjadi melalui (1) epitel usus, (2) epitel tubulus ginjal, (3) epitel semua kelenjar eksokrin, (4) epitel kandung empedu, dan (5) membran pleksus koroideus otak, serta membran lainnya.

Mekanisme dasar untuk transpor zat melalui lapisan-lapisan sel adalah (1) *transpor* aktif melalui membran sel *pada salah satu sisi* sel yang terdapat di lapisan tersebut dan kemudian (2) *difusi sederhana* atau *difusi terfasilitasi* melalui membran *pada sisi sel yang berlawanan.*

Gambar 4-15 memperlihatkan suatu mekanisme untuk transpor ion natrium melalui lapisan epitel usus, kandung empedu, dan tubulus renal. Gambar ini memperlihatkan bahwa sel epitel saling berhubungan erat pada ujung luminal sel tersebut melalui pertautan yang disebut "*kisses*". *Brush border* di permukaan sel yang menghadap ke lumen bersifat permeabel terhadap ion natrium dan air. Oleh karena itu, natrium dan air




**Gambar 4-15** Mekanisme dasar transpor aktif melalui suatu lapisan sel.

berdifusi dengan mudah ke dalam sel. Kemudian, pada bagian basal dan lateral membran sel, ion natrium secara aktif ditranspor masuk ke dalam cairan ekstraselular di sekitar jaringan ikat dan pembuluh darah. Hal ini akan menciptakan gradien konsentrasi ion natrium yang tinggi di kedua sisi membran tersebut, yang kemudian menyebabkan terjadinya osmosis air. Jadi, transpor aktif ion natrium pada sisi basolateral sel epitel tidak saja mentranspor ion natrium tetapi juga mentranspor air.

Mekanisme ini digunakan hampir semua zat makanan, ion, dan zat lainnya yang diabsorbsi ke dalam darah dan usus; proses reabsorbsi zat yang sama dan filtrat glomerulus oleh tubulus renal juga menggunakan mekanisme tersebut.

Seluruh bacaan ini memaparkan sejumlah contoh berbagai jenis transpor yang dibahas dalam bab ini.

## Daftar Pustaka


Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases, *FEBS Lett* 555:72, 2003.

Ashcroft FM: From molecule to malady, *Nature* 440:440, 2006.

Benos DJ, Stanton BA: Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels, *J Physiol* 520:631, 1999.

Benziane B, Chibalin AV: Frontiers: skeletal muscle sodium pump regulation: a translocation paradigm, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E553, 2008.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function, *Physiol Rev* 89:847, 2009.

Blaustein MP, Zhang J, Chen L, et The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link satt retention to hypertension, *Hypertension* 53:291, 2009.

BrOer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.

DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels: what's next? *J Physiol* 586:5305, 2008.

Decoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways, *Physiol Rev* 83:475, 2003.

DiPolo R, Beau0 L: Sodium/calcium exchanger: influence of metabolic regulation on ion carrier interactions, *Physiol Rev* 86:155, 2006.

Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC: Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis, *Hypertension* 51:1265, 2008.

Gadsby DC: Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:344, 2009.

Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA: Molecular structure and physiological function of chloride channels, *Physiol Rev* 82:503, 2002.

Kaupp UB, Seifert R: Cyclic nucleotide-gated ion channels, *Physiol Rev* 82:769, 2002.

King LS, Kozono D, Agre P: From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology, Nat Rev Mol Cell Biol 5:687, 2004.

Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP: ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases, *J Biol Chem* 284:20447, 2009.

Mazzochi C, Benos DJ, Smith PR: interaction of epithelial ion channels with the actin-based cytoskeleton, *Am J Physiol Rena! Physiol* 291:F1113, 2006.

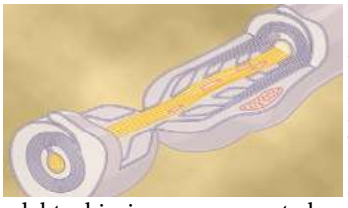
Peres A, Giovannardi S, Bossi E, Fesce R: Electrophysiological insights into the mechanism of ion-coupled cotransporters, *News Physiol Sci* 19:80, 2004.

Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport, *Physiol Rev* 80:211, 2000.

Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G: The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition, *Pflugers Arch* 457:609, 2009.

Tian J, Xie ZJ: The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains, *Physiology (Bethesda)* 23:205, 2008.

# Potensial Membran dan Potensial Aksi



Di hampir semua sel tubuh terdapat potensial listrik yang melintasi membran. Selain itu, pada beberapa sel, misalnya sel saraf dan sel otot, mampu membangkitkan sendiri impuls elektrokimia yang cepat berubah pada membrannya dan impuls ini digunakan untuk menghantarkan sinyal sepanjang membran saraf dan otot. Pada tipe sel lainnya, seperti sel kelenjar,makrofag,dan sel yang bersilia,perubahan lokal pada potensial membran juga mengaktifkan banyak fungsi sel. Pembicaraan kita saat ini berhubungan dengan potensial membran yang dibangkitkan, baik pada keadaan istirahat maupun pada saat sel saraf dan sel otot beraktivitas.

## Fisika Dasar Potensial Membran

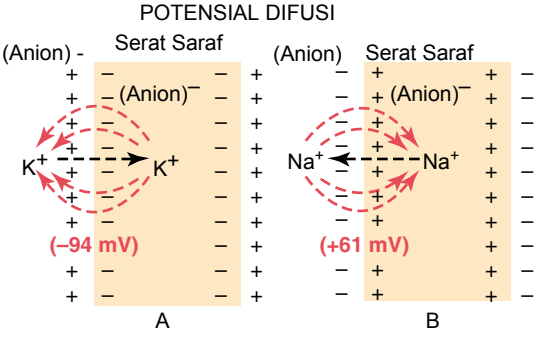
### Potensial Membran yang Disebabkan oleh Difusi

**"Potensial Difusi" yang Disebabkan Perbedaan Konsentrasi Ion pada Kedua Sisi Membran.** Pada Gambar 5-1A, konsentrasi kalium di *bagian dalam* membran serabut saraf sangat tinggi, sedangkan di *bagian luar* membran sangat rendah. Mari kita asumsikan bahwa membran pada contoh ini bersifat permeabel terhadap ion kalium tetapi tidak terhadap ion lainnya. Oleh karena gradien konsentrasi kalium dari dalam sel ke luar sel besar, terdapat kecenderungan kuat untuk sejumlah besar ion kalium berdifusi ke luar melalui membran. Ketika hal tersebut terjadi, ion kalium membawa muatan listrik positif ke luar, sehingga membentul elektropositivitas di luar membran dan elektronegativitas di dalam akibat anion-anion negatif yang tetap tertinggal dan tidak berdifusi ke luar bersama kalium. Dalam waktu satu milidetil atau lebih, perbedaan potensial antara bagian dalam dan luar, yang disebut sebagai *potensial difusi*, menjadi cukup besar untuk menghambat difusi kalium neto selanjutnya ke bagian luar, meskipun gradien konsentrasi ion kalium cukup tinggi. Pada serabut saraf mamalia normal, *perbedaan potensial yang dibutuhkan adalah sekitar 94 milivolt, dengan keadaan negatif di dalam membran serabut.*

Gambar 5-1*B* menjelaskan fenomena yang sama seperti pada Gambar 5-1*A*, tetapi sekarang dengan konsentrasi ion natrium yang tinggi di *luar membran* dan rendah di dalam. lon- ion ini juga bermuatan positif. Sekarang, membran menjadi sangat permeabel terhadap ion membran menjadi sangat permeabel terhadap ion natrium tetapi tidak permeabel untuk semua ion lainnya. Difusi ion natrium bermuatan positif ke bagian dalam membentuk potensial membran di kutub yang berlawanan seperti pada Gambar 5-1*A*, dengan muatan negatif di luar dan muatan positif di dalam. Sekali lagi, potensial membran meningkat cukup tinggi dalam beberapa milidetik untuk menghambat difusi ion natrium selanjutnya ke dalam; namun, saat ini, pada serabut saraf mamalia, *potensialnya adalah sekitar positif 61 milivolt di dalam serabut.*

Jadi, pada kedua bagian Gambar 5-1, kita mengetahui bahwa perbedaan konsentrasi ion yang melintasi membran permeabel yang selektif, dalam kondisi tertentu, menimbulkan potensial membran. Di akhir bab ini, akan ditunjukkan bahwa banyak perubahan yang cepat pada potensial membran, yang diamati selama transmisi impuls saraf dan otot, berasal dari terjadinya perubahan cepat pada potensial difusi tersebut.

**Hubungan Potensial Difusi terhadap Perbedaan Konsentrasi—Potensial Nernst.** Nilai potensial difusi yang melintasi suatu membran, yang berbanding terbalik dengan difusi net suatu partikel ion melalui membran disebut *potensial Nernst* untuk ion tersebut, yaitu suatu istilah yang telah diperkenalkan dalam Bab 4. Besarnya potensial Nernst ini diten-




**Gambar 5-1 A,** Pembentukan potensial "difusi" yang melintasi membran sel, yang disebabkan oleh difusi ion katium dari bagian datam sel ke bagian luar melalui suatu membran yang bersifat permeabet selektif hanya terhadap kalium. B, Pembentukan "potensial difusi" bila membran hanya permeabet untuk ion natrium. Perhatikan bahwa potensial membran di sisi dalam bersifat negatif bila ion katium berdifusi, dan positif bila ion natrium berdifusi karena gradien konsentrasi yang berlawanan pada kedua ion ini.

tukan oleh perbandingan konsentrasi ion spesifik tersebut pada kedua sisi membran. Semakin besar perbandingan ini, semakin besar kecenderungan ion tersebut berdifusi ke satu arah, dan oleh karena itu, semakin besar pula potensial Nernst yang dibutuhkan untuk mencegah difusi neto tambahan. Persamaan berikut, yang disebut persamaan Nernst, dapat dipakai untuk menghitung potensial Nernst untuk setiap ion univalen pada suhu tubuh normal 98,6°F (37°C):

$$\text{EMF (milivolt)} = \pm 61 \times \log \frac{\text{Konsentrasi sisi dalam}}{\text{Konsentrasi sisi luar}}$$

dengan EMF sebagai gaya penggerak elektron.

Bila menggunakan rumus ini, biasanya telah diasumsikan bahwa potensial pada cairan ekstraselular di luar membran tetap pada potensial nol, dan potensial Nernst adalah potensial di dalam membran. Juga, tanda potensial adalah positif (+) jika ion yang berdifusi dari dalam ke luar merupakan ion negatif, dan negatif (—) jika ion ini merupakan ion positif. Jadi, bila konsentrasi ion kalium positif di sisi dalam besarnya 10 kali konsentrasinya di sisi luar, maka log 10 adalah 1, jadi potensial Nernst yang dihitung menjadi —61 milivolt di dalam membran.

### Perhitungan Potensial Difusi bila Membran Bersifat Permeabel terhadap Beberapa Macam Ion

Bila membran bersifat permeabel terhadap beberapa macam ion, potensial difusi yang timbul bergantung pada tiga faktor: (1) polaritas muatan listrik masing-masing ion, (2) permeabilitas membran *(P)* terhadap masing-masing ion, dan (3) konsentrasi *(C)* masing-masing ion di sisi dalam *(i)* dan di sisi luar *(o)* membran. Jadi, pada rumus berikut, yang disebut *persamaan Goldman*, atau *persamaan Goldman-Hodgkin-Katz,* dihasilkan perhitungan potensial membran di *sisi dalam* membran bila dua ion positif univalen, yakni natrium ($Na^+$) dan kalium ($K^+$), dan satu ion negative univalen, yakni ion klorida ($Cl^-$), ikut terlibat.

$$\text{EMF (millivolt)} = -61 \times \log \frac{C_{Na_i^+} P_{Na^+} + C_{K_i^+} P_{K^+} + C_{Cl_o^-} P_{Cl^-}}{C_{Na_o^+} P_{Na^+} + C_{K_o^+} P_{K^+} + C_{Cl_i^-} P_{Cl^-}}$$

Mari kita pelajari kegunaan dan makna dari persamaan ini. Pertama, ion natrium, kalium, dan klorida sebenarnya merupakan ion terpenting yang terlibat dalam timbulnya potensial membran dalam serat saraf dan otot, serta di sel neuron pada sistem saraf pusat. Gradien konsentrasi masing-masing ion yang melintasi membran ini membantu menentukan voltase potensial membran.

Kedua, tingkat kegunaan tiap-tiap ion dalam menentukan voltase berbanding lurus dengan permeabilitas membran terhadap ion tertentu tersebut. Artinya, jika membran memiliki permeabilitas nol terhadap ion kalium maupun ion klorida, potensial membran seluruhnya akan didominasi oleh gradien konsentrasi ion natrium saja, dan potensial yang dihasilkan akan sama nilainya dengan potensial Nernst untuk natrium. Hal ini berlaku juga untuk masing-masing kedua ion yang lain jika membran menjadi permeabel selektif untuk salah satu ion saja.

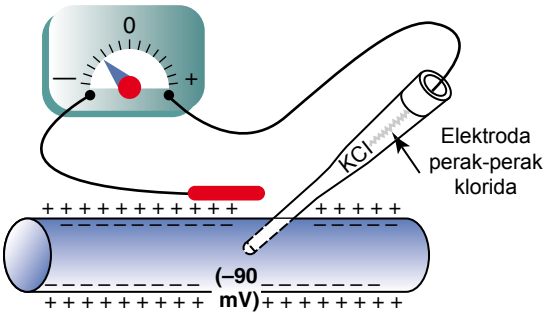
Ketiga, gradien konsentrasi ion positif yang berasal dari *sisi dalam* membran terhadap *sisi luar* menimbulkan elektronegativitas di sisi dalam membran. Hal ini disebabkan oleh kelebihan ion positif yang berdifusi ke luar bila konsentrasinya di sisi dalam lebih besar daripada di sisi luar. Peristiwa ini membawa muatan positif ke sisi luar namun meninggalkan anion negatif yang tidak dapat berdifusi di sisi dalam, sehingga menimbulkan elektronegativitas di dalam. Efek yang berlawanan terjadi bila didapati gradien untuk ion negatif. Dalam konteks ini, gradien ion klorida dari *sisi luar ke sisi dalam* menyebabkan keadaan negatif di dalam sel sebab kelebihan ion klorida bermuatan negatif berdifusi ke dalam, sambil meninggalkan ion positif yang tidak dapat berdifusi di sisi luar.

Keempat, seperti yang akan dijelaskan nanti, permeabilitas kanal natrium dan kalium akan mengalami perubahan cepat selama transmisi impuls saraf, sedangkan permeabilitas kanal klorida tidak mengalami begitu banyak perubahan selama proses tersebut. Oleh karena itu, perubahan permeabilitas terhadap natrium dan kalium yang cepat terutama bertanggung jawab untuk transmisi sinyal di saraf yang merupakan subjek dari sebagian besar hal yang dibicarakan dalam sisa bab ini.

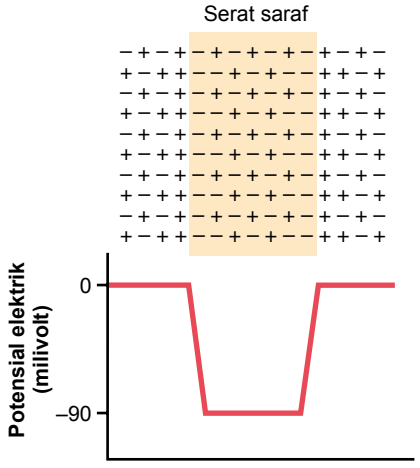
## Pengukuran Potensial Membran

Metode untuk mengukur potensial membran secara teori bersifat sederhana namun sering kali sulit secara praktik karena kebanyakan serabut berukuran kecil. Gambar **5-2** menunjukkan sebuah pipet kecil yang diisi dengan suatu larutan elektrolit. Pipet tersebut ditusukkan melalui membran sel ke bagian dalam serabut. Kemudian elektroda lain, yang disebut "elektroda indifferen", ditempatkan di dalam cairan ekstrasel, dan perbedaan potensial antara bagian dalam dan bagian luar serabut diukur dengan menggunakan sebuah voltmeter yang tepat. Voltmeter ini merupakan alat elektronik yang sangat canggih dan mampu mengukur voltase yang rendah walaupun ada tahanan yang sangat besar terhadap aliran listrik yang melalui ujung mikropipet, biasanya memiliki diameter lumen kurang dari 1 μm dan dengan tahanan lebih dari sejuta ohm. Agar dapat merekam *perubahan* yang cepat pada potensial membran selama transmisi impuls saraf, mikroelektroda dihubungkan dengan sebuah osiloskop, seperti yang dijelaskan nanti dalam bab ini.

Bagian bawah Gambar **5-2** memperlihatkan potensial listrik yang diukur pada setiap titik di dalam atau di dekat membran serat saraf, yang dimulai pada sisi kiri gambar dan terus ke kanan.




**Gambar 5-2** Pengukuran potensial membran pada sebuah serat saraf dengan menggunakan mikroelektroda.




**Gambar 5-3** Penyebaran ion yang bermuatan negatif dan positif di dalam cairan ekstraselular yang mengelilingi serat saraf dan di cairan di dalam serabut; perhatikan jajaran muatan-muatan negatif sepanjang permukaan dalam membran dan muatan positif sepanjang permukaan luar. Gambar bawah memperlihatkan perubahan potensial membran yang berlangsung tiba-tiba dan terjadi di kedua sisi serat.

Selama elektroda berada di sisi luar membran saraf, potensial yang terekam adalah nol, yang merupakan potensial dari cairan ekstraselular. Selanjutnya, saat elektroda perekam melewati area perubahan voltase pada membran sel (yang disebut *lapisan dipolar listrik*), potensial akan turun secara tiba-tiba ke –90 milivolt. Ketika bergerak melintasi pusat serabut, potensial menetap pada tingkat yang stabil di nilai –90 milivolt, tetapi segera berbalik kembali ke nol dalam seketika saat bergerak melewati membran pada sisi yang berlawanan.

Untuk membentuk potensial negatif di dalam membran, hanya ion-ion positif saja yang harus diangkut ke luar dalam jumlah secukupnya agar dapat membentuk lapisan listrik dipolar pada membran itu sendiri. Semua ion yang tertinggal di dalam serabut saraf dapat berupa ion negatif dan ion positif, seperti ditunjukkan pada bagian atas Gambar 5-3. Oleh karena itu, hanya diperlukan sedikit sekali ion yang harus dipindahkan melalui membran agar dapat membentuk "potensial istirahat" normal sebesar –90 milivolt di dalam serat saraf; dengan kata lain, hanya sekitar 1/3.000.000 sampai 1/100.000.000 muatan positif total dalam serabut yang perlu dipindahkan. Juga, sedikit ion positif dalam jumlah yang sama bergerak dari luar ke dalam serabut sehingga dapat membalikkan potensial dari –90 milivolt menjadi sebesar +35 milivot dalam waktu 1/10.000 detik. Pola perubahan ion yang cepat ini menimbulkan sinyal saraf yang akan kita bicarakan kemudian dalam bab ini.

## Potensial Membran Istirahat Saraf

Potensial membran istirahat pada serat saraf besar ketika tidak mentransmisikan sinyal saraf adalah sekitar –90 milivolt. Artinya, potensial *di dalam serat* adalah 90 milivolt lebih negatif daripada potensial di cairan ekstraselular di luar serabut. Pada beberapa paragraf berikut, sifat transpor membran saraf istirahat bagi natrium dan kalium serta berbagai faktor yang menentukan nilai potensial istirahat dibahas.

**Transpor Aktif Ion Natrium dan Kalium melalui Membran—Pompa Natrium-Kalium ($Na^+$-$K^+$).** Pertama-tama, mari kita ingat kembali pembicaraan pada Bab 4 bahwa semua membran sel tubuh mempunyai pompa $Na^+$-$K^+$ yang sangat kuat dan secara terus-menerus mentranspor transports ion natrium keluar dari serabut dan ion kalium ke dalam, seperti yang digambarkan pada sisi kiri Gambar 5-4. Selanjutnya, perhatikan bahwa ini adalah pompa elektrogenik sebab lebih banyak muatan positif yang dipompa keluar daripada ke dalam (tiga ion $Na^+$ ke luar untuk setiap dua ion $K^+$ yang ke dalam), yang meninggalkan defisit ion positif di dalam; hal ini menyebabkan potensial negatif di dalam membran sel.

Pompa $Na^+$-$K^+$ ini juga menimbulkan gradien konsentrasi yang besar untulk natrium dan kalium di kedua sisi membran saraf istirahat. Gradien tersebut adalah sebagai berikut.

**$Na^+$ (di luar): 142 mEq/L**

**$Na^+$ (di dalam): 14 mEq/L**

**$K^+$ (di luar): 4 mEq/L**

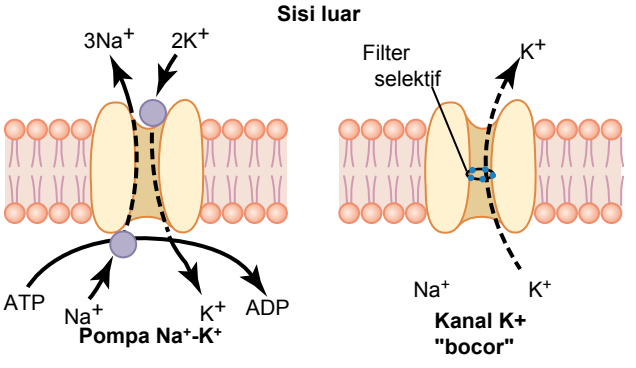
**$K^+$ (di dalam): 140 mEq/L**

Perbandingan kedua ion ini masing-masing dari dalam ke luar adalah:

$$Na^+_{di\ dalam}/Na^+_{di\ luar} = 0.1$$

$$K^+_{di\ dalam}/K^+_{di\ luar} = 35.0$$

**Kebocoran Kalium melalui Membran Saraf.** Bagian kanan Gambar 5-4 menunjukkan suatu protein kanal, kadang disebut *"daerah pori berdua", kanal kalium, atau kanal "bocor" kalium,* dalam membran saraf yang dapat dilalui oleh ion-ion kalium sekalipun pada sel istirahat. Struktur dasar kanal kalium telah dibahas dalam Bab 4 (Gambar 4-4). Kanal-kanal bocor $K^+$ ini juga dapat dilewati sedikit ion natrium, tetapi jauh lebih permeabel terhadap kalium dari pada terhadap natrium, normalnya sekitar 100 kali lebih permeabel. Seperti yang akan dibahas nanti, perbedaan permeabilitas ini adalah faktor kunci dalam menentukan nilai potensial membran istirahat yang normal.

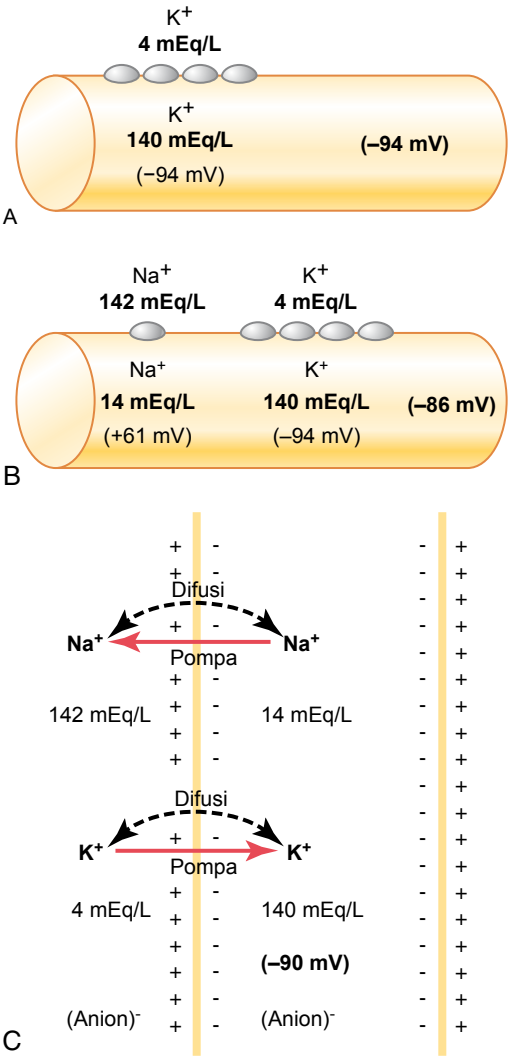



**Gambar 5-4** Sifat fungsional pompa $Na^+$-$K^+$ dan kanal "bocor" $K^+$(katium-natrium).ADP, adenosin difosfat; ATP, adenosin trifosfat. Kanal "bocor" $K^+$ juga melewatkan sedikit ion $Na^+$ ke datam tetapi jauh lebih permeabel terhadap $K^+$.

## Asal Potensial Membran Istirahat Normal

**Gambar 5-5** menggambarkan faktor-faktor penting pada pembentukan potensial membran istirahat normal sebesar —90 milivolt. Faktor-faktor tersebut adalah sebagai berikut.

**Kontribusi Potensial Difusi Kalium.** Pada Gambar 5-5A, kita membuat asumsi bahwa pergerakan ion melalui membran hanyalah difusi dari ion kalium, seperti yang digambarkan oleh kanal terbuka antara simbol kalium ($K^+$) di dalam dan di luar membran. Oleh karena tingginya perbandingan antara ion kalium di dalam dan di luar, yakni 35:1, potensial Nernst yang sesuai dengan perbandingan ini adalah —94 milivolt karena logaritma 35 adalah 1,54, dan hasil ini dikali dengan —61 milivolt sama dengan —94 milivolt. Oleh karena itu, jika ion kalium adalah satu-satunya faktor yang menyebabkan potensial istirahat, potensial istirahat *dalam serabut* ini akan setara dengan —94 milivolt, seperti yang diperlihatkan pada gambar.




**Gambar 5-5** Pembentukan potensial membran istirahat di serat saraf dalam tiga kondisi: *A*, bila potensial membran seluruhnya disebabkan oleh difusi kalium saja; *B*, bila potensial membran disebabkan oleh difusi natrium dan kalium; dan *C*, bila potensial membran disebabkan oleh difusi ion natrium dan kalium ditambah pemompaan kedua ion ini oleh pompa $Na^+$-$K^+$.

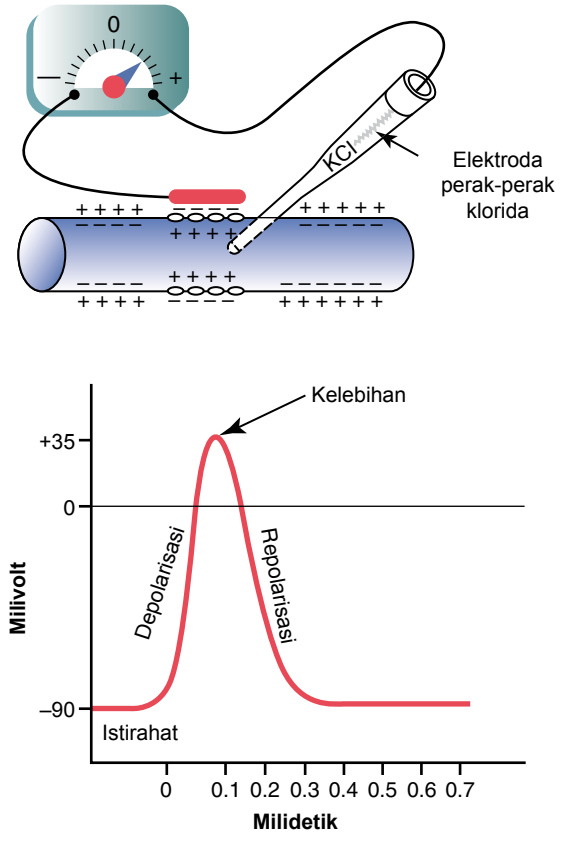
**Kontribusi Difusi Natrium melalui Membran Saraf.** Gambar 5-5B menjelaskan sedikit penambahan permeabilitas membran saraf bagi ion natrium, yang disebabkan oleh sedikit difusi ion natrium melalui kanal "bocor" $K^+$-$Na^+$. Perbandingan ion natrium dari dalam ke luar membran adalah 0,1; dan menghasilkan perhitungan potensial Nernst untuk sisi dalam membran sebesar +61 milivolt. Namun dalam Gambar 5-5B juga ditunjukkan potensial Nernst untuk difusi kalium sebesar —94 milivolt. Bagaimana hal ini dapat saling memengaruhi, dan apa yang akan menjadi potensial akhir? Pertanyaan ini dapat dijawab dengan persamaan Goldman yang telah dijelaskan sebelumnya. Secara intuisi, kita dapat mengetahui bahwa bila membran sangat permeabel terhadap kalium tetapi hanya sedikit permeabel terhadap natrium, adalah logis bahwa difusi kalium akan berperan jauh lebih besar bagi potensial membran daripada difusi natrium. Pada serabut saraf normal, permeabilitas membran terhadap kalium kira-kira 100 kali lebih besar daripada permeabilitasnya terhadap natrium. Dengan menggunakan nilai ini pada persamaan Goldman, akan kita dapatkan potensial di dalam membran sebesar —86 milivolt, yang mendekati potensial kalium, seperti yang tampak pada gambar.

**Kontribusi Pompa $Na^+$-$K^+$.** Pada Gambar 5-5C, pompa $Na^+$-$K^+$ digambarkan menyediakan penambahan kontribusi pada potensial istirahat. Dalam gambar ini, pemompaan tiga ion natrium ke luar terus terjadi untuk setiap dua ion kalium yang dipompa masuk ke bagian dalam membran. Kenyataan bahwa terdapat lebih banyak ion natrium yang dipompa ke luar daripada kalium ke dalam akan menyebabkan hilangnya muatan positif yang terus-menerus dari bagian dalam membran; hal ini menciptakan penambahan derajat kenegatifan (penambahan sekitar —4 milivolt) di dalam melampaui penambahan yang didapatkan dari difusi saja. Oleh karena itu, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 5-5C, potensial membran neto bila semua ini bekerja pada waktu yang bersamaan adalah sekitar –90 milivolt.

Kesimpulannya, potensial difusi sendiri yang disebabkan oleh difusi kalium dan natrium akan memberi potensial membran sekitar –86 milivolt, dan hampir semua hal ini ditentukan oleh difusi kalium. Selanjutnya, penambahan potensial membran sebesar -4 milivolt oleh pompa elektrogenik, menghasilkan potensial membran istirahat neto sebesar –90 milivolt.

## Potensial Aksi Saraf

Sinyal saraf dihantarkan oleh *potensial aksi,* yang merupakan perubahan cepat pada potensial membran yang menyebar secara cepat di sepanjang membran serat saraf. Setiap potensial aksi dimulai dengan perubahan mendadak dan potensial membran negatif istirahat normal menjadi potensial positif dan kemudian berakhir dengan kecepatan yang hampir sama dan kembali ke potensial negatif. Untuk menghantarkan sinyal saraf, potensial aksi bergerak di sepanjang serat saraf sampai tiba di ujung serat.




Gambar 5-6 Potensial aksi tipikal yang direkam melalui metode yang digambarkan pada bagian atas gambar.

Bagian atas Gambar 5-6 menjelaskan perubahan yang terjadi pada membran selama potensial aksi, dengan penghantaran muatan positif ke bagian dalam serabut pada masa mulainya dan kembalinya muatan positif ke bagian luar pada ujung membran. Bagian bawah gambar menunjukkan secara grafis perubahan yang terjadi berturut-turut pada potensial membran selama seperbeberapa puluh ribu detik, yang menjelaskan mula timbulnya potensial aksi secara mendadak dan pengembalian yang hampir sama cepatnya.

**Urutan tahap potensial aksi adalah sebagai berikut.**

Tahap **Istirahat.** Ini adalah potensial membran istirahat sebelum terjadinya potensial aksi. Membran dikatakan menjadi "terpolarisasi" selama tahap ini karena adanya potensial membran negatif sebesar –90 milivolt.

**Tahap Depolarisasi.** Pada saat ini, membran tiba-tiba menjadi permeabel terhadap ion natrium, sehingga sejumlah besar ion natrium bermuatan positif berdifusi ke dalam akson. Keadaan "terpolarisasi" normal sebesar –90 milivolt segera dinetralisasi oleh ion natrium bermuatan positif yang mengalir masuk, dan potensial meningkat dengan cepat ke arah positif. Keadaan ini disebut *depolarisasi.* Pada serabut saraf besar, sejumlah besar ion natrium bermuatan positif yang bergerak ke dalam menyebabkan potensial membran secara nyata melampaui" nilai nol dan menjadi sedikit positif. Pada beberapa serabut yang lebih kecil, dan pada banyak neuron sistem saraf pusat, potensial hanya mendekati nilai nol dan tidak melampaui sampai keadaan positif.

**Tahap Repolarisasi.** Dalam waktu seperbeberapa puluh ribu detik sesudah membran menjadi sangat permeabel terhadap ion natrium, kanal natrium mulai tertutup dan kanal kalium terbuka lebih dari biasanya. Selanjutnya, difusi ion kalium yang berlangsung cepat ke bagian luar akan membentuk kembali potensial membran istirahat negatif yang normal. Peristiwa ini disebut *repolarisasi* membran.

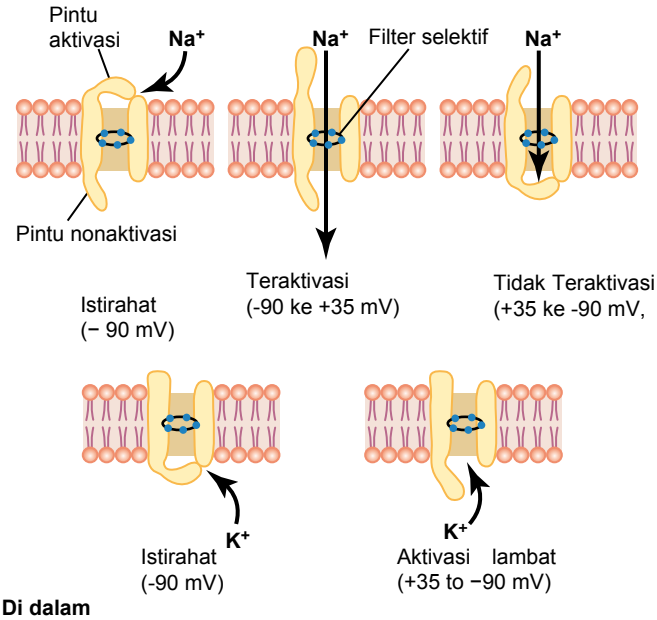
Untuk menjelaskan secara lebih lengkap faktor-faktor yang menyebabkan depolarisasi dan repolarisasi, kita akan menguraikan sifat-sifat khusus dari kedua jenis kanal transpor lain yang melalui membran saraf: kanal natrium dan kalium bergerbang voltase.

## Kanal Natrium dan Kalium Berpintu Listrik

Pelaku utama yang menyebabkan peristiwa depolarisasi dan repolarisasi membran saraf selama potensial aksi adalah *kanal natrium berpintu listrik. Kanal kalium berpintu listrik* juga berperan penting dalam meningkatkan kecepatan repolarisasi membran. *Kedua kanal dengan pintu listrik ini akan menunjang Kedua kanal dengan pintu listrik ini akan menunjang pompa Na $^{+}$-K$^{+}$ dan kanal bocor Na$^{+}$ -K$^{+}$.*

## Kanal Berpintu Listrik untuk Natrium—Aktivasi dan Inaktivasi Kanal

Bagian atas Gambar 5-7 menjelaskan kanal berpintu listrik untuk natrium untuk tiga keadaan berbeda. Kanal ini mempunyai dua *pintu*, satu di dekat sisi luar kanal yang disebut *pintu aktivasi* dan yang lain di dekat sisi dalam disebut *pintu inaktivasi.* Pada bagian kiri atas diperlihatkan (secara skematis) keadaan kedua pintu ini pada membran istirahat nor-




**Gambar 5-7** Sifat-sifat kanal natrium (atas) dan kalium (bawah) berpintu listrik, memperlihatkan secara berurutan aktivasi dan inaktivasi kanal natrium serta aktivasi lambat kanal kalium ketika potensial membran berubah dari nilai negatif istirahat yang normal menjadi nilai positif.

mal bila potensial membran sebesar –90 milivolt. Pada keadaan ini, pintu aktivasi tertutup, yang mencegah masuknya setiap ion natrium ke bagian dalam serabut melalui kanal natrium ini.

**Aktivasi Kanal Natrium.** Jika potensial membran menjadi kurang negatif ketimbang pada keadaan istirahat, meningkat dari –90 milivolt menjadi nol, dan akhirnya mencapai suatu voltase biasanya antara –70 dan –50 milivolt yang menyebabkan perubahan bentuk yang tiba-tiba pada pintu aktivasi, akan membalikkan pintu sepenuhnya menjadi posisi terbuka. Keadaan ini disebut *keadaan teraktivasi;* pada keadaan ini, ion natrium dapat tertuang ke dalam melalui kanal, yang akan meningkatkan permeabilitas natrium membran sebesar 500 sampai 5.000 kali lipat.

**Inaktivasi Kanal Natrium.** Bagian kanan atas pada bagian atas Gambar 5-7 menunjukkan tahap ketiga dari kanal natrium. Kenaikan voltase yang sama besarnya yang membuka pintu aktivasi juga menutup pintu inaktivasi. Walaupun begitu, pintu inaktivasi menutup dalam waktu seperbeberapa puluh ribu detik sesudah pintu aktivasi terbuka. Dengan kata lain, perubahan bentuk yang membalikkan pintu inaktivasi menjadi tertutup merupakan proses yang lebih lambat daripada proses perubahan bentuk yang membuka pintu aktivasi. Oleh karena itu, sesudah kanal natrium tetap terbuka selama seperbeberapa puluh ribu detik, pintu inaktivasi menutup dan ion natrium tidak lagi dapat tertuang ke dalam membran. Pada saat ini, potensial membran mulai pulih kembali ke keadaan membran istirahat, yang merupakan proses repolarisasi.

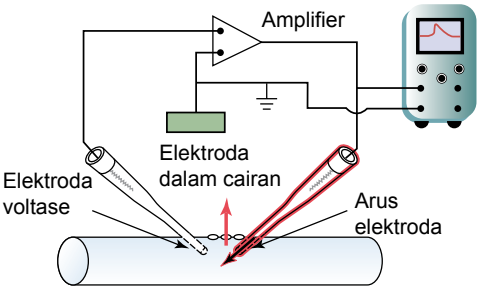
Sifat penting lain dan proses inaktivasi kanal natrium adalah bahwa pintu yang inaktif tidak akan terbuka lagi sampai potensial membran kembali ke atau mendekati nilai potensial membran istirahat asalnya. Oleh karena itu, biasanya tidaklah mungkin bagi kanal natrium untuk terbuka lagi tanpa lebih dulu terjadi repolarisasi pada serabut saraf.

## Kanal Kalium Berpintu Listrik dan Aktivasinya

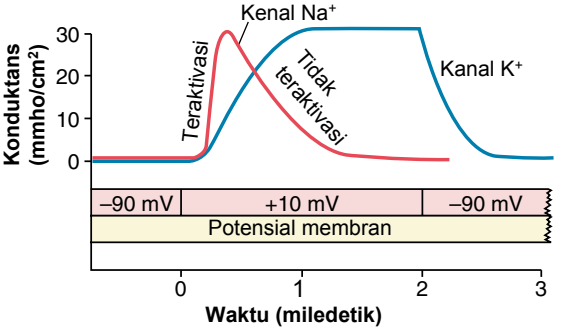
Bagian bawah Gambar 5-7 memperlihatkan dua keadaan kanal kalium berpintu listrik: selama keadaan istirahat (kiri) dan menuju akhir potensial aksi (kanan). Selama keadaan istirahat, pintu kanal kalium tertutup, dan ion kalium terhalangi melalui kanal ini ke luar. Bila potensial membran meningkat dari (dan) -90 milivolt menuju nol, perubahan voltase ini menyebabkan perubahan bentuk yang membuka pintu dan memudahkan peningkatan difusi kalium ke luar melalui kanal. Namun, karena terjadi sedikit perlambatan pada pembukaan kanal kalium ini, pada banyak bagian, kanal kalium hanya terbuka pada saat yang bersamaan ketika kanal natrium mulai menutup akibat inaktivasi. Jadi, menurunnya jumlah natrium yang masuk ke dalam sel dan peningkatan pengeluaran kalium yang bersamaan waktunya dari sel secara bersama-sama mempercepat proses repolarisasi, dan menimbulkan pemulihan sempurna pada potensial membran istirahat dalam waktu seperbeberapa puluh ribu detik kemudian.

**Metode Penelitian untuk Mengukur Pengaruh Voltase terhadap Pembukaan dan Penutupan Kanal Berpintu listrik—"Klem Voltase".** Penelitian orisinal yang memunculkan pengertian kuantitatif tentang kanal natrium dan kalium begitu jeniusnya sehingga ilmuwan yang berhasil menemukan ini, yaitu Hodgkin dan Huxley, mendapatkan hadiah Nobel. Intisari penyelidikan ini ditunjukkan pada Gambar 5-8 dan 5-9.

Gambar 5-8 menjelaskan suatu alat percobaan yang disebut *klem voltase*, yang dipakai untuk mengukur aliran ion melalui bermacam-macam kanal. Ketika menggunakan alat ini, dua elektroda disisipkan ke dalam serta saraf. Salah satunya dipakai untuk mengukur voltase potensial membran, dan yang lainnya untuk menyalurkan aliran listrik ke dalam atau ke luar serat saraf. Alat ini dipakai dengan cara berikut. Peneliti menentukan berapa voltase yang ia inginkan untuk timbul di dalam serat saraf. Bagian elektronik dari alat tersebut kemudian diatur sampai voltase yang diinginkan, dan alat ini secara otomatis akan memasukkan listrik positif atau negatif melalui elektroda yang dialiri listrik dengan suatu arus pada kecepatan yang dibutuhkan untuk menahan voltase, seperti yang terbaca pada elektroda voltase, pada nilai yang diatur oleh operator. Bila potensial membran secara tiba-tiba naik dari -90 milivolt menjadi nol, kanal natrium dan kalium berpintu listrik akan terbuka, dan ion natrium dan kalium mulai bergerak melalui kanal. Untuk mengimbangi efek gerakan ion ini pada nilai voltase intraselular yang diharapkan, aliran listrik dimasukkan secara otomatis melalui elektroda arus dari klem voltase untuk menjaga agar




**Gambar 5-8** Metode "klem voltase" yang dipakai untuk mempelajari aliran ion melalui kanal spesifik.




**Gambar 5-9** Perubahan yang tipikal pada konduktansi kanal ion natrium dan kalium bila potensial membran tiba-tiba meningkat dari nilai istirahat normal sebesar —90 milivolt menjadi nilai positif sebesar +10 milivolt dalam waktu 2 milidetik. Gambar ini menjelaskan bahwa kanal natrium akan terbuka (aktif) dan kemudian akan menutup (inaktif) sebelum mencapai 2 milidetik, sedangkan kanal kalium hanya terbuka (aktif), dan kecepatan pembukaan jauh lebih lambat daripada kanal natrium.

voltase intraselular tetap pada nilai nol yang diperlukan. Untuk mencapai keadaan ini, aliran yang dimasukkan harus setara dengan aliran arus neto yang melalui kanal membran, namun dengan polaritas yang berlawanan. Untuk mengukur berapa besar aliran arus yang terjadi di setiap saat, elektroda arus dihubungkan dengan suatu osiloskop yang merekam aliran arus, seperti yang digambarkan pada layar osiloskop pada Gambar 5-8. Akhirnya, peneliti mengatur konsentrasi ion dengan nilai yang lain dari normal baik di dalam dan di luar serat saraf dan mengulang pengujian. Hal ini dapat dilakukan dengan mudah bila digunakan serat saraf besar yang diambil dari beberapa hewan invertebrata, khususnya akson cumi-cumi raksasa, yang kadang diameternya dapat sebesar 1 ml. Bila natrium adalah satu-satunya ion yang permeabel di Iarutan bagian dalam dan luar akson cumi-cumi, klem voltase hanya mengukur aliran arus yang melalui kanal natrium. Bila kalium adalah satu-satunya ion yang permeabel, hanya aliran arus yang melalui kanal kalium yang terukur

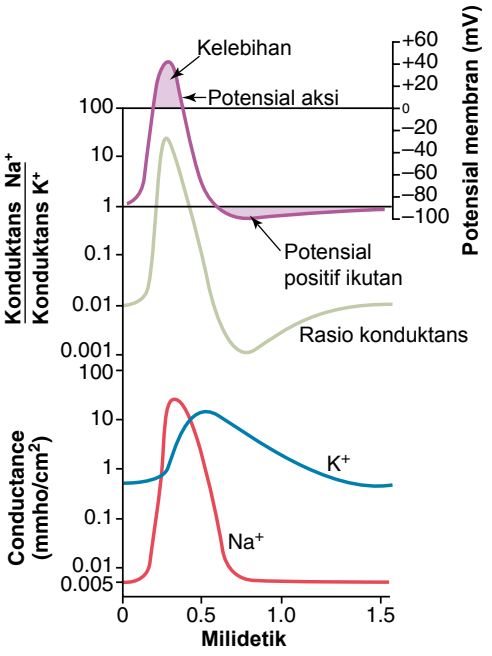
Makna lain dari penelitian mengenai aliran ion melalui masing-masing jenis kanal ialah untuk menghambat sejenis kanal pada suatu saat. Misalnya, kanal natrium dapat dihambat oleh toksin yang disebut *tetrodotoksin* dengan memberikannya di bagian luar membran sel tempat pintu aktivasi natrium berada. Sebaliknya, *ion tetraetilamonium* menghambat kanal-kanal kalium bila bahan ini diberikan pada bagian dalam serat saraf.

Gambar 5-9 menjelaskan perubahan khas pada penghantaran kanal natrium dan kalium berpintu listrik ketika terjadi perubahan mendadak pada potensial membran karena penggunaan klem voltase dan —90 milivolt menjadi +10 milivolt dan, 2 miliditik kemudian kembali lagi menjadi —90 milivolt. Perhatikan adanya pembukaan kanal natrium yang berlangsung mendadak (tahap aktivasi) dalam waktu kurang dari sepermilidetik sesudah potensial membran meningkat menjadi nilai positif. Walaupun begitu, selama beberapa miliditik berikutnya, kanal natrium secara otomatis akan tertutup (tahap inaktivasi).

Perhatikan pembukaan (aktivasi) kanal kalium. Kanal ini terbuka secara lambat dan terbuka seluruhnya hanya setelah kanal natrium telah hampir tertutup seluruhnya. Selanjutnya, begitu kanal kalium terbuka, kanal akan tetap terbuka pada waktu terjadinya potensial membran positif dan tidak akan tertutup lagi sampai setelah potensial membran menurun kembali menjadi nilai negatif.

## Ringkasan Peristiwa-Peristiwa yang Menyebabkan Potensial Aksi

Gambar 5-10 menjelaskan bentuk ringkas urutan peristiwa yang terjadi selama dan segera sesudah potensial aksi. Bagian bawah gambar menunjukkan perubahan pada konduktans membran untuk ion natrium dan kalium. Pada keadaan istirahat, sebelum potensial aksi dimulai, konduktans ion kalium adalah 50 sampai 100 kali lebih besar daripada konduktans ion natrium. Hal ini disebabkan oleh makin banyaknya ion kalium yang mengalami kebocoran melalui kanal bocor dan melebihi jumlah ion natrium yang mengalami kebocoran. Walaupun begitu, pada saat terjadinya potensial aksi, kanal natrium segera menjadi aktif dan mempermudah peningkatan konduktans natrium sampai 5.000 kali




**Gambar 5-10** Perubahan pada konduktans natrium dan kalium selama potensial aksi. Konduktans natrium meningkat beberapa ribu kali lipat pada tahap-tahap awal potensial aksi, sedangkan konduktans kalium meningkat hanya sekitar 30 kali lipat pada tahap lanjut potensial aksi dan beberapa waktu singkat sesudahnya. (Kurva ini disusun berdasarkan teori dari makalah Hodgkin dan Huxley tetapi ditransposisi dari akson cumi-cumi untuk menerapkannya pada potensial membran serat saraf mamalia besar.)

lipat. Selanjutnya, dalam waktu sepersekian miliditik akan terjadi proses inaktivasi yang menutup kanal natrium. Terjadinya potensial aksi juga menyebabkan kanal kalium menjadi berpintu listrik, sehingga kanal tersebut mulai membuka lebih lambat dalam sepersekian miliditik setelah kanal natrium terbuka. Pada akhir potensial aksi, pengembalian potensial membran ke keadaan negatif menyebabkan kanal kalium tertutup kembali ke keadaan semula, namun sekali lagi hanya sesudah mengalami perlambatan sebesar sepersekian miliditik atau lebih.

Bagian tengah Gambar 5-10 menunjukkan perbandingan konduktans natrium terhadap konduktans kalium pada setiap saat selama potensial aksi, dan di atasnya adalah gambar potensial aksinya. Pada bagian awal potensial aksi, perbandingan konduktans natrium terhadap kalium meningkat lebih dari seribu kali lipat. Oleh karena itu, lebih banyak ion natrium yang mengalir ke dalam serabut daripada ion kalium yang ke luar. lnilah yang menyebabkan potensial membran menjadi positif pada saat terjadinya potensial aksi. Kemudian kanal natrium mulai menutup dan kanal kalium mulai membuka, sehingga perbandingan konduktans bergeser jauh ke arah konduktanskalium yang tinggi, tetapi dengan konduktans natrium yang rendah. Hal ini akan sangat mempercepat pengeluaran ion kalium, sementara ion natrium yang mengalir masuk hampir nol. Akibatnya, potensial aksi dengan cepat kembali ke nilai semula.

## Peran Ion Lainnya Selama Potensial Aksi

Sejauh ini, kita hanya mempertimbangkan peran ion natrium dan kalium saja pada pembentukan potensial aksi. Sebenarnya, sedikitnya ada dua macam ion lagi yang harus dipertimbangkan: anion negatif dan ion kalsium.

**Ion-Ion Bermuatan Negatif (Anion) yang Tidak Permeabel di Dalam Akson.** Di dalam akson terdapat banyak ion bermuatan negatif yang tidak dapat melewati kanal membran. Ion-ion ini meliputi anion dari molekul protein dan banyak komponen fosfat organik, senyawa sulfat, dan sebagainya. Oleh karena ion-ion ini tidak dapat meninggalkan sisi dalam akson, setiap defisit ion positif di dalam membran akan menimbulkan kelebihan anion negatif yang tidak permeabel ini. Oleh karena itu, ion-ion negatif yang tidak permeabel ini bertanggung jawab atas muatan negatif di dalam serabut bila terdapat kekurangan neto ion kalium yang bermuatan positif dan ion positif lainnya.

**Ion Kalsium.** Hampir seluruh membran sel tubuh mempunyai pompa kalsium yang mirip dengan pompa natrium, dan kalsium bekerja bersama dengan (atau menggantikan) natrium di beberapa set untuk menghasilkan sebagian besar potensial aksi. Seperti halnya pompa natrium, pompa kalsium akan mentranspor ion-ion kalsium dari bagian dalam ke bagian luar membran sel (atau ke dalam retikulum endoplasma sel), yang menimbulkan gradien ion kalsium kira-kira 10.000 kali lipat. Hal ini menyebabkan konsentrasi ion kalsium di bagian dalam sel kira-kira $10^{-7}$ molar yang berada dengan konsentrasi di bagian luar sebesar kira-kira $10^{-3}$ molar.

Selain itu, terdapat kanal kalsium berpintu listrik. Oleh karena kadar ion kalsium 10.000 kali lebih besar di cairan ekstraselular ketimbang intraselular, terjadilah gradien difusi yang sangat besar untuk terjadinya aliran pasif ion kalsium ke dalam sel. Kanal ini sedikit permeabel terhadap ion natrium dan ion kalsium, tetapi permeabilitasnya terhadap kalsium kira-kira 1.000 kali lebih besar ketimbang terhadap natrium dalam keadaan fisiologis normal. Bila kanal-kanal tersebut membuka sebagai respons terhadap rangsang yang mendepolarisasi membran sel, ion kalsium akan dan mengalir masuk ke dalam sel.

Fungsi utama kanal berpintu listrik ion kalsium adalah berkontribusi dalam fase depolarisasi potensial aksi di beberapa sel. Tetapi pengakitifan pintu kanal kalsium berlangsung lambat, membutuhkan waktu 10 sampai 20 kali lebih lama dari waktu untuk mengaktifkan kanal natrium. Oleh karena itulah kanal-kanal kalsium ini dinamakan kanal lambat, sebaliknya dari kanal natrium, yang dinamakan kanal cepat. Dengan demikian, pembukaan kanal-kanal kalsium menyebabkan terjadinya depolarisasi yang berlangsung lebih lama, sedangkan kanal-kanal natrium berperan penting dalam menginisiasi potensial aksi

Kanal kalsium dijumpai banyak sekali di otot jantung dan otot polos. Ternyata, pada beberapa macam otot polos, hampir-hampir tidak dijumpai kanal natrium cepat, sehingga potensial aksi hampir seluruhnya disebabkan oleh aktivasi kanal kalsium lambat.

**Kenaikan Permeabilitas Kanal Natrium Bila Terdapat Kekurangan Ion Kalsium**. Konsentrasi ion kalsium di cairan ekstraselular juga mempunyai pengaruh yang besar terhadap nilai voltase yang membuat kanal natrium menjadi teraktivasi. Dalam keadaan kekurangan ion kalsium, kanal natrium akan teraktivasi (terbuka) oleh peningkatan yang sangat kecil potensial listrik membran dari nilai normalnya, yang sangat negatif. Oleh karena itu, serat saraf menjadi sangat mudah tereksitasi, kadang melepaskan muatan secara beruntun tanpa provokasi dan bukan menetap pada keadaan istirahat. Ternyata, konsentrasi ion kalsium hanya perlu turun sebesar 50 persen di bawah nilai normal sebelum timbul pelepasan muatan spontan di banyak saraf perifer, yang sering kali menyebabkan "tetani:' Hal ini kadang mematikan akibat kontraksi tetanik pada otot pernapasan.

Mungkin, ion kalsium memengaruhi kanal natrium dengan cara berikut. Ion-ion ini tampaknya berikatan dengan permukaan luar molekul protein kanal natrium. Muatan positif ion-ion kalsium ini kemudian mengubah keadaan listrik sodium protein kanal natrium itu sendiri, dengan demikian mengubah nilai voltase yang dibutuhkan untuk membuka pintu natrium.

### Inisiasi Potensial Aksi

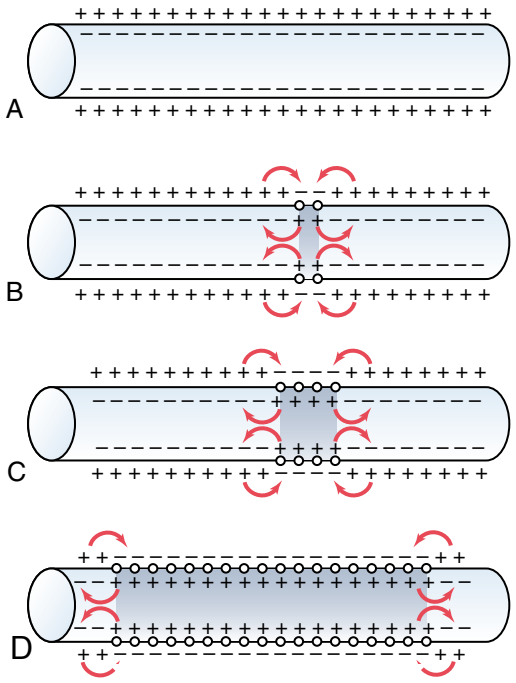
Sampai di sini, kita telah membahas mengenai perubahan permeabilitas membran terhadap natrium dan kalium juga pembentukan potensial aksi itu sendiri, namun kita belum membahas apa yang menginisiasi potensial aksi. Jawaban untuk pertanyaan tersebut sebenarnya cukup sederhana.

**Siklus Umpan Balik Positif Membuka Kanal Natrium.** Pertama, selama membran serabut saraf tetap tidak terganggu, tidak ada potensial aksi yang timbul pada serat saraf. Meskipun demikian, bila ada peristiwa apa pun yang menyebabkan kenaikan awal yang cukup tinggi pada potensial membran dari –90 milivolt menjadi nilai nol, peningkatan voltase itu sendiri menyebabkan banyak kanal natrium berpintu listrik mulai terbuka. Hal ini akan mempercepat masuknya ion natrium, yang menyebabkan peningkatan pada potensial membran, sehingga makin membuka lagi kanal natrium berpintu listrik dan lebih banyak aliran ion natrium yang masuk ke dalam serat. Proses ini merupakan siklus umpan balik positif yang, ketika umpan balik ini cukup kuat, terus berlanjut sampai seluruh kanal natrium berpintu listrik menjadi teraktivasi (terbuka). Kemudian, dalam sepersekian milidetik, peningkatan potensial membran menyebabkan penutupan kanal natrium dan pembukaan kanal kalium, dan potensial aksi segera berakhir.

**Nilai Ambang untuk Inisiasi Potensial Aksi.** Suatu potensial aksi tidak akan timbul sampai peningkatan awal pada potensial membran cukup besar untuk menciptakan umpan balik positif seperti yang telah dijelaskan di paragraf sebelumnya. Hal ini terjadi bila jumlah ion $Na^+$ yang memasuki serabut menjadi lebih besar daripada jumlah ion $K^+$ yang meninggalkan serabut. Biasanya dibutuhkan peningkatan potensial membran yang berlangsung secara tiba-tiba sebesar 15 sampai 30 milivolt. Oleh karena itu, peningkatan yang berlangsung tiba-tiba pada potensial membran dalam serabut saraf besar dari –90 milivolt menjadi sekitar –65 milivolt biasanya akan menyebabkan timbulnya suatu letupan potensial aksi. Nilai –65 milivolt ini dikatakan sebagai *nilai ambang* untuk perangsangan.

## Penyebaran Potensial Aksi

Dalam paragraf sebelumnya, kita telah membicarakan potensial aksi yang terjadi pada salah satu titik di membran. Namun, potensial aksi yang timbul pada salah satu titik manapun di membran yang mudah terangsang biasanya akan mengeksitasi bagian membran yang di dekat titik tersebut,




**Gambar 5-11** Penyebaran potensial aksi dalam dua arah di sepanjang serabut konduktif.

sehingga terjadi penyebaran potensial aksi di sepanjang membran. Mekanisme ini diperlihatkan pada Gambar 5-11. Gambar 5-11*A* menggambarkan suatu serat saraf normal dalam keadaan istirahat, dan Gambar 5-11*B* memperlihatkan serat saraf yang telah tereksitasi di bagian tengahnya sehingga pada bagian tengah ini terjadi kenaikan mendadak pada permeabilitas terhadap natrium. Arah panah menjelaskan "sirkuit lokal" aliran listrik dari daerah membran yang terdepolarisasi ke daerah membran yang sedang istirahat di dekatnya. Dengan kata lain, muatan listrik positif dibawa oleh ion natrium yang berdifusi kedalam melewati membran yang terdepolarisasi dan selanjutnya beberapa milimeter pada kedua arah di sepanjang inti akson. Muatan positif ini meningkatkan voltase di dalam serabut besar bermielin sampai berjarak 1 sampai 3 milimeter hingga di atas nilai ambang voltase untuk memulai potensial aksi. Oleh karena itu, kanal natrium pada tempat yang baru ini segera terbuka, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 5-11*C* dan *D*, dan potensial aksi yang meletup menjadi tersebar. Daerah depolarisasi yang baru ini menghasilkan sirkuit lokal aliran listrik lebih lanjut di sepanjang membran, dan menimbulkan depolarisasi yang progresif. Jadi, proses depolarisasi terjadi sepanjang keseluruhan panjang serabut. Tansmisi proses depolarisasi sepanjang serabut otot atau saraf disebut *impuls saraf* atau *impuls otot*.

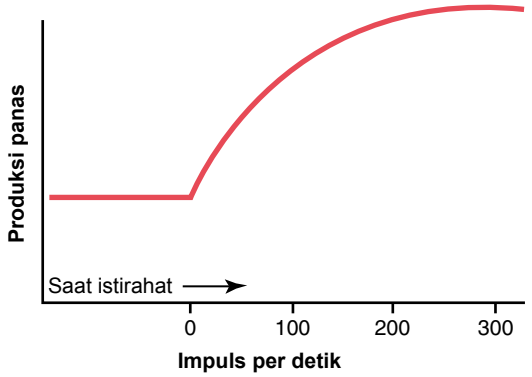
**Arah Penyebaran.** Seperti yang diperlihatkan pada Gambar 5-11, membran yang mudah tereksitasi tidak mempunyai satu arah penyebaran, namun potensial aksi berjalan dalam semua arah menjauhi rangsangan bahkan sepanjang semua cabang serat saraf sampai keseluruhan membran menjadi terdepolarisasi.

**Prinsip Semua atau Tidak Sama Sekali.** Begitu suatu potensial aksi timbul pada titik mana pun dalam membran serabut normal, proses depolarisasi berjalan sepanjang membran jika kondisinya memungkinkan, atau tidak berjalan sama sekali jika keadaan tidak memungkinkan. Keadaan ini disebut *prinsip gagal atau tuntas* (*all-or-nothings*), dan prinsip tersebut berlaku di semua jaringan normal yang mudah tereksitasi. Adakalanya, potensial aksi mencapai suatu titik pada membran di mana titik tersebut tidak menimbulkan voltase yang cukup untuk merangsang daerah membran berikutnya. Bila hal ini terjadi, penyebaran depolarisasi akan terhenti. Oleh karena itu, agar penjalaran impuls terjadi terus-menerus, perbandingan potensial aksi terhadap nilai ambang untuk perangsangan pada setiap saat harus lebih lebih besar dari 1. Hal semacam "lebih besar dari 1" ini disebut *faktor pengaman* untuk penyebaran.

## Penetapan Kembali Gradien Ion Natrium dan Kalium sesudah Terjadinya Potensial Aksi—Arti Penting Metabolisme Energi

Transmisi setiap potensial aksi di sepanjang suatu serat saraf akan sedikit mengurangi perbedaan konsentrasi natrium dan kalium di sisi dalam dan sisi luar membran, karena ion natrium berdifusi ke dalam selama depolarisasi dan ion kalium berdifusi ke luar selama repolarisasi. Untuk satu potensial aksi, pengaruh ini begitu kecil sehingga tak dapat diukur. Bahkan, 100.000 sampai 50 juta impuls dapat ditransmisikan oleh serat saraf besar sebelum perbedaan konsentrasi mencapai ke suatu nilai yang menyebabkan terhentinya konduksi potensial aksi. Walaupun begitu, dengan berjalannya waktu, perbedaan konsentrasi natrium dan kalium pada membran perlu ditetapkan kembali. Hal ini dapat dicapai melalui kerja pompa $Na^+$-$K^+$ dengan cara seperti yang telah dijelaskan sebelumnya perihal penetapan awal potensial istirahat. Artinya, ion natrium yang telah berdifusi ke dalam sel selama potensial aksi dan ion kalium yang telah berdifusi ke luar harus dikembalikan ke keadaan semula oleh pompa $Na^+$-$K^+$. Oleh karena pompa ini membutuhkan energi untuk bekerja, "pengisian kembali" serat saraf ini merupakan proses metabolik aktif, dengan menggunakan energi yang berasal dari sistem energi adenosin trifosfat (ATP) di sel. Gambar 5-12 memperlihatkan bahwa serat saraf menghasilkan panas yang berlebihan selama pengisian kembali, yang merupakan ukuran perigeluaran energi ketika frekuensi impuls meningkat.

Suatu gambaran khusus dari pompa $Na^+$-$K^+$ ATPase adalah bahwa tingkat aktivitasnya terangsang dengan sangat kuat bila terdapat kelebihan ion natrium yang berkumpul di dalam membran sel. Ternyata, aktivitas pemompaan meningkat kira-kira sebanding dengan pangkat tiga konsentrasi natrium intraselular. Jadi, bila konsentrasi natrium di dalam sel meningkat dari 10 menjadi 20 mEq/L, aktivitas pompa tidak hanya meningkat dua kali namun meningkat kira-kira delapan kali lipat. Oleh karena itu, mudah dimengerti bagaimana proses "pengisian kembali" serabut saraf dapat dibuat begitu cepat menjadi suatu gerakan kapan pun perbedaan konsentrasi ion natrium dan kalium yang melewati membran mulai "berkurang"

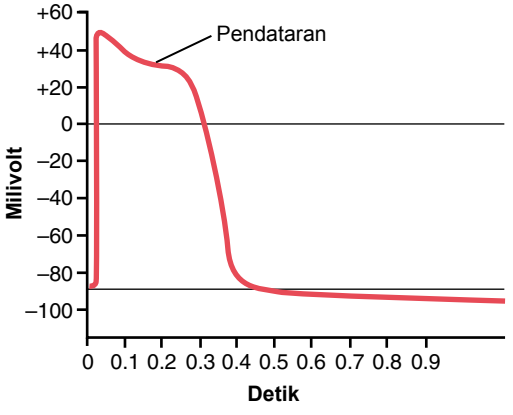



**Gambar 5-12** Pembentukan panas pada serat saraf sewaktu istirahat dan sewaktu terjadi peningkatan progresif kecepatan

## Plateau (Garis Datar) pada Beberapa Potensial Aksi

Pada beberapa keadaan, membran yang tereksitasi tidak akan segera mengalami repolarisasi sesudah depolarisasi; bahkan, potensial tetap pada keadaan mendatar mendekati puncak *spike potential* selama beberapa milidetik, dan kemudian baru repolarisasi dimulai. *Plateau* (garis datar) seperti ini diperlihatkan pada Gambar 5-13; kita dapat segera melihat bahwa pendataran sangat memperpanjang periode depolarisasi. Potensial aksi tipe ini terjadi di dalam serabut otot jantung, tempat pendataran berlangsung selama 0,2 sampai 0,3 detik dan menyebabkan kontraksi otot jantung pada periode waktu yang sama.

Penyebab pendataran ini adalah gabungan dari beberapa faktor. Pertama, pada otot jantung ada dua macam kanal yang terlibat dalam proses depolarisasi: (1) kanal natrium teraktivasi-voltase yang biasa, disebut *kanal cepat,* dan (2) kanal kalsium-natrium teraktivasi-voltase, yang membuka secara lambat dan karena itu disebut *kanal lambat.* Pembukaan kanal cepat menyebabkan timbulnya bagian runcing dari potensial aksi, sedangkan pembukaan kanal lambat kalsium-natrium, yang berlangsung lama, terutama akan membiarkan ion kalsium memasuki serabut, dan paling bertanggung jawab untuk terbentuknya plateau pada potensial aksi.




**Gambar 5-13** Potensial aksi (dalam milivolt) dari serabut Purkinje jantung, memperlihatkan "pendataran" (plateau).

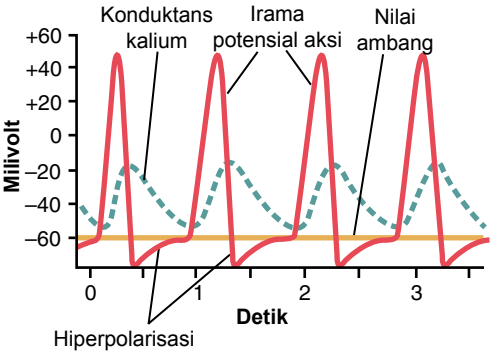
Faktor kedua yang mungkin bertanggung jawab sebagian terhadap timbulnya pendataran adalah bahwa kanal kalium berpintu listrik terbuka lebih lambat dari biasanya, yang sering kali tidak terlalu membuka sampai akhir pendataran. Keadaan ini akan memperlambat kembalinya potensial membran ke nilai negatif normal sekitar —80 sampai —90 milivolt.

## Irama pada Beberapa Jaringan Peka Rangsang—Pelepasan Muatan Beruntun

Pelepasan impuls yang diinduksi sendiri berlangsung berurutan terjadi secara normal di jantung, di sebagian besar otot polos, dan di banyak neuron sistem saraf pusat. Pelepasan yang berirama ini menyebabkan (1) detak yang teratur pada jantung, (2) gerak peristalsis ritmik pada usus halus, dan (3) peristiwa neuronal seperti pengaturan ritmik pada pernapasan.

Selain itu, hampir semua jaringan lain yang mudah tereksitasi dapat mengalami pelepasan secara berurutan jika ambang rangsang untuk stimulasi sel jaringan menurun sampai cukup rendah. Sebagai contoh, bahkan pada serabut saraf yang besar sekalipun serta serabut otot rangka, yang normalnya sangat stabil, mengalami pelepasan muatan yang berurutan bila serabut-serabut tersebut ditempatkan di dalam larutan yang mengandung obat veratrine atau bila konsentrasi ion kalsium menurun di bawah nilai kritis, dan kedua keadaan tersebut meningkatkan permeabilitas natrium pada membran.

**Proses Re-eksitasi yang Diperlukan untuk Irama Spontan.** Agar terjadi irama spontan, membran, bahkan dalam keadaan alaminya, harus cukup permeabel untuk ion natrium (atau untuk ion kalsium dan natrium yang melalui kanal kalsium-natrium lambat) agar dapat mempermudah terjadinya depolarisasi membran otomatis. Jadi, Gambar 5-14 menggambarkan bahwa potensial membran "istirahat" pada pusat pengendalian irama jantung hanya sebesar —60 sampai —70 milivolt. Nilai ini bukan merupakan voltase yang cukup negatif untuk mempertahankan kanal natrium dan kalsium agar tertutup secara total. Oleh karena itu, terjadi urutan peristiwa sebagai berikut. (1) beberapa ion natrium dan ion kalsium mengalir ke dalam; (2) hal ini meningkatkan voltase membran ke arah positif, yang selanjutnya meningkatkan permeabilitas membran; (3) semakin banyak ion yang mengalir ke dalam; dan (4) permeabilitas akan lebih meningkat, dan seterusnya, sampai terbentuk potensial aksi.




**Gambar 5-14** Potensial aksi berirama (dalam yang serupa dengan potensial yang terekam pada pusat pengatur irama jantung. Perhatikan hubungannya dengan konduktans kalium dan keadaan hiperpolarisasi.

Selanjutnya, pada akhir potensial aksi, membran akan mengalami repolarisasi. Setelah penundaan lain selama beberapa milidetik atau detik, eksitasi spontan menyebabkan depolarisasi kembali, dan secara spontan timbul potensial aksi yang baru. Siklus ini akan berlangsung berulang-ulang sehingga terjadi eksitasi berirama di jaringan yang mudah tereksitasi oleh dirinya sendiri.

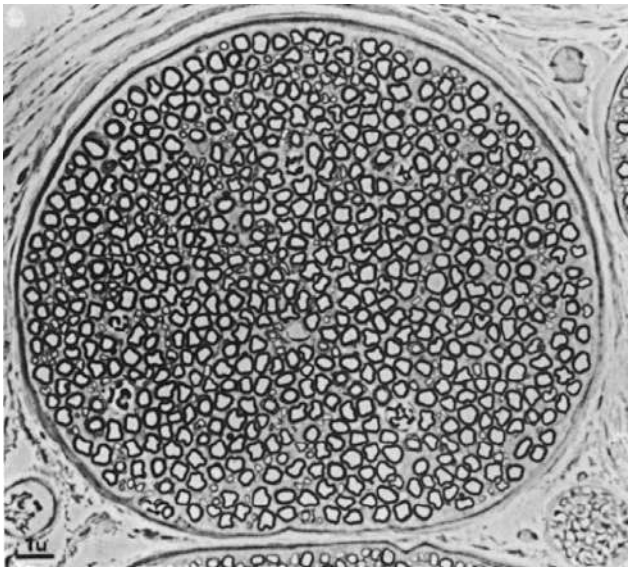
Mengapa membran pusat pengendali jantung tidak berdepolarisasi segera setelah ia terepolarisasi, tetapi malah terlambat hampir satu detik sebelum mulai timbul potensial aksi yang berikut? Jawabannya dapat dijumpai dengan mengamati kurva bertuliskan "konduktans kalium" pada Gambar 5-14. Gambar ini memperlihatkan bahwa menuju akhir setiap potensial aksi, dan berlanjut selama masa singkat sesudahnya, membran menjadi lebih permeabel terhadap ion kalium. Peningkatan aliran keluar ion kalium akan membawa sejumlah besar muatan positif ke luar membran, sehingga menimbulkan kenegatifan yang lebih besar di bagian dalam serabut daripada yang seharusnya terjadi. Hal ini berlangsung terus selama hampir satu detik sesudah potensial aksi sebelumnya berakhir, sehingga menarik potensial membran untuk mendekati potensial Nernst untuk kalium. Keadaan ini disebut *hiperpolarisasi*, yang juga ditunjukkan pada Gambar 5-14. Selama keadaan ini berlangsung, tidak akan terjadi re-eksitasi sendiri. Namun, peningkatan konduktans kalium (dan keadaan hiperpolarisasi) secara bertahap akan menghilang, seperti yang tampak pada gambar setelah setiap potensial aksi selesai, dan dengan demikian mempermudah potensial membran sekali lagi meningkat hingga mencapai *nilai ambang* untuk perangsangan. Kemudian, secara mendadak, timbul potensial aksi yang baru, dan proses tersebut terjadi berulang-ulang.

## Aspek Khusus Transmisi Sinyal dalam Batang Saraf

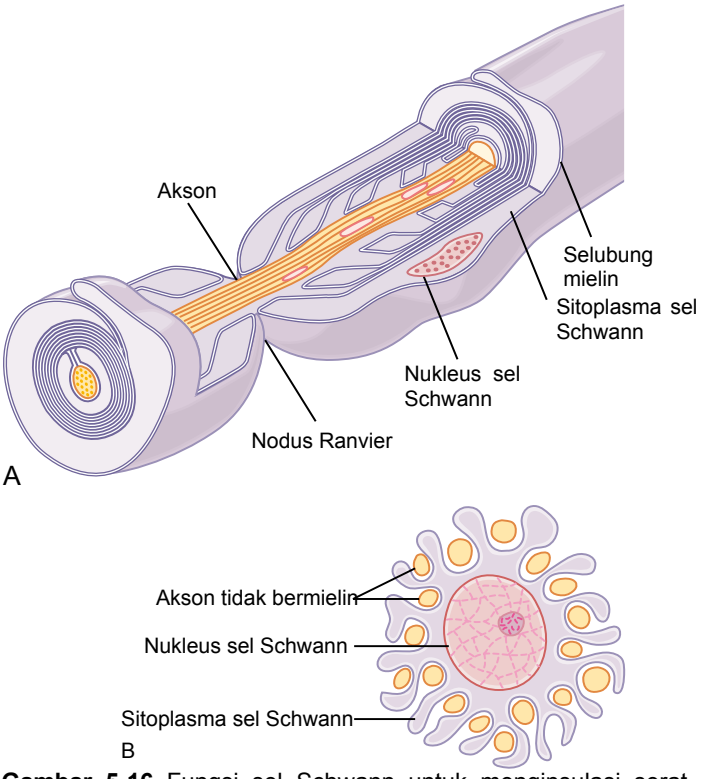
**Serat Saraf Bermielin dan Tidak Bermielin.** Gambar 5-15 memperlihatkan potongan melintang saraf kecil umum, dan memperlihatkan banyak serat saraf besar yang membentuk sebagian besar daerah potongan melintang. Namun demikian, pengamatan yang cermat mengungkap lebih banyak lagi serat yang sangat kecil dan terletak di antara serabut besar. Serat besar tersebut *bermielin*, dan serabut kecil *tidak bermielin*. Rata-rata batang saraf terdiri atas dua kali lebih banyak serat yang tidak bermielin daripada serat yang bermielin.

Gambar 5-16 memperlihatkan serabut bermielin yang khas. Inti bagian tengah serabut disebut *akson*, dan membran akson merupakan membran yang sebenarnya menghantarkan potensial aksi. Bagian tengah akson dipenuhi dengan *aksoplasma*, yang merupakan cairan intraselular kental. Yang mengelilingi akson adalah *selubung mielin,* yang sering kali sangat lebih tebal daripada aksonnya sendiri. Kira-kira satu kali setiap 1 sampai 3 mm sepanjang akson, selubung mielin diselingi oleh *nodus Ranvier*.

Selubung mielin di sekeliling akson dibentuk oleh sel-sel Schwann dengan cara berikut. Mula-mula membran sel Schwann akan menyelubungi akson. Selanjutnya sel Schwann mengelilingi akson bcberapa kali, dan membuat banyak lapisan membran sel Schwann yang terdiri atas substansi lipid *sfingomielin*. Substansi ini adalah insulator listrik yang baik sekali dan mengurangi aliran ion yang melalui membran kira-kira 5.000 kali lipat. Pada sambungan antara setiap dua

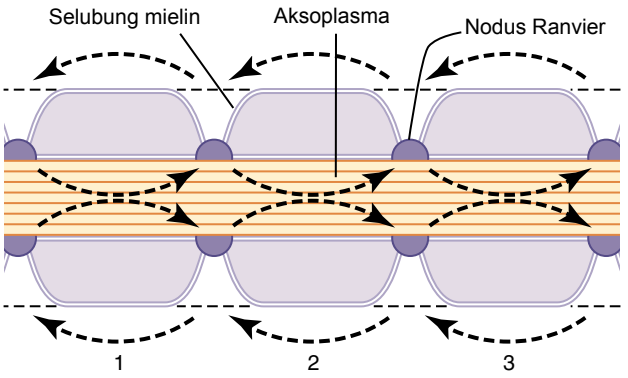


**Gambar 5-15** Potongan melintang batang saraf kecil yang mengandung serat bermielin dan tak bermielin.




**Gambar 5-16** Fungsi sel Schwann untuk menginsulasi serat saraf. A, Pembungkusan oleh membran sel Schwann yang mengelilingi sebuah akson besar untuk membentuk selubung mielin pada serat saraf bermielin. B, Pembungkusan parsial membran dan sitoplasma sel Schwann yang mengelilingi sejumlah serat saraf yang tidak bermielin (tampak dalam potongan melintang). (A, dimodifikasi dari Leeson dan Leeson: Histology. Philadelphia, W.B. Saunders, 1979.)

sel Schwann yang berurutan di sepanjang akson, terdapat daerah kecil yang tidak terisolasi dengan panjang hanya 2 sampai 3 µm dimana ion-ion masih dapat mengalir dengan mudah melalui membran akson diantara cairan ekstraselular dan cairan intraselular di dalam akson. Daerah inilah yang disebut *nodus Ranvier.*




**Gambar 5-17** Penghantaran secara melompat sepanjang akson bermielin. Aliran arus dari nodus ke nodus digambarkan oleh anak panah.

**Konduksi "Melompat" pada Serabut Bermielin dari Nodus ke Nodus.** Walaupun hampir tidak ada ion-ion dapat mengalir melewati selubung mielin yang tebal pada saraf bermielin, ion-ion itu dapat mengalir dengan mudah melewati nodus Ranvier. Oleh karena itu, potensial aksi timbul *hanya pada nodus.* Namun potensial aksi tersebut dikonduksikan dari nodus ke nodus, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 5-17; hal ini disebut *konduksi melompat.* Artinya, aliran arus listrik mengalir melalui sekeliling cairan ekstraselular di luar selubung mielin dan melalui aksoplasma di dalam akson dari nodus ke nodus, yang merangsang nodus-nodus secara berurutan satu per satu. Jadi, impuls saraf melompat-lompati serat, yang merupakan asal dan istilah "melompat":

Penjalaran secara melompat ini mempunyai makri tersendiri berdasarkan dua alasan berikut. Pertama, dengan menyebabkan proses depolarisasi melompati interval yang cukup jauh di sepanjang sumbu serat saraf, mekanisme ini meningkatkan kecepatan penghantaran saraf pada serat bermielin sebesar 5 sampai 50 kali lipat. Kedua, konduksi melompat akan menghemat energi akson karena hanya nodus saja yang berdepolarisasi, yang memungkinkan kehilangan ion-ion sampai 100 kali lebih sedikit daripada yang seharusnya terjadi seperti yang diperlukan, dan karena itu hanya membutuhkan sedikit metabolisme untuk menetapkan kembali perbedaan konsentrasi natrium dan kalium di antara membran setelah timbulnya serangkaian impuls saraf.

Gambaran lain dan penjalaran secara melompat pada serabut bermielin yang besar adalah sebagai berikut. Insulasi yang baik sekali yang disediakan oleh membran mielin dan penurunan kapasitansi membran sebesar 50 kali lipat memungkinkan terjadinya repolarisasi dengan sangat sedikit pemindahan ion

**Kecepatan Konduksi pada Serat Saraf.** Kecepatan konduksi pada serat saraf bervariasi dari 0,25 m/detik pada serat tak bermielin yang sangat kecil sampai sebesar 100 m/ detik (panjang lapangan sepak bola dalam 1 detik) pada serat bermielin yang sangat besar.

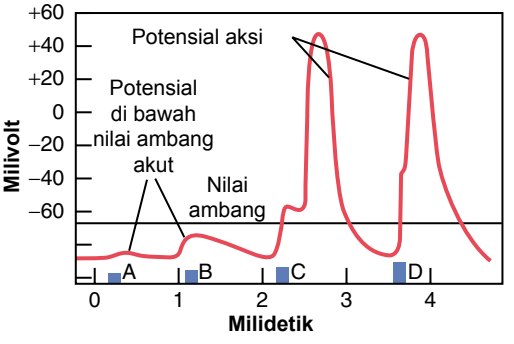
## Perangsangan—Proses Pencetusan Potensial Aksi

Pada dasarnya, setiap faktor yang menyebabkan ion natrium mulai berdifusi ke dalam melalui membran dalam jumlah cukup banyak dapat menimbulkan pembukaan regeneratif kanal natrium secara otomatis. Hal ini dapat merupakan akibat dari gangguan *mekanis* pada membran, pengaruh *kimiawi* pada membran, atau adanya aliran *listrik* di seluruh membran. Semua faktor ini dipakai di berbagai titik dalam tubuh untuk mencetuskan potensial aksi saraf atau otot: tekanan mekanis untuk mengeksitasi ujung-ujung saraf sensorik pada kulit, neurotransmiter kimia untuk mentransmisikan sinyal-sinyal dari satu neuron ke neuron berikutnya di otak, dan arus listrik untuk mentransmisikan sinyal di antara sel-sel otot yang berurutan di jantung dan usus. Untuk dapat mengerti proses perangsangan ini mari kita mulai membahas prinsip-prinsip stimulasi listrik.

**Eksitasi Serat Saraf oleh Elektroda Logam Bermuatan Negatif.** Cara yang biasa digunakan untuk mengeksitasi saraf atau otot dalam laboratorium percobaan adalah dengan mengalirkan listrik ke permukaan saraf atau otot lewat dua elektroda kecil, yang salah satunya bermuatan negatif dan yang lainnya bermuatan positif. Bila hal ini terjadi, membran yang mudah tereksitasi menjadi terstimulasi pada elektroda negatif.

Penyebab dari efek ini adalah sebagai berikut. Ingatlah bahwa potensial aksi ditimbulkan oleh terbukanya kanal natrium bergerbang voltase. Selanjutnya, kanal ini dibuka oleh penurunan voltase listrik istirahat normal yang melintasi membran. Artinya, aliran negatif yang berasal dari elektroda akan mengurangi voltase di sisi luar membran menjadi nilai negatif yang mendekati voltase pada potensial negatif di sisi dalam serabut. Hal ini akan mengurangi voltase listrik yang melintasi membran dan memudahkan kanal natrium terbuka, sehingga menimbulkan potensial aksi. Sebaliknya, pada elektroda positif, masuknya muatan positif di sisi luar membran saraf akan meningkatkan perbedaan voltase yang melintasi membran dan bukan menurunkannya. Hal ini akan menyebabkan keadaan hiperpolarisasi, yang akan menurunkan kemampuan eksitasi serabut ketimbang menimbulkan potensial aksi.

**Nilai Ambang untuk Eksitasi dan "Potensial Lokal Akut".** Rangsangan listrik yang lemah mungkin tidak mampu merangsang suatu serabut. Namun, bila voltase rangsangan dinaikkan, tercapailah suatu titik terjadinya stimulasi. Gambar 5-18 menunjukkan efek pemberian rangsangan yang berulang-ulang dengan kekuatan yang semakin besar. Rangsangan yang lemah di titik A menyebabkan potensial membran berubah dari -90 menjadi -85 milivolt, namun perubahan ini tidak cukup untuk menimbulkan proses regeneratif otomatis pada potensial aksi. Pada titik B, rangsangan dibuat lebih besar, tapi sekali lagi, intensitas masih tetap tidak cukup. Namun, rangsangan ternyata mengganggu potensial membran setempat selama 1 milidetik atau lebih sesudah kedua rangsangan yang lemah ini. Perubahan potensial lokal ini disebut *potensial lokal akut*, dan bila gagal untuk menimbulkan potensial aksi, potensial ini disebut *potensial sub-ambang akut.*




**Gambar 5-18** Pengaruh peningkatan voltase untuk menghasilkan suatu potensial aksi. Perhatikan terbentuknya "potensial sub-ambang akut" bila rangsangan yang dibutu hkan untuk mencetuskan potensial aksi berada di bawah nilai ambang.

Pada titik C dalam Gambar 5-18, rangsangan bahkan lebih kuat. Sekarang potensial lokal telah mencapai tingkat yang dapat menimbulkan suatu potensial aksi, yang disebut nilai ambang tetapi hal ini hanya terjadi sesudah "*periode laten*" yang singkat. Pada titik D, rangsangan masih lebih kuat, potensial lokal akut juga lebih kuat, dan potensial aksi terjadi setelah suatu periode laten yang singkat.

Jadi, gambar tersebut memperlihatkan bahwa bahkan rangsangan yang lemah pun dapat menimbulkan perubahan potensial aksi lokal pada membran, tetapi intensitas potensial lokal harus meningkat sampai nilai ambang sebelum potensial aksi terjadi.

### "Periode Refrakter" setelah Potensial Aksi, Saat Rangsangan yang Baru Tidak Dapat Dihasilkan

Pada serabut yang mudah tereksitasi, potensial aksi yang baru tidak dapat terjadi selama membran masih dalam keadaan depolarisasi akibat potensial aksi sebelumnya. Alasannya adalah bahwa dalam waktu singkat sesudah potensial aksi mulai timbul, kanal natrium (atau kanal kalsium, atau keduanya) menjadi tidak aktif, dan tidak ada sejumlah sinyal perangsangan yang diberikan kepada kanal pada tahap ini yang akan membuka pintu yang tidak aktif. Satu-satunya keadaan yang dapat membuka pintu ini kembali adalah kembalinya potensial membran ke atau mendekati nilai potensial membran istirahat semula. Selanjutnya, dalam waktu sepersekian detik berikutnya pintu tidak aktif kanal ini akan terbuka, dan potensial aksi yang baru dapat dimulai.

Periode ketika potensial aksi yang kedua tidak dapat dicetuskan, bahkan dengan rangsangan yang kuat, disebut *periode refrakter absolut.* Pada serat saraf bermielin yang besar, periode ini berlangsung sekitar 1/2.500 detik. Oleh karena itu, kita dapat menghitung bahwa serat semacam ini dapat mentransmisikan impuls dalam jumlah maksimum sekitar 2.500 impuls per detik.

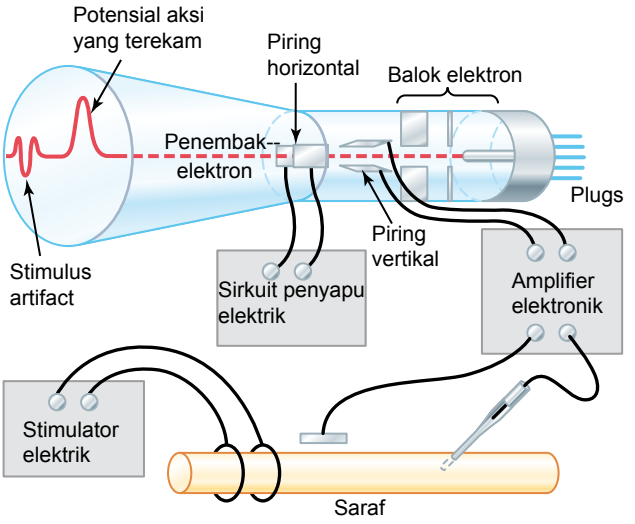
### Inhibisi Eksitabilitas—"Stabilisator" dan Anestesi Lokal

Masih ada faktor-faktor lain yang kerjanya berlawanan dengan faktor-faktor yang dapat meningkatkan eksitabilitas kanal disebut faktor *stabilisasi-membran, yang dapat menurunkan eksitabilitas.* Contohnya, *konsentrasi ion kalsium pada cairan ekstraselular yang tinggi* akan menurunkan permeabilitas membran terhadap ion natrium dan secara bersamaan akan mengurangi eksitabilitas. Oleh karena itu, ion kalsium dikatakan sebagai "stabilisator:'

**Anestesi Lokal.** Di antara agen-agen stabilisator yang paling penting, ada bermacam-macam agen yang dipakai dalam klinik sebagai anestesi lokal, termasuk *prokain* dan *tetrakain.* Sebagian besar agen ini bekerja langsung pada pintu aktivasi dan kanal natrium, yang membuat pintu ini menjadi jauh lebih sulit untuk terbuka dan dengan demikian mengurangi eksitabilitas membran. Bila eksitabilitas menurun sedemikian rendah sehingga perbandingan *kekuatan potensial aksi terhadap nilai ambang eksitabilitas* (disebut "faktor pengaman") berkurang sampai di bawah 1,0; maka impuls-impuls saraf gagal melewati saraf yang dianestesi.

## Perekaman Potensial Membran dan Potensial Aksi

**Osiloskop Sinar Katoda.** Di awal bab ini, kita mengetahui bahwa potensial membran berubah sangat cepat ketika terjadi potensial aksi. Bahkan, sebagian besar kompleks potensial aksi serat saraf yang besar berlangsung kurang dari 1/1.000 detik. Pada beberapa gambar dalam bab ini, suatu pengukur listrik telah memperlihatkan perekaman perubahan potensial ini. Namun, harus dimengerti bahwa setiap alat ukur yang mampu merekam sebagian besar potensial aksi pasti mampu berespons




**Gambar 5-19** Osiloskop sinar katoda untuk merekam potensial aksi yang berlangsung sementara.

secara luar biasa cepat. Untuk tujuan praktis, satu-satunya jenis alat ukur yang umum yang mampu berespons secara akurat terhadap perubahan potensial membran yang cepat adalah osiloskop sinar katoda.

Gambar 5-19 memperlihatkan suatu komponen dasar dari sebuah osiloskop sinar katoda. Tabung sinar katoda itu sendiri pada dasarnya terdiri atas penembak elektron dan layar fluoresen yang akan ditabrak oleh elektron. Di tempat elektron-elektron membentur layar, bahan fluoresen akan berpendar. Bila berkas elektron tersebut bergerak melintasi layar, bintik cahaya yang berpendar juga akan memindahkan dan menarik garis fluoresen pada layar.

Selain penembak elektron dan permukaan fluoresen, tabung sinar katoda dilengkapi dengan dua susun lempeng bermuatan listrik salah satu terletak pada kedua sisi berkas elektron, dan yang lainnya terletak di atas dan di bawah. Sirkuit pengatur elektronik yang sesuai akan mengubah voltase pada lempeng ini sehingga berkas elektron dapat membelok ke atas dan ke bawah sebagai responsnya terhadap sinyal listrik yang datang dari elektroda-elektroda perekam pada saraf. Berkas dari elektron-elektron ini juga berjalan secara horizontal melewati layar pada kecepatan waktu yang konstan oleh sirkuit listrik internal dan osiloskop. Hal ini akan menghasilkan rekaman yang tampak pada muka tabung sinar katoda pada gambar, yang memberikan gambaran dasar waktu secara horizontal dan perubahan voltase pada elektroda saraf yang diperlihatkan secara vertikal. Perhatikan pada ujung sisi kiri rekaman terdapat artifak rangsangan kecil yang disebabkan oleh rangsangan listrik yang digunakan untuk mencetuskan potensial aksi saraf. Kemudian semakin ke kanan, gambaran tersebut menjadi rekaman potensial aksi itu sendiri.

## Daftar Pustaka


Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell,* ed 3, New York, 2008, Garland Science.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function, *Physiol Rev* 89:847, 2009. Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: Cation-chloride cotransporters and neuronal function, *Neuron* 61:820, 2009.

Dai S, Hall DD, Hell JW: Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels, *Physiol Rev* 89:411, 2009.

Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J Physiol (Lond)* 117:500, 1952.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science,* ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, *Physiol Rev* 84:431, 2004.

Luján R, Maylie J, Adelman JP: New sites of action for GIRK and SK channels, *Nat Rev Neurosci* 10:475, 2009.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.

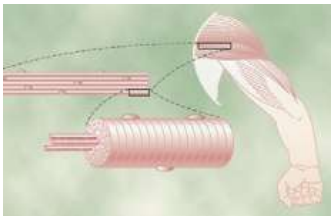
Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels, *Physiol Rev* 83:117, 2003.

Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier, *Nat Rev Neurosci* 12:968, 2003.

Schafer DP, Rasband MN: Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier, *Curr Opin Neurobiol* 16:508, 2006.

Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons, *Physiol Rev* 88:1407, 2008.

# Kontraksi Otot Rangka



Kira-kira 40 persen dari seluruh tubuh terdiri atas otot rangka, dan mungkin 10 persen lainnya berupa otot polos dan otot jantung. Beberapa prinsip dasar yang sama mengenai kontraksi dapat diterapkan pada ketiga jenis otot yang berbeda ini. Di bab ini, terutama akan dibahas fungsi otot rangka; fungsi khusus otot polos akan dibicarakan di Bab 8, dan otot jantung dibicarakan di Bab 9.

## Fisiotogi Anatomi Otot Rangka

### Serabut Otot Rangka

Gambar 6-1 menunjukkan organisasi otot rangka yang memperlihatkan bahwa semua otot rangka dibentuk oleh sejumlah serabut yang diameternya berkisar dari 10 sampai 80 μm. Masing-masing serabut ini terbuat dari rangkaian subunit yang lebih kecil, yang juga diperlihatkan pada Gambar 6-1 dan dibicarakan di paragraf berikut.

Sebagian besar otot rangka, masing-masing serabutnya membentang di seluruh panjang otot. Kecuali pada sekitar 2 persen serabut, masing-masing serabut biasanya hanya dipersarafi oleh satu ujung saraf, yang terletak di dekat bagian tengah serabut.

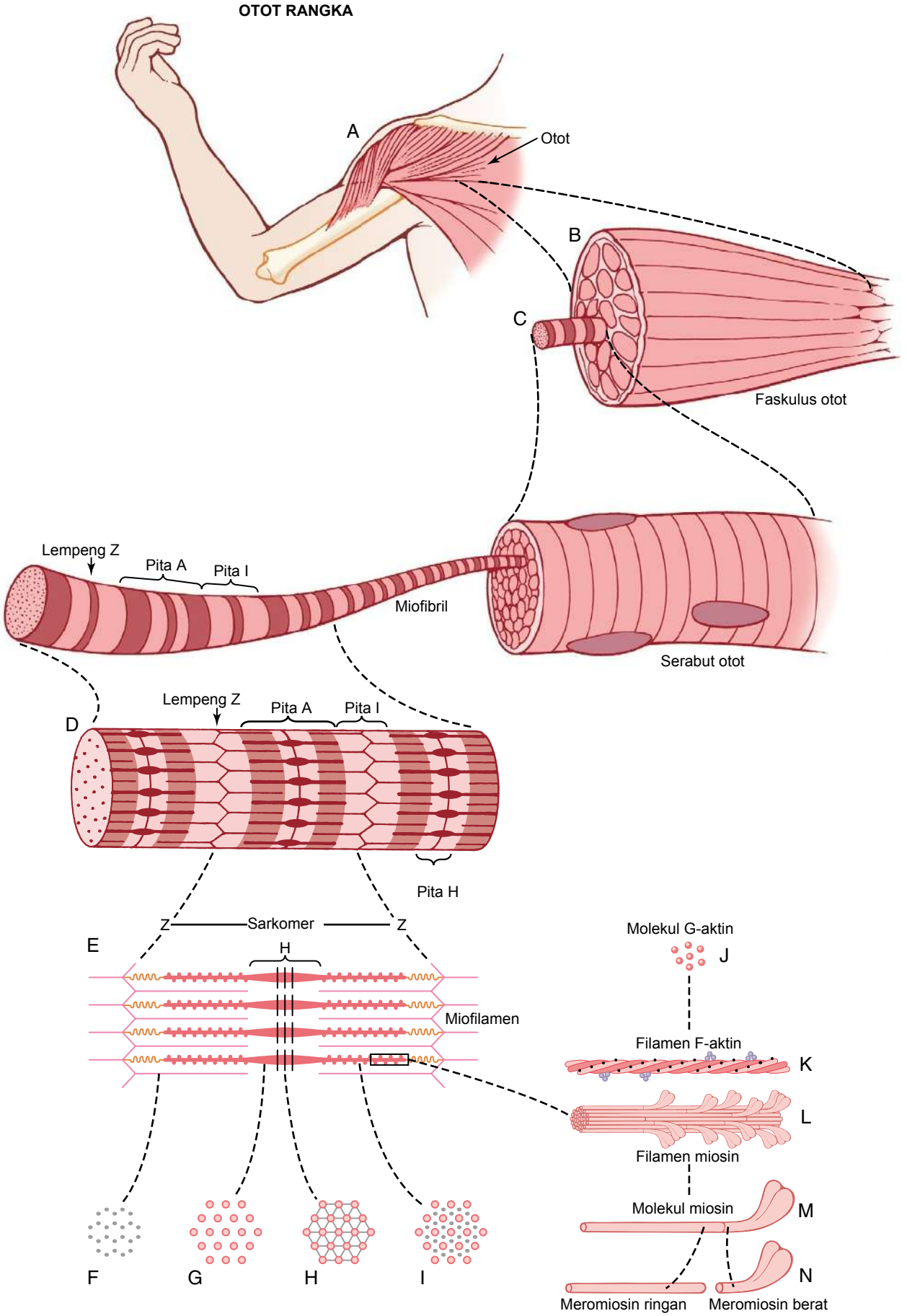
**Sarkolema adalah Membran Tipis yang Membungkus Serabut Otot.** Sarkolema terdiri atas membran sel yang sebenarnya, yang disebut *membran plasma*, dan sebuah lapisan luar yang terdiri atas satu lapisan tipis materi polisakarida yang mengandung sejumlah fibril kolagen tipis. Di setiap ujung serabut otot, lapisan permukaan sarkolema ini bersatu dengan serabut tendon, dan serabut tendon kemudian berkumpul menjadi berkas untuk membentuk tendon otot dan kemudian berinsersi ke dalam tulang.

**Miofibril Tersusun dari Filamen Aktin dan Miosin.** Setiap serabut otot mengandung beberapa ratus sampai beberapa ribu *miofibril*, yang diperlihatkan sebagai bulatan-bulatan kecil terbuka pada potongan melintang pada Gambar 6-1*C*. Setiap *miofibril* (Gambar 6-1*D* dan *E*) tersusun oleh sekitar 1.500 filamen miosin yang berdekatan dan 3.000 *filamen aktin,* yang merupakan molekul protein polimer besar yang bertanggung jawab untuk kontraksi otot sesungguhnya. Filamen-filamen ini dapat dilihat pada pandangan longitudinal dengan mikrograf elektron pada Gambar 6-2 dan digambarkan secara diagram pada Gambar 6-1, bagian *E* sampai *L*. Filamen tebal dalam diagram adalah *miosin* dan filamen tipis adalah *aktin*.

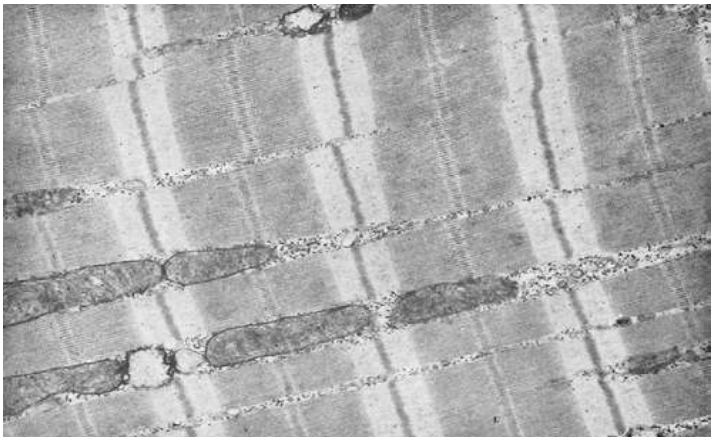
Perhatikan pada Gambar 6-1*E* bahwa filamen miosin dan aktin sebagian saling bertautan sehingga miofibril memiliki pita terang dan gelap yang berselang-seling, seperti digambarkan pada Gambar 6-2. Pita-pita terang hanya mengandung filamen aktin dan disebut *pita I* karena bersifat *isotropik* terhadap cahaya yang dipolarisasikan. Pita-pita gelap mengandung filamen-filamen miosin, dan ujung-ujung filamen aktin tempat pita-pita tersebut tumpang-tindih dengan miosin, yang disebut *pita A* karena bersifat anisotropik terhadap cahaya yang dipolarisasikan. Perhatikan juga penonjolan-penonjolan kecil dari samping filamen miosin pada Gambar 6-1*E* dan *L*. Penonjolan ini merupakan *jembatan silang*. Interaksi antara jembatan silang dan filamen aktin tersebut adalah peristiwa yang menyebabkan kontraksi.

Gambar 6-1*E* juga menunjukkan bahwa ujung-ujung filamen aktin melekat pada *lempeng Z*. Dari lempeng ini, filamen-filamen tersebut memanjang dalam dua arah untuk saling bertautan dengan filamen miosin. Lempeng Z, yang terdiri atas protein filamentosa, yang berbeda dari filamen aktin dan miosin, berjalan menyilang melewati miofibril dan juga menyilang dari satu miofibril ke miofibril lainnya, dan melekatkan miofibril satu dengan yang lain di sepanjang serabut otot. Oleh karena itu, seluruh serabut otot mempunyai pita terang dan gelap, seperti yang terdapat pada tiap-tiap miofibril. Pita-pita ini memberi corak lurik pada otot rangka dan otot jantung.

Bagian miofibril (atau serabut otot utuh) yang terletak antara dua lempeng Z yang berurutan disebut *sarkomer*. Bila serabut otot berkontraksi, seperti yang ditunjukkan pada bagian bawah Gambar 6-5, panjang sarkomer kira- kira 2 μm. Pada ukuran panjang ini, filamen aktin tumpang tindih seluruhnya dengan filamen miosin, dan ujung filamen aktin mulai tumpang tindih satu sama lain. Seperti yang akan didiskusikan nanti, pada ukuran panjang ini, otot mampu menimbulkan kekuatan kontraksi terbesarnya.




**Gambar 6-1** Organisasi otot rangka, dari yang besar sampai tingkat molekul. *F, G, H,* dan *I* adalah potongan melintang pada tingkat yang ditunjukkan.

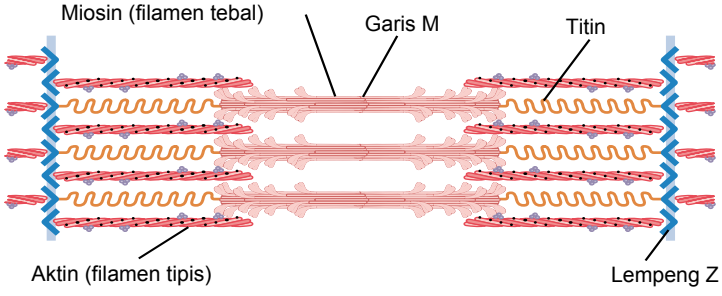


**Gambar 6-2** Mikrograf elektron miofibril otot, menunjukkan susunan detail filamen aktin dan miosin. Perhatikan mitokondria terletak di antara miofibril. (Dari Fawcett DW: *The Cell*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1981.)

**Titin, Molekul Berbentuk Filamen, Menjaga Filamen Miosin dan Aktin Tetap Berada di Tempat.** Hubungan bersebelahan antara filamen miosin dan aktin sulit dipertahankan. Hal ini dipertahankan oleh sejumlah besar molekul protein berbentuk filamen yang disebut titin (Gambar 6-3). Setiap molekul titin mempunyai berat molekul sekitar 3 juta, yang menjadikannya protein molekul terbesar dalam tubuh. Juga, karena berbentuk filamen, titin juga *sangat elastis*. Molekul titin yang elastis ini berfungsi sebagai kerangka yang menahan filamen miosin dan aktin agar tetap berada di tempatnya sehingga perangkat kontraksi sarkomer ini dapat bekerja. Salah satu ujung molekul titin bersifat elastis dan terikat pada lempeng Z, bekerja sebagai pegas dan mengubah panjang sarkomer saat berkontraksi dan relaksasi. Bagian molekul titin lainnya menambatkan titin pada filamen tipis miosin. Molekul titin sendiri nampaknya juga bertindak sebagai pola untuk pembentukan awal bagian filamen kontraktil sarkomer, terutama filamen miosin.

**Sarkoplasma merupakan Cairan Intraselular Myofibrils.**

di antara Miofibril. Banyak miofibril setiap serabut otot terletak saling bersisian dalam serabut otot. Ruang di antara miofibril diisi oleh cairan intraselular yang disebut sarkoplasma, yang me-mengandung sejumlah besar kalium, magnesium, dan fosfat,




**Gambar 6-3** Organisasi protein dalam sarkomer. Setiap molekul titin memanjang dari *lempeng Z* menuju garis *M*. Sebagian molekul titin sangat berhubungan dengan filamen tipis miosin, sedangkan bagian lainnya bersifat elastis dan mengubah panjang sarkomer saat berkontraksi dan relaksasi.

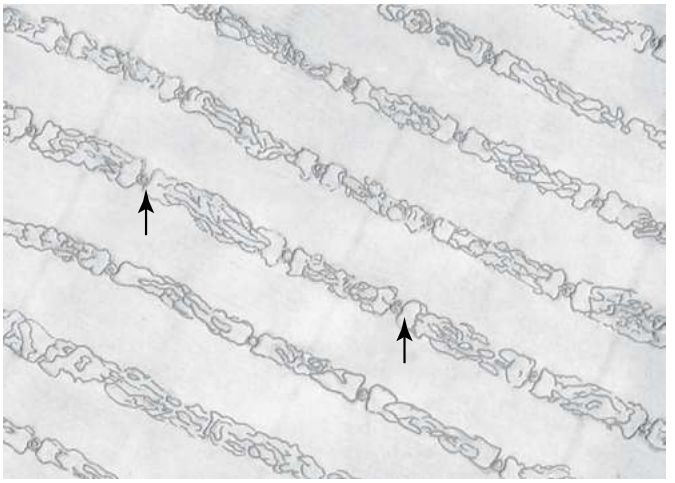
ditambah berbagai enzim protein. Juga terdapat sejumlah besar *mitokondria* yang terletak sejajar dengan miofibril. Mitokondria menyuplai miofibril yang berkontraksi sejumlah besar energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP) yang dibentuk oleh mitokondria.

**Retikulum Sarkoplasma merupakan Retikulum Endoplasma Khusus pada Otot Rangka**. Di dalam sarkoplasma juga terdapat banyak retikulum (gambar 6-4) yang mengelilingi miofibril setiap serabut otot disebut *retikulum sarkoplasma*. Retikulum ini mempunyai susunan khusus yang sangat penting pada pengaturan kontraksi otot, seperti yang dibahas di Bab 7. Semakin cepat tipe kontraksi suatu serabut otot, maka serabut tersebut mempunyai makin banyak retikulum sarkoplasma.

## Mekanisme Umum Kontraksi Otot

Timbul dan berakhirnya kontraksi otot terjadi dalam urutan tahap-tahap berikut

1. Suatu potensial aksi berjalan di sepanjang sebuah saraf motorik sampai ke ujungnya pada serabut otot
2. Di setiap ujung, saraf inenyekresi zat neurotransmiter, yaitu *asetilkolin*, dalam jumlah sedikit.
3. Asetilkolin bekerja pada daerah setempat pada membran serabut otot untuk membuka banyak kanal kation "berpintu asetilkolin" melalui molekul protein yang terapung pada membran.
4. Terbukanya kanal berpintu asetilkolin memungkinkan sejumlah besar ion natrium untuk berdifusi ke bagian dalam membran serabut otot. Hal ini menyebabkan depolarisasi setempat yang kemudian menyebabkan pembukaan kanal natrium berpintu listrik



**Gambar 6-4** Retikulum sarkoplasma di ruang ekstraselular di antara miofibril, yang menunjukkan sistem longitudinal yang berjalan sejajar dengan miofibril. Pada potongan melintang terlihat juga tubulus T(*panah*) yang berjalan menuju bagian luar membran dan penting untuk menghantarkan sinyal listrik ke dalam pusat serabut otot. (Dari Fawcett DW: *The Cell.* Philadelphia, W.B. Saunders, 1981.)

(*voltagegated sodium channels*). Peristiwa ini akan menimbulkan suatu potensial aksi pada membran.

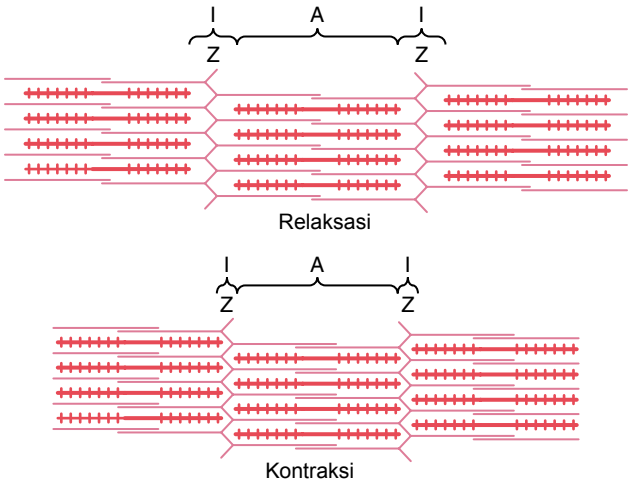
5. Potensial aksi akan berjalan di sepanjang membran serabut otot dengan cara yang sama seperti potensial aksi berjalan di sepanjang membran serat saraf.
6. Potensial aksi akan menimbulkan depolarisasi membran otot, dan banyak aliran listrik potensial aksi mengalir melalui pusat serabut otot. Di sini, potensial aksi menyebabkan retikulum sarkoplasma melepaskan sejumlah besar ion kalsium, yang telah tersimpan di dalam retikulum ini.
7. Ion kalsium menginisiasi kekuatan menarik antara filamen aktin dan miosin, yang menyebabkan kedua filamen tersebut bergeser satu sama lain, dan menghasill<an proses kontraksi.
8. Setelah kurang dari satu detik, ion kalsium dipompa kembali ke dalam retikulum sarkoplasma oleh pompa membran $Ca^{++}$, dan ion ini tetap disimpan dalam retikulum sampai potensial aksi otot yang baru datang lagi; pengeluaran ion kalsium dari miofibril akan menyebabkan kontraksi otot terhenti.

Kita sekarang membahas perangkat molekular pada proses kontraksi otot.

## Mekanisme Molekuler pada Kontraksi Otot

### Mekanisme Pergeseran Filamen pada Kontraksi Otot.

Gambar 6-5 menunjukkan mekanisme dasar terjadinya kontraksi otot. Gambar tersebut menunjukkan keadaan relaksasi suatu sarkomer (atas) dan keadaan kontraksi (bawah). Pada keadaan relaksasi, ujung-ujung filamen aktin yang memanjang dari dua lempeng Z yang berurutan sedikit saling tumpang tindih satu sama lain. Sebaliknya, pada keadaan kontraksi, filamen aktin ini tertarik ke dalam di antara filamen miosin, sehingga ujung-ujungnya sekarang saling tumpang tindih satu sama lain dengan pemanjangan yang maksimal. Lempeng Z juga ditarik oleh filamen aktin sampai ke ujung filamen miosin. Jadi, kontraksi otot terjadi dengan *mekanisme pergeseran filamen.*




**Gambar 6-5** Keadaan relaksasi dan kontraksi sebuah miofibril, menunjukkan (*atas*) pergeseran filamen aktin (*abu-abu*) ke dalam ruangan antara filamen-miosin (*hitam*), dan (*bawah*) menarik membran Z ke arah membran Z yang lain.

Tetapi apa yang menyebabkan filamen-filamen aktin bergeser ke dalam di antara filamen-filamen miosin? Hal ini disebabkan oleh kekuatan yang dibentuk oleh interaksi jembatan silang dan filamen miosin dengan filamen aktin. Pada keadaan istirahat, kekuatan ini tidak aktif, tetapi bila sebuah potensial aksi berjalan di sepanjang membran serabut otot, hal ini akan menyebabkan retikulum sarkoplasma melepaskan ion kalsium dalam jumlah besar, yang dengan cepat mengelilingi miofibril. Ion-ion kalsium ini kemudian mengaktifkan kekuatan di antara filamen aktin dan miosin, dan mulai terjadi kontraksi. Tetapi energi juga diperlukan untuk berlangsungnya proses kontraksi. Energi ini berasal dari ikatan berenergi tinggi pada molekul ATP, yang diuraikan menjadi adenosin difosfat (ADP) untuk membebaskan energi.

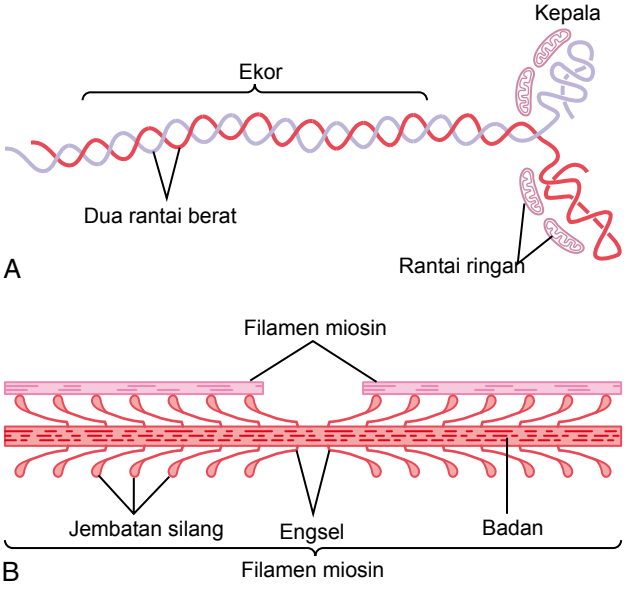
Pada beberapa bagian berikut, kita akan membahas hal-hal yang telah diketahui mengenai perincian proses molekular kontraksi.

### Sifat Molekular Filamen Kontraktil

#### Filamen Miosin Tersusun oleh Banyak Molekul Miosin.

Setiap molekul miosin, yang diperlihatkan pada Gambar 6-6A, mempunyai berat molekul kira-kira 480.000. Gambar 6-6B memperlihatkan susunan berbagai molekul yang membentuk sebuah filamen miosin, serta interaksi filamen ini pada salah satu sisi dengan ujung- ujung kedua filamen aktin.

*Molekul miosin* (Gambar 6-6*A*) terdiri atas enam rantai polipeptida dua *rantai berat*, masing-masing dengan berat molekul kira-kira 200.000 dan empat *rantai ringan* dengan berat molekul masing-masing sekitar 20.000. Dua rantai berat saling melilit satu sama lain untuk membentuk heliks ganda, yang disebut sebagai *ekor* molekul miosin. Salah satu ujung dari masing




**Gambar 6-6** ***A***, Molekul miosin. B, Gabungan banyak molekul miosin yang membentuk filamen miosin. juga terlihat ribuan *jembatan silang* miosin dan interaksi antara kepala jembatan silang dan filamen aktin yang berdekatan.

-masing rantai ini melipat secara bilateral ke dalam suatu struktur polipeptida globular yang disebut *kepala* miosin. Jadi, terdapat dua kepala bebas pada molekul miosin heliks ganda. Empat rantai ringan juga bagian dari kepala miosin, yaitu dua di setiap kepala. Rantai-rantai ringan ini membantu mengatur fungsi kepala selama kontraksi otot.

*Filamen miosin* dibentuk oleh 200 atau lebih molekul miosin tunggal. Bagian tengah dan salah satu filamen-filamen ini ditunjuldcan pada Gambar 6-6*B*, yang memperlihatkan bagian ekor dan molekul miosin terikat bersama membentuk bagian *badan* filamen, sementara banyak kepala dari molekul menggantung keluar pada bagian samping badan. Sebagian dari badan di setiap molekul miosin juga menggantung ke samping bersama dengan kepala, sehingga menyediakan suatu lengan yang memperpanjang kepala keluar dari badan, seperti yang diperlihatkan pada gambar. Bagian lengan dan kepala yang menonjol bersama-sama disebut jembatan silang. Masing-masing jembatan silang ini bersifat fleksibel di dua titik yang disebut *engsel* salah satu merupakan tempat lengan meninggalkan badan dari filamen miosin, dan yang satunya tempat kepala melekat pada lengan. Lengan yang berengsel akan mempermudah lengan untuk memanjang jauh keluar dari badan filamen miosin atau dibawa mendekat ke arah badan. Kepala yang berengsel selanjutnya berpartisipasi pada proses kontraksi yang sebenarnya, seperti yang akan dibahas di bagian berikut.

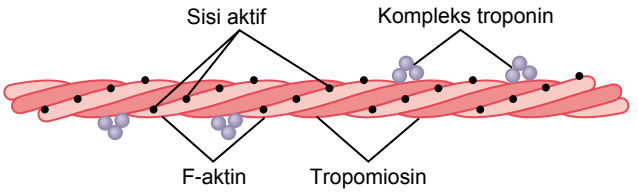
Panjang total setiap filamen miosin adalah seragam, hampir tepat 1,6 μm. Tetapi, perhatikanlah bahwa tidak ada kepala jembatan silang di bagian tengah filamen miosin sepanjang kira-kira 0,2 μm karena lengan berengsel memanjang menjauh dari bagian tengah.

Sekarang, untuk melengkapi gambaran ini, filamen miosin itu sendiri terpuntir sehingga setiap pasangan jembatan silang yang berurutan akan dipindahkan pada porosnya dari tempat semula sampai 120 derajat. Keadaan ini menjamin bahwa jembatan silang akan memanjang ke segala arah di sekitar filamen.

**Aktivitas ATPase di Kepala Miosin**. Ciri-ciri lain dari kepala miosin yang sangat penting untuk kontraksi otot adalah bahwa ia dapat berfungsi seperti *enzim ATPase*. Seperti dijelaskan nanti, kemampuan ini menyebabkan kepala mampu memecah ATP dan menggunakan energi yang berasal dari ikatan fosfat berenergi tinggi ATP untuk menjalankan proses kontraksi.

**Filamen Aktin Tersusun oleh Aktin, Tropomiosin, dan Troponin.** krangka filamen aktin adalah suatu molekul protein F-aktin untai ganda, yang digambarkan oleh dua untai berwarna terang pada Gambar 6-7. kedua untai membelit dalam suatu heliks dengan cara yang sama seperti molekul miosin.

Setiap untai heliks ganda F-aktin terdiri atas *molekul G-aktin* terpolimerisasi, yang masing-masing mempunyai berat molekul sekitar 42.000. Pada setiap molekul G-aktin melekat satu molekul ADP. Diperkirakan bahwa molekul ADP ini adalah bagian aktif pada filamen aktin yang berinteraksi dengan jembatan silang filamen miosin untuk menimbulkan kontraksi otot. Bagian aktif pada kedua untai F-aktin dan heliks ganda diatur bergantian, membentuk satu tempat aktif di seluruh filamen aktin kira-kira setiap 2,7 nanometer.




**Gambar 6-7** Filamen aktin, terdiri atas dua untai heliks F-aktin dan dua untai molukel tropomiosin yang tepat berada dalam lekukan antara-untaian akti. Terlekat pada salah satu ujung setiap molukel tropomiosin adalah kompleks troponin yang menginisiasi kontraksi.

Setiap filamen aktin panjangnya kurang lebih 1 μm. Bagian dasar filamen aktin disisipkan dengan kuat ke dalam lempeng Z; ujung-ujung filamen tersebut menonjol pada kedua arah untuk berada dalam ruangan antara molekul miosin, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 6-5.

**Molekul Tropomiosin.** Filamen aktin juga mengandung protein lain, yaitu *tropomiosin*. Setiap molekul tropomiosin mempunyai berat molekul 70.000 dan panjang 40 nanometer. Molekul tersebut terbungkus secara spiral mengelilingi sisi heliks F-aktin. Pada keadaan istirahat, molekul tropomiosin terletak pada bagian atas tempat aktif untai aktin, sehingga tidak dapat terjadi penarikan antara filamen aktin dan miosin untuk menimbulkan kontraksi.

**Troponin dan Perannya pada Kontraksi Otot.** Masih ada molekul protein lain yang melekat di sepanjang sisi molekul tropomiosin, yang disebut *troponin*. Molekul ini sebenarnya merupakan lcompleks yang terdiri atas tiga subunit protein yang terikat secara longgar, yang masing-masing memiliki peran spesifik pada pengaturan kontraksi otot. Salah satu subunit (troponin I) mempunyai afinitas yang kuat terhadap aktin, yang lainnya (troponin T) terhadap tropomiosin, dan yang ketiga (troponin C) terhadap ion-ion kalsium. Kompleks ini diduga untuk melekatkan tropomiosin pada aktin. Afinitas troponin yang kuat terhadap ion-ion kalsium diduga mencetuskan proses kontraksi, seperti yang akan diterangkan di bagian berikut.

## Interaksi Satu Filamen Miosin, Dua Filamen Aktin, dan Ion Kalsium untuk Menimbulkan Kontraksi

**Penghambatan Filamen Aktin oleh Kompleks troponin-Tropomiosin; Pengaktifan oleh Ion Kalsium.** Sebuah filamen aktin murni tanpa adanya kompleks troponin-tropomiosin (tapi dengan kehadiran ion magnesium dan ATP) akan berikatan secara cepat dan kuat dengan kepala molekul miosin. Lalu, jika kompleks troponin-tropomiosin ditambah-kan pada filamen aktin, ikatan antara aktin dan miosin ini tidak akan terbentuk. Oleh karena itu, diduga bahwa bagian aktif pada filamen aktin normal dari otot yang sedang relaksasi akan dihambat atau secara fisik ditutupi oleh kompleks troponin-tropomiosin. Akibatnya, tempat ini tidak dapat melekat pada kepala filamen miosin untuk menimbulkan kontraksi. Sebelum terjadinya kontraksi, efek penghambatan kompleks troponin-tropomiosin itu sendiri harus dihambat.

Keadaan tersebut membawa kita kepada peran ion kalsium. Dengan adanya ion kalsium dalam jumlah besar, efek penghambatan troponin-tropomiosin terhadap filamen aktin itu sendiri dihambat. Mekanisme penghambatan ini tidak diketahui, tetapi salah satu dugaan adalah sebagai berikut. Bila ion kalsium bergabung dengan troponin C, dan setiap molekul troponin C dapat berikatan secara kuat dengan empat ion kalsium, kompleks troponin ini diduga akan mengalami perubahan bentuk yang menarik molekul tropomiosin dan memindahkannya lebih dalam ke lekukan antara dua untai aktin. Keadaan ini "membuka" bagian aktif dari aktin, sehingga memungkinkan kompleks ini menarik kepala jembatan silang miosin dan menyebabkan terjadinya kontraksi. Walaupun ini merupakan mekanisme yang masih berupa hipotesis, mekanisme ini menekankan bahwa hubungan normal antara kompleks troponin-tropomiosin dan aktin diubah oleh ion kalsium, dan membentuk kondisi baru yang menimbulkan kontraksi.

**Interaksi antara Filamen Aktin yang "Teraktivasi" dan Jembatan Silang Miosin—Teori "Berjalan-bersama" Kontraksi.** Segera sesudah filamen aktin menjadi teraktivasi oleh ion kalsium, kepala jembatan silang dari filamen miosin menjadi tertarik ke bagian aktif filamen aktin, dan hal ini, dalam beberapa cara, akan menyebabkan terjadinya kontraksi. Meskipun interaksi antara jembatan silang dan aktin yang menimbulkan kontraksi ini sebagian masih bersifat teoretis, salah satu teori yang buktinya telah ada, yaitu teori "berjalan-bersama" (*"walk-along" theory*) kontraksi.

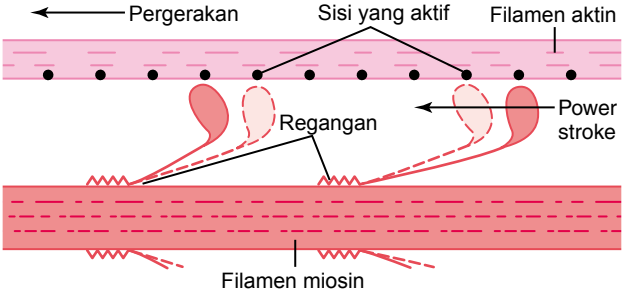
Gambar 6-8 menggambarkan mekanisme berjalan-bersama yang telah didalilkan untuk kontraksi. Gambar ini menunjukkan kepala dari dua jembatan silang yang melekat dan terlepas dari bagian aktif filamen aktin. Telah didalilkan bahwa bila sebuah kepala melekat pada bagian aktif, perlekatan ini secara serentak menyebabkan perubahan besar pada kekuatan intramolekular antara kepala dan lengan jembatan silangnya. Kelompok kekuatan yang baru ini menyebabkan kepala menekuk ke arah lengan dan menarik filamen aktin bersama dengannya. Penekukan kepala ini disebut power stroke. Kemudian, segera sesudah menekuk, kepala secara otomatis terlepas dari bagian aktif. Selanjutnya, kepala kembali ke arah memanjangnya. Pada posisi ini, kepala berkombinasi dengan bagian aktif yang baru berikutnya di sepanjang filamen aktin; kemudian kepala menekuk lagi untuk menimbulkan power stroke yang baru, dan filamen aktin menggerakkan tahap lainnya. Jadi, kepala jembatan silang membelok ke depan dan belakang dan setapak demi setapak berjalan di sepanjang filamen aktin, serta menarik ujung dua filamen aktin yang berurutan ke bagian tengah filamen miosin.

Setiap satu jembatan silang diduga bekerja secara independen, dan masing-masing melekat dan menarik dalam suatu siklus berulang yang berkesinambungan. Oleh karena itu, semakin banyak jumlah jembatan silang yang berhubungan dengan filamen aktin pada suatu waktu, semakin besar kekuatan kontraksinya.

**ATP sebagai Sumber Energi untuk Kontraksi— Peristiwa Kimiawi pada Pergerakan Kepala Miosin.** Bila sebuah otot berkontraksi, timbul suatu kerja dan membutuhkan energi. Sejumlah besar ATP dipecah membentuk ADP selama proses kontraksi; semakin besar jumlah kerja yang dilakukan oleh otot, semakin besar jumlah ATP yang dipecahkan, yang disebut *efek Fenn*. Berikut ini adalah perkiraan rangkaian peristiwa bagaimana hal tersebut dapat terjadi:

1. Sebelum kontraksi mulai terjadi, kepala jembatan silang berikatan dengan ATP Aktivitas ATPase dari kepala miosin segera memecah ATP tetapi meninggalkan hasil pemecahannya, ADP dan ion fosfat, yang terikat pada kepala. Pada keadaan ini, bentuk kepala memanjang secara tegak lurus ke arah filamen aktin tetapi masih belum melekat pada aktin.
2. Bila kompleks troponin-tropomiosin berikatan dengan ion kalsium, bagian aktif pada filamen aktin menjadi terbuka, dan kepala miosin kemudian berikatan dengan bagian ini, seperti yang tampak pada Gambar 6-8.
3. Ikatan antara kepala jembatan silang dan bagian aktif filamen aktin menyebabkan perubahan bentuk kepala, menyebabkan kepala menekuk ke arah lengan jembatan silang. Kedudukan ini memberikan *power stroke* untuk menarik filamen aktin. Energi yang mengaktifkan *power stroke* adalah energi yang telah disimpan, seperti sebuah senjata yang "terkokang"; oleh perubahan bentuk yang terjadi pada kepala saat molekul ATP telah dipecahkan sebelumnya.
4. Begitu kepala jembatan silang menekuk, keadaan ini menyebabkan pelepasan ADP dan ion fosfat yang sebelumnya melekat pada kepala. Di tempat pelepasan ADP, terikat molekul ATP yang baru. Ikatan ATP baru ini kemudian menyebabkan terlepasnya kepala dari aktin.
5. Setelah kepala terpisah dari aktin, molekul ATP yang baru dipecah untuk memulai siklus baru, yang menimbulkan suatu *power stroke* yang baru. Artinya, energi sekali lagi "mengokang" kepala kembali ke kedudukan tegak lurusnya dan siap untuk memulai siklus *power stroke* yang baru.
6. Bila kepala yang terkokang (disertai dengan energi simpanannya yang berasal dari pemecahan ATP) berikatan dengan bagian aktif yang baru pada filamen aktin, kepala menjadi tidak terkokang dan sekali lagi menyediakan *power stroke.*

Dengan demikian, proses akan berlangsung terus sampai filamen aktin menarik membran Z menyentuh ujung akhir filamen miosin atau sampai beban pada otot menjadi terlalu besar untuk terjadi tarikan selanjutnya.

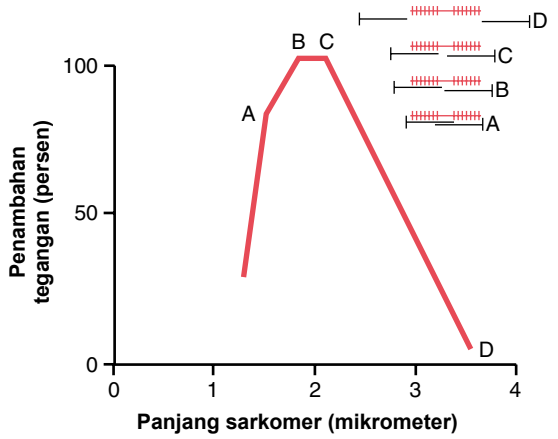



**Gambar 6-8** Mekanisme "berjalan-bersama" ("*Walk-along*") untuk kontraksi otot.

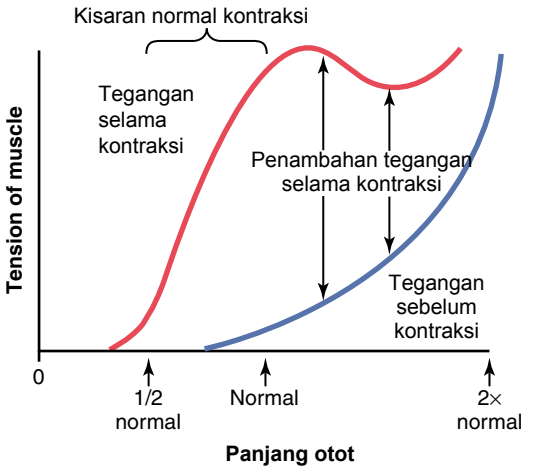
### Jumlah Tumpang Tindih Filamen Aktin dan Miosin Menentukan Tegangan yang Dihasilkan oleh Otot yang berkontraksi

Gambar 6-9 memperlihatkan efek panjang sarkomer dan jumlah tumpang tindih filamen aktin-miosin terhadap tegangan aktif yang ditimbulkan oleh serabut otot yang berkontraksi. Di sebelah kanan, ditunjukkan dengan warna hitam, merupakan berbagai derajat tumpang tindih filamen miosin dan aktin pada berbagai panjang sarkomer. Di titik D pada diagram, filamen aktin telah tertarik ke ujung filamen miosin, tanpa adanya tumpang tindih aktin-miosin. Di titik ini, tegangan yang dibentuk oleh otot yang teraktivasi adalah nol. Kemudian, bila sarkomer memendek dan filamen aktin mulai tumpang tindih dengan filamen miosin, tegangan meningkat secara progresif sampai panjang sarkomer berkurang menjadi kira-kira 2,2 µm. Pada saat ini, filamen aktin telah tumpang tindih pada semua jembatan silang filamen miosin tetapi masih belum mencapai pusat filamen miosin. Dengan pemendekan selanjutnya, sarkomer tetap tegang sepenuhnya sampai titik B tercapai, saat panjang sarkomer sekitar 2,0 µm. Pada saat ini, ujung-ujung kedua filamen aktin mulai saling tumpang tindih, selain tumpang tindih dengan filamen miosin. Pada waktu panjang sarkomer berkurang dari 2 µm menjadi sekitar 1,65 µm, pada titik A, kekuatan kontraksi berkurang dengan cepat. Pada titik ini, kedua lempeng Z sarkomer bersentuhan dengan ujung-ujung filamen miosin. Kemudian, bila kontraksi terus berlangsung sehingga lebih memendekkan panjang sarkomer, ujung-ujung filamen miosin menjadi kusut dan, seperti yang ditunjukkan dalam gambar, kekuatan kontraksi mencapai nol, namun sarkomer sekarang berkontraksi sampai mencapai ukuran terpendeknya.

**Pengaruh Panjang Otot terhadap Kekuatan Kontraksi pada Otot yang Utuh.** Kurva atas pada Gambar 6-10 mirip dengan kurva pada Gambar 6-9, tetapi kurva pada Gambar 6-10 memperlihatkan tegangan otot yang utuh dan lenglcap, bukan satu serabut otot saja. Otot yang lengkap memiliki banyak sekali jaringan ikat di dalamnya; demikian pula, sarkomer di berbagai




**Gambar 6-9** Diagram panjang-tegangan untuk satu sarkomer yang mengalami kontraksi penuh, menggambarkan kekuatan kontraksi maksimum bila panjang sarkomer antara 2,0 sampai 2,2 mikrometer. Pada bagian kanan atas diperlihatkan posisi relatif filamen aktin dan miosin pada berbagai panjang sarkomer dari titik A ke titik D. (Dimodifikasi dari Gordon AM, Huxley AF, dan Julian FJ: *The length-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibers. J. Physiol*. 171:28P, 1964.)



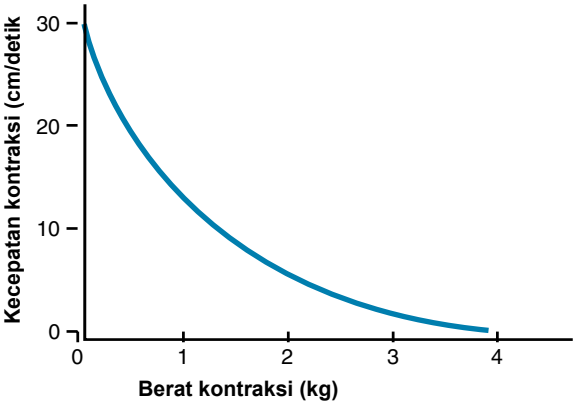

**Gambar 6-10** Hubungan antara panjang otot dan tegangan otot sebelum dan selama kontraksi otot.

otot tidak selalu berkontraksi dalam jumlah yang sama. Oleh karena itu, kurva tersebut memiliki beberapa perbedaan dimensi dari kurva yang digambarkan untuk satu serabut otot, tetapi hal itu menunjukkan bentuk umum yang sama untuk lereng pada *rentang normal kontraksi*, seperti yang terlihat pada Gambar 6-10.

Perhatikan pada Gambar 6-10 bahwa bila otot berada dalam keadaan panjang *istirahat* normalnya, yaitu pada panjang sarkomer sekitar 2 µm, ia akan berkontraksi saat aktivasi dengan kekuatan kontraksi mendekati maksimum. Tapi, *peningkatan* tegangan yang muncul selama kontraksi, yang disebut *tegangan aktif* akan menurun bila otot diregangkan melebihi panjang normalnya yaitu, hingga panjang sarkomer lebih dari 2,2 µm. Hal ini diperlihatkan dengan adanya penurunan panjang panah dalam gambar pada panjang otot yang melebihi normal.

### Hubungan antara Kecepatan Kontraksi dan Beban

Sebuah otot rangka akan berkontraksi cepat bila ia berkontraksi tanpa melawan beban mencapai keadaan kontraksi penuh kira-kira dalam 0,1 detik untuk otot rata-rata. Bila beban diberikan, kecepatan kontraksi akan menurun secara progresif seiring dengan penambahan beban, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 6-11. Dengan demikian, bila




**Gambar 6-11** Hubungan antara beban dan kecepatan kontraksi pada sebuah otot rangka dengan potongan melintang sebesar 1 cm persegi dan panjang 8 cm.

beban telah ditingkatkan sampai sama dengan kekuatan maksium yang dapat dilakukan otot tersebut, kecepatan kontraksi menjadi nol dan tidak terjadi kontraksi sama sekali, walaupun terjadi aktivitas serabut otot.

Penurunan kecepatan kontraksi dengan beban ini disebabkan oleh kenyataan bahwa beban pada otot yang berkontraksi adalah kekuatan berlawanan arah yang melawan kekuatan kontraksi akibat kontraksi otot. Oleh karena itu, kekuatan neto yang tersedia untuk menimbulkan kecepatan pemendekan akan berkurang secara sesuai.

## Energetika Kontraksi Otot

### Hasil Kerja Selama Kontraksi Otot

Bila suatu otot berkontraksi melawan suatu beban, otot ini akan melakukan *kerja*. Hal ini berarti bahwa ada energi yang dipindahkan dari otot ke beban eksternal, sebagai contoh, untuk mengangkat suatu objek ke tempat yang lebih tinggi atau untuk mengimbangi tahanan pada waktu melakukan gerak.

Pada perhitungan matematis, kerja ini didefinisikan oleh persamaan berikut. $W = L \times D$

dengan W adalah hasil kerja, L adalah beban, dan D adalah jarak pergerakan terhadap beban. Energi yang dibutuhkan untuk melakukan kerja berasal dari reaksi kimia di sel otot selama kontraksi, yang dibicarakan dalam bagian berikut

### Sumber Energi untuk Kontraksi Otot

Kita telah melihat bahwa kontraksi otot bergantung pada energi yang disediakan oleh ATP Sebagian besar energi ini dibutuhkan untuk menjalankan mekanisme "berjalan-bersama" (*walk-along mechanism*) ketika jembatan silang menarik filamen-filamen aktin, tetapi sejumlah kecil energi dibutuhkan untuk: (1) memompa ion kalsium dan sarkoplasma ke dalam retikulum sarkoplasma setelah kontraksi berakhir, dan (2) memompa ion-ion natrium dan kalium melalui membran serabut otot untuk mempertahankan lingkungan ionik yang cocok untuk pembentukan potensial aksi serabut otot.

Konsentrasi ATP di dalam serabut otot, kira-kira 4 milimolar, cukup untuk mempertahankan kontraksi penuh hanya selama 1 sampai 2 detik. ATP tersebut pecah untuk membentuk ADP, yang memindahkan energi dari molekul ATP ke perangkat kontraksi serabut otot. Lalu, seperti yang sudah dijelaskan di Bab 2, ADP mengalami refosforilasi untuk membentuk ATP baru dalam sepersekian detik lagi, yang membiarkan otot untuk melanjutkan kontraksi. Terdapat beberapa sumber energi untuk proses refosforilasi ini.

Sumber energi pertama yang digunakan untuk menyusun kembali ATP adalah substansi *keratinfosfat*, yang membawa ikatan fosfat berenergi tinggi yang serupa dengan ikatan ATP Ikatan fosfat berenergi tinggi dari kreatinfosfat memiliki jumlah energi bebas yang sedikit lebih tinggi daripada yang dimiliki oleh setiap ikatan ATP, yang dibicarakan lebih menyeluruh di Bab 67 dan 72. Oleh karena itu, kreatinfosfat segera dipecahkan, dan pelepasan energinya menyebabkan menyebabkan terikatnya sebuah ion fosfat baru pada ADP untuk menyusun kembali ATP Namun, jumlah total kreatinfosfat pada serabut otot juga sangat kecil hanya sekitar lima kali lebih besar daripada jumlah ATP. Oleh karena itu, kombinasi energi dari ATP cadangan dan kreatinfosfat di dalam otot dapat menimbulkan kontraksi otot maksimal hanya untuk 5 sampai 8 detik.

Sumber energi penting kedua, yang digunakan untuk menyusun kembali kreatinfosfat dan ATP, adalah "glikolisis" dari *glikogen* yang sebelumnya tersimpan dalam sel otot. Pemecahan glikogen secara enzimatik menjadi asam piruvat dan asam laktat yang berlangsung dengan cepat akan membebaskan energi yang digunakan untuk mengubah ADP menjadi ATP; ATP kemudian dapat digunakan secara langsung untuk memberi energi bagi kontraksi otot tambahan dan juga untuk membentuk kembali simpanan kreatinfosfat.

Makna penting mekanisme glikolisis ini ada dua. Pertama, reaksi glikolisis ini dapat terjadi bahkan bila tidak ada oksigen, sehingga kontraksi otot dapat tetap dipertahankan untuk beberapa detik dan kadang sampai lebih dari satu menit, bahkan bila tidak tersedia oksigen yang dihantarkan lewat darah. Kedua, kecepatan pembentukan ATP oleh proses glikolisis kira-kira 2,5 kali kecepatan pembentukan ATP sebagai respons terhadap zat makanan sel yang bereaksi dengan oksigen. Namun, begitu banyak produk akhir glikolisis berkumpul dalam sel otot sehingga glikolisis kehilangan kemampuannya untuk mempertahankan kontraksi otot maksimum setelah sekitar 1 menit.

Sumber energi ketiga sekaligus yang terakhir adalah *metabolisme oksidatif*. Hal ini berarti mengombinasikan oksigen dengan produk akhir glikolisis dan berbagai zat makanan sel lainnya untuk membebaskan ATP. Lebih dari 95 persen energi yang digunakan oleh otot untuk kontraksi jangka panjang yang berkesinambungan berasal dari sumber ini. Zat makanan yang dikonsumsi adalah karbohidrat, lemak, dan protein. Untuk aktivitas otot maksimal yang berlangsung sangat lama lebih dari berjam-jam proporsi energi yang terbesar berasal dari lemak, tetapi untuk periode kontraksi selama 2 sampai 4 jam, separuh energinya dapat berasal dari karbohidrat.

Mekanisme terperinci proses energetika ini dibicarakan di Bab 67 sampai 72. Selain itu, makna penting berbagai mekanisme pelepasan energi saat melakukan bermacam-macam olahraga dibicarakan di Bab 84 pada fisiologi olahraga.

**Efisiensi Kontraksi Otot.** Efisiensi sebuah mesin atau motor dihitung sebagai persentase masukan energi yang diubah menjadi kerja, bukan menjadi panas. Persentase energi yang masuk ke otot (energi kimiawi dalam zat gizi) yang dapat diubah menjadi kerja, bahkan dalam kondisi terbaik, adalah kurang dari 25 persen, dan sisanya menjadi panas. Penyebab dari efisiensi yang rendah ini karena kira-kira separuh energi di dalam zat makanan akan hilang pada pembentukan ATP, dan kemudian, hanya 40 sampai 45 persen energi dalam ATP itu sendiri yang kemudian dapat diubah menjadi kerja.

Efisiensi maksimum dapat diwujudkan hanya bila otot berkontraksi dengan kecepatan sedang. Bila otot berkontraksi secara lambat atau tanpa pergerakan sama sekali, sejumlah kecil panas pemeliharaan (*maintenance heat*) dilepaskan selama proses kontraksi, walaupun demikian kerja yang dilakukan hanya sedikit atau tidak ada sama sekali, sehingga menurunkan efisiensi menjadi nol. Sebaliknya,

bila kontraksi terlalu cepat, sejumlah besar energi digunakan untuk melawan gesekan viskositas di dalam otot itu sendiri, dan hal ini, juga, akan mengurangi efisiensi kontraksi. Biasanya, efisiensi maksimum terbentuk bila kecepatan kontraksi kira-kira 30 persen nilai maksimum.

## Karakteristik Kontraksi Seberkas Otot

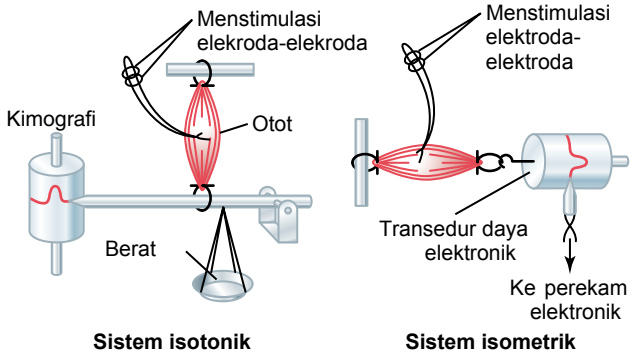
Banyak sifat kontraksi otot dapat diperlihatkan dengan menimbulkan kedutan tunggal otot. Hal ini dapat dicapai dengan memberi eksitasi listrik secara tiba-tiba pada saraf yang menyarafi otot atau dengan melewatkan rangsangan listrik singkat ke otot itu sendiri. Hal ini akan menimbulkan kontraksi tunggal yang mendadak dan berlangsung sepersekian detik.

**Kontraksi Isometrik versus Kontraksi Isotonik.** Kontraksi otot dikatakan isometrik bila otot tidak memendek selama kontraksi, dan dikatakan isotonik bila otot memendek namun tegangan pada otot tetap konstan selama kontraksi. Sistem yang mencatat kedua jenis kontraksi otot ini ditunjukkan pada Gambar 6-12.

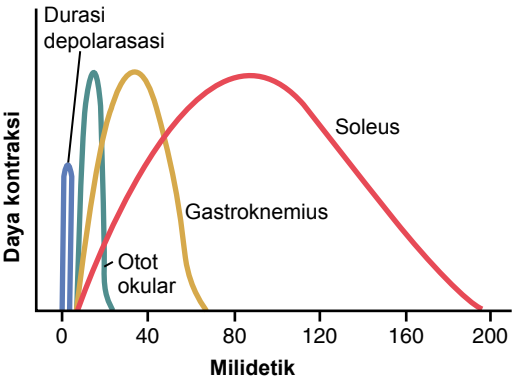
Pada sistem isometrik, otot berkontraksi melawan transduser kekuatan tanpa mengurangi panjang otot, seperti yang diperlihatkan pada bagian kanan Gambar 6-12. Pada sistem isotonik, otot memendek melawan beban yang tetap; hal ini digambarkan pada bagian kiri dalam gambar, yang memperlihatkan suatu otot yang sedang mengangkat sejumlah beban. Gambaran khas kontraksi isotonik bergantung pada beban yang dilawan oleh kontraksi otot, serta inersia beban. Namun, sistem isometrik hanya merekam perubahan pada kekuatan kontraksi otot itu sendiri saja. Oleh karena itu sistem isometrik adalah sistem yang paling sering digunakan bila kita hendak membandingkan karakteristik fungsional berbagai jenis otot.

**Karakteristik Kedutan Isometrik yang Direkam dari Berbagai Otot.** Tubuh manusia mempunyai otot rangka dengan berbagai ukuran dari otot stapedius dalam telinga tengah sepanjang hanya beberapa milimeter dan berdiameter satu milimeter, hingga otot kuadrisep yang besar, yakni setengah juta kali lebih besar daripada otot stapedius. Selanjutnya, serabut-serabut dapat berdiameter sekecil 10 µm atau sebesar 80 µm. Akhirnya, energetika kontraksi otot sangat bervariasi dari otot yang satu dengan otot yang lain. Oleh karena itu, tidak mengherankan bila karakteristik mekanis kontraksi otot berbeda untuk masing-masing otot.

Gambar 6-13 menunjukkan rekaman kontraksi isometrik dari tiga jenis otot rangka: otot mata,




**Gambar 6-12** Sistem isometrik dan isotonik untuk merekam kontraksi otot.




**Gambar 6-13** Lama kontraksi isometrik berbagai jenis otot rangka mamalia, yang memperlihatkan masa laten antara potensial aksi (depolarisasi) dan kontraksi otot.

yang mempunyai lama kontraksi isometrik kurang dari 1/50 detik; otot gastroknemius, yang mempunyai lama kontraksi kira-kira 1/15 detilc, dan otot soleus yang mempunyai lama kontraksi kira-kira 1/5 detik. Hal yang menarik adalah bahwa lama kontraksi ini disesuaikan dengan fungsi otot.tersebut. Pergerakan mata harus sangat cepat agar dapat mempertahankan fiksasi mata pada objek-objek dan diperoleh penglihatan yang akurat. Otot gastroknemius harus berkontraksi cukup cepat untuk menghasilkan kecepatan yang cukup pada pergerakan tungkai untuk berlari dan melompat, dan otot soleus pada dasarnya berhubungan dengan kontraksi lambat untuk menyokong tubuh terhadap gaya gravitasi dalam waktu yang lama secara kontinu.

**Serabut Otot Cepat versus Serabut Otot Lambat.** Seperti yang akan kita bicarakan lebih mendalam di Bab 84 mengenai fisiologi olahraga, setiap otot tubuh terdiri atas campuran serabut otot *cepat dan lambat*, serta serabut otot lain dengan kecepatan antara kedua kecepatan ekstrem di atas. Otot-otot yang bereaksi dengan cepat, terutama otot tibialis anterior, terutama terdiri atas serabut-serabut "cepat" dengan hanya sejumlah kecil serabut jenis lambat. Sebaliknya, otot seperti otot soleus yang bereaksi lambat tetapi dengan kontraksi yang lama terutama terdiri atas serabut-serabut "lambat" Perbedaan antara kedua jenis serabut ini adalah sebagai berikut.

**Serabut Lambat (Tipe I, Otot Merah)** . (1) Serabutnya lebih kecil. (2) Juga dipersarafi oleh serat-serat saraf yang lebih kecil. (3) Sistem pembuluh darah dan kapiler yang lebih luas untuk menyediakan sejumlah oksigen tambahan. (4) Peningkatan hebat pada jumlah mitokondria, juga untuk membantu tingkat metabolisme oksidatif yang tinggi. (5) Serabut-serabut mengandung sejumlah besar mioglobin, yakni suatu protein yang mengandung besi serupa dengan hemoglobin sel-sel darah merah. Mioglobin bergabung dengan oksigen dan menyimpan oksigen tersebut sampai diperlukan; hal ini juga sangat mempercepat transpor oksigen ke mitokondria. Pada otot lambat, mioglobin memberi warna kemerah-merahan sehingga dinamakan otot merah.

**Serabut Cepat (Tipe II, Otot Putih)** . (1) Serabut besar untuk kekuatan kontraksi yang besar. (2) Retikulum sarkoplasma yang luas sehingga dapat dengan cepat melepaskan ion-ion kalsium untuk memulai kontraksi. (3) Sejumlah besar enzim glikolisis untuk pelepasan energi yang cepat melalui proses glikolisis. (4) Suplai darah yang tidak terlalu luas karena metabolisme oksidatif tidak begitu penting. (5) Lebih sedikit mitokondria, juga karena metabolisme oksidatif tidak begitu penting. Jumlah mioglobin merah yang sedikit pada otot cepat sehingga otot ini dinamakan *otot putih*.

## Mekanisme Kontraksi Otot Rangka

**Unit Motorik-Seluruh Serabut otot Diinervasi oleh Serat Saraf Tunggal**. Setiap motoneuron yang meninggalkan medula spinalis akan mempersarafi berbagai serabut otot, dan jumlahnya bergantung pada jenis otot. Semua serabut otot yang dipersarafi oleh satu serat saraf disebut *unit motorik*. Pada umumnya, otot-otot kecil yang bereaksi dengan cepat dan yang pengaturannya harus tepat mempunyai lebih banyak serat saraf untuk serabut otot yang lebih sedikit jumlahnya (misalnya, hanya dua sampai tiga serabut otot per unit motorik pada beberapa otot laring). Sebaliknya, otot besar yang tidak memerlukan pengaturan halus, seperti otot soleus, mungkin mempunyai beberapa ratus serabut otot dalam satu unit motorik. Gambaran umum untuk semua otot tubuh masih dipertanyakan, tetapi dugaan kuat adalah sekitar 80 sampai 100 serabut otot untuk satu unit motorik

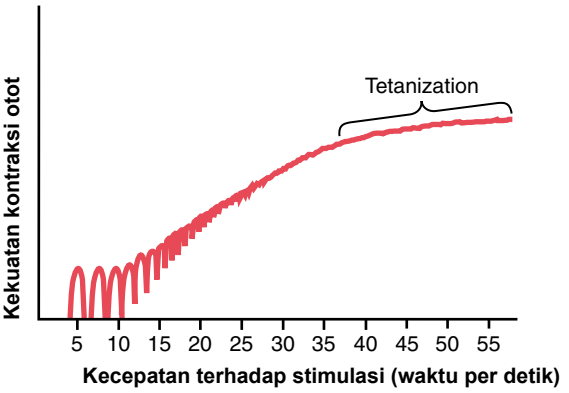
Serabut-serabut otot dalam setiap unit motorik tidak seluruhnya terkumpul bersama-sama dalam satu otot tetapi tumpang tindih dengan unit motorik lain dalam suatu berkas mikro yang terdiri atas 3 sampai 15 serabut. Pertautan ini menyebabkan unit motorik yang terpisah akan berkontraksi untuk membantu unit yang lain dan bukan secara keseluruhan sebagai segmen tersendiri.

**Kontraksi Otot pada Kekuatan yang Berbeda-Beda—Sumasi Kekuatan**. *Sumasi* berarti penjumlahan setiap kontraksi kedutan untuk meningkatkan intensitas keseluruhan kontraksi otot. Sumasi terjadi dalam dua cara: (1) dengan meningkatkan jumlah unit motorik yang berkontraksi secara bersama-sama, yang disebut sumasi serabut multipel, dan (2) dengan meningkatkan frekuensi kontraksi, yang disebut *sumasi frekuensi* dan dapat menimbulkan *tetanisasi*.

**Sumasi Serabut Multipel.** Bila sistem saraf pusat mengirimkan sinyal yang lemah untuk menimbulkan kontraksi otot, yang lebih sering terangsang adalah unit motorik dalam otot yang mengandung serabut otot yang lebih kecil daripada unit motorik yang lebih besar. Kemudian. ketika kekuatan sinyal meningkat, unit motorik yang mulai terangsang juga semakin besar, dengan unit motorik yang terbesar sering kali memiliki kekuatan kontraksi SO kali lebih kuat daripada kekuatan kontraksi unit yang paling kecil. Hal ini disebut *prinsip ukuran*. Peristiwa tersebut bersifat penting, karena dapat menghasilkan gradasi kekuatan otot untuk menimbulkan kontraksi lemah pada tahap kecil, sementara tahap-tahap ini secara progresif akan menjadi semakin besar saat diperlukan sejumlah besar daya. Penyebab prinsip ukuran ini adalah unit motorik yang lebih kecil dirangsang oleh serabut saraf motorik yang kecil, dan motoneuron kecil dalam medula spinalis lebih mudah terangsang daripada motoneuron yang besar, sehingga secara alami motoneuron kecil yang pertama kali akan terangsang.

Gambaran penting lainnya dari sumasi serabut multipel adalah bahwa berbagai unit motorik dirangsang secara tidak sinkron oleh medula spinalis, sehingga terjadi kontraksiyang saling bergantian di antara satu unit motorik dan unit motorik lainnya, sehingga menimbulkan kontraksi yang halus bahkan pada frekuensi sinyal saraf yang rendah.

**Frekuensi Sumasi dan Tetanisasi**. Gambar 6-14 memperlihatkan prinsip-prinsip frekuensi sumasi dan tetanisasi. Ke arah kiri terlihat masing-masing kontraksi kedutan yang terjadi satu persatu pada frekuensi perangsangan yang rendah. Kemudian, ketika frekuensi meningkat, sampailah pada suatu titik ketika kontraksi yang baru timbul sebelum kontraksi yang terdahulu berakhir. Sebagai akibatnya, sebagian kontraksi yang kedua akan ditambahkan pada kontraksi yang pertama, sehingga kekuatan kontraksi total meningkat secara progresif bersama dengan peningkatan frekuensi. Bila frekuensi mencapai titik kritis, terjadinya kontraksi berikutnya akhirnya menjadi begitu cepat




**Gambar 6-14** Frekuensi sumasi dan tetanisasi

sehingga kontraksi-kontraksi tersebut benar-benar bersatu bersama-sama, dan kontraksi secara keseluruhan nampak halus dan berlangsung terus-menerus, seperti yang tampak dalam Gambar. Peristiwa ini disebut tetanisasi. Pada frekuensi yang sedikit lebih tinggi, kekuatan kontraksi akan mencapai tingkat maksimumnya, sehingga tambahan peningkatan apa pun pada frekuensi di atas titik ini tidak akan memberi efek peningkatan kekuatan kontraksi lebih lanjut. Hal ini terjadi karena terdapat cukup ion kalsium yang dipertahankan dalam sarkoplasma otot, bahkan di antara potensial aksi, sehingga terjadi keadaan kontraksi penuh yang berlangsung terus-menerus tanpa memungkinkan adanya relaksasi apa pun di antara potensial aksi.

**Kekuatan Maksimum Kontraksi.** Kekuatan maksimum pada kontraksi tetani sebuah otot yang bekerja pada panjang otot normal, rata-rata antara 3 dan 4 kg per cm persegi otot, atau SO pon per inci persegi. Oleh karena otot kuadriseps dapat memiliki bagian perut otot sampai 16 inci persegi, maka tegangan sebesar 800 pon dapat diberikan pada tendo patela. Oleh karenanya, kita dapat mengerti bahwa otot dapat menarik tendonnya keluar dan insersinya di tulang.

**Perubahan Kekuatan Otot pada Onset Kontraksi—Efek Tangga (Treppe).** Bila sebuah otot memulai kontraksi sesudah periode istirahat yang lama, kekuatan kontraksi permulaannya mungkin hanya setengah kekuatan dari 10 sampai 50 kedutan sesudahnya. Artinya, kekuatan kontraksi meningkat sampai garis mendatar (plateau), suatu fenomena yang disebut *efek tangga*, atau *treppe.*

Meskipun semua kemungkinan penyebab dari efek tangga ini belum diketahui, diduga penyebab utamanya ialah peningkatan ion kalsium dalam sitosol akibat pelepasan ion yang semakin banyak dari retikulum sarkoplasma pada setiap potensial aksi otot yang berurutan, dan kegagalan sarkoplasma untuk mengambil kembali ion-ion ini dengan segera.

**Tonus Otot Rangka**. Bahkan bila otot berada dalam keadaan istirahat, biasanya sejumlah tegangan masih tetap ada. Tegangan ini disebut *tonus otot*. Oleh karena serabut otot rangka normal tidak akan berkontraksi jika tidak ada potensial aksi yang merangsang serabut tersebut, tonus otot rangka secara keseluruhan dihasilkan dari impuls saraf berkecepatan rendah yang berasal dari medula spinalis. Impuls saraf ini, sebaliknya, diatur sebagian oleh sinyal yang dijalarkan dari otak ke motoneuron anterior medula spinalis yang sesuai, dan sebagian lagi oleh sinyal yang berasal dari *gelendong otot* yang terdapat di dalam otot itu sendiri. Kedua hal ini akan didiskusikan di Bab 54 dalam hubungannya dengan fungsi medula spinalis dan gelendong otot.

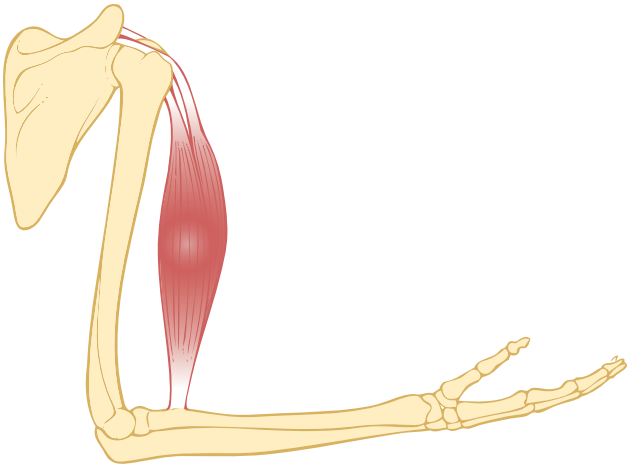
**Kelelahan Otot.** Kontraksi otot yang kuat dan lama mengakibatkan keadaan yang dikenal sebagai kelelahan otot. Penelitian pada atlet menunjukkan bahwa kelelahan otot meningkat hampir berbanding langsung dengan kecepatan pengurangan

glikogen otot. Oleh karena itu, kelelahan terutama disebabkan ketidakmampuan proses kontraksi dan metabolisme serabut otot untuk terus memberikan hasil kerja yang sama. Tapi, percobaan-percobaan juga telah menunjukkan bahwa transmisi sinyal saraf inelalui taut saraf otot, yang dibicarakan di Bab 7, dapat berkurang setidaknya dalam jumlah kecil setelah aktivitas otot yang lama dan intensif, sehingga mengurangi kontraksi otot lebih lanjut. Hambatan aliran darah yang menuju otot yang sedang berkontraksi menyebabkan kelelahan otot hampir sempurna dalam satu atau 2 menit karena kehilangan suplai makanan, terutama kehilangan oksigen

**Sistem Pengungkit Tubuh**. Otot bekerja dengan memberikan tegangan pada tempat-tempat insersi di dalam tulang, dan tulang-tulang kemudian membentuk berbagai jenis sistem pengungkit. Gambar 6-15 melukiskan sistem pengungkit yang diaktifkan oleh otot biseps untuk mengangkat lengan bawah. Bila kita menganggap bahwa sebuah otot biseps yang besar meinpunyai luas potongan melintang sebesar 6 inci persegi, maka kekuatan kontraksi maksimal adalah sekitar 300 pon. Bila lengan bawah berada tepat pada sudut siku-siku dengan lengan atas, perlekatan tendo biseps kira-kira 2 inci di sebelah anterior dari fulkrum sendi siku, dan panjang seluruh pengungkit lengan bawah kira-kira 14 inci. Oleh karena itu, jumlah daya angkat biseps pada tangan hanya satu per tujuh dari 300 pon kekuatan otot, atau kira-kira 43 pon Bila lengan dalam keadaan ekstensi penuh, perlekatan biseps akan lebih pendek dari 2 inci di sebelah anterior fulkrum, dan kekuatan yang dapat menggerakkan tangan ke depan juga lebih kecil dari 43 pon.

Secara singkat, suatu analisis mengenai sistem pengungkit tubuh bergantung pada pengetahuan tentang (1) tempat-tempat insersi otot, (2) jaraknya dari fulkrum pengungkit, (3) panjang lengan pengungkit, dan (4) posisi pengungkit. Tubuh membutuhkan banyak jenis pergerakan, dan beberapa di antaranya membutuhkan kekuatan yang besar serta beberapa yang lain membutuhkan jarak pergerakan yang jauh. Oleh karena itu, ada bermacam-macam otot; beberapa otot ukurannya panjang dan berkontraksi lama, dan beberapa yang lain ukurannya pendek tetapi mempunyai luas potongan melintang yang besar dan dapat menghasilkan kekuatan kontraksi yang ekstrem pada jarak yang pendek. Penelitian mengenai berbagai jenis otot, sistem pengungkit, dan pengerakannya disebut *kinesiologi* dan merupakan komponen ilmu pengetahuan yang sangat penting pada fisioanatomi manusia.

**"Sikap Posisi suatu Bagian Tubuh Akibat Kontraksi Otot Agonis dan Antagonis pada Sisi Sendi yang Berlawanan —"Koaktivasi" Otot Antagonis**. Hampir semua gerakan tubuh disebabkan oleh kontraksi otot agonis dan antagonis pada sisi sendi yang berlawanan yang berlangsung bersama-sama. Keadaan ini disebut koaktivasi otot agonis dan antagonis, dan dikendalikan oleh pusat kontrol motorik otak dan medula spinalis.



**Gambar 6-15** Sistem pengungkit yang diaktifkan oleh otot biseps.

Posisi masing-masing bagian tubuh yang terpisah, seperti satu lengan atau satu tungkai, ditentukan oleh derajat kontraksi relatif dari serangkaian otot agonis dan antagonis. Contoh, mari kita asumsikan bahwa satu lengan atau satu tungkai ditempatkan pada posisi tengah. Untuk mencapai hal ini, otot-otot agonis dan antagonis tereksitasi kira-kira sama kuat. ingatlah bahwa otot yang lebih panjang akan berkontraksi dengan kekuatan yang lebih besar daripada otot yang pendek, yang diperlihatkan pada Gambar 6-10, nampak bahwa terdapat kekuatan kontraksi maksimum pada panjang otot fungsional yang lengkap, dan hampir tidak ada kekuatan kontraksi apa pun pada setengah panjang normal. Oleh karena itu, otot-otot panjang pada satu sisi sendi dapat berkontraksi dengan kekuatan yang jauh lebih besar daripada otot yang lebih pendek pada sisi yang berlawanan. Ketika sebuah lengan atau tungkai bergerak ke arah posisi tengah, kekuatan otot yang lebih panjang akan berkurang, sementara kekuatan otot yang lebih pendek akan meningkat sampai kedua kekuatan setara satu sama lain. Pada tahap ini, pergerakan lengan atau tungkai akan berhenti. Jadi, dengan melakukan variasi perbandingan derajat aktivasi otot-otot agonis dan antagonis, sistem saraf inenentukan posisi lengan atau tungkai.

Kita akan mengetahui di Sab 54 bahwa sistem saraf motorik memiliki mekanisme penting tambahan untuk mengompensasi berbagai beban otot ketika mengarahkan proses penempatan posisi ini.

## Remodeling Otot untuk Penyesuaian Fungsi

Semua otot tubuh secara terus-menerus dibentuk kembali (remodeled) untuk menyesuaikan fungsi-fungsi yang dibutuhkan mereka. Diameternya diubah, panjangnya diubah, kekuatannya diubah, suplai pembuluh darahnya diubah, dan bahkan tipe serabut ototnya diubah setidaknya hanya sedikit. Proses pengubahan bentuk ini (*remodeling*) sering kali berlangsung cepat, dalam waktu beberapa minggu. Ternyata, percobaan pada hewan telah menunjukkan bahwa protein kontraktil otot pada otot yang lebih kecil dan aktif dapat diganti sesingkat 2 minggu.

**Hipertrofi Otot dan Atrofi Otot**. Bila massa total suatu otot meningkat, peritiwa ini disebut *hipertrofi otot*. Bila massanya inenurun, proses ini disebut *atrofi otot.*

Sebenarnya, semua hipertrofi otot adalah akibat dari suatu peningkatan jumlah filamen aktin dan miosin dalam setiap serabut otot, menyebabkan pembesaran masing- masing serabut otot; hal ini secara sederhana disebut *hipertrofi serabut*. Hipertrofi yang sangat luas dapat terjadi bila otot-otot diberikan beban selama proses kontraksi. Untuk menghasilkan hipertrofi hampir maksimum dalam waktu 6 sampai 10 minggu, hanya dibutuhkan sedikit kontraksi kuat setiap harinya.

Bagaimana kontraksi yang sangat kuat ini dapat menimbulkan hipertrofi masih belum diketahui. Namun, telah diketahui bahwa selama terjadi hipertrofi, sintesis protein kontraktil otot berlangsung jauh lebih cepat, sehingga juga menghasilkan jumlah filamen aktin dan miosin yang bertambah banyak secara progresif di dalam miofibril, yang sering kali meningkat sampai 50 persen. Kemudian, telah diamati bahwa beberapa miofibril itu sendiri akan memecah di dalam otot yang mengalami hipertrofi untuk membentuk miofibril yang baru, namun kepentingan hal ini pada hipertrofi otot biasa belum diketahui.

Bersama dengan peningkatan ukuran miofibril, sistem enzim yang menyediakan energi juga bertambah. Hal ini terutama terjadi pada enzim-enzim yang dipakai untuk glikolisis, yang memungkinkan terjadinya penyediaan energi yang cepat selama kontraksi otot yang kuat dan singkat.

Bila suatu otot tidak digunakan selama berminggu- minggu, kecepatan penghancuran protein kontraktil akan berlangsung lebih cepat daripada kecepatan penggantiannya. Oleh karena itu, terjadi atrofi otot. Jalur yang muncul untuk menjelaskan sebagian besar degradasi protein pada otot yang mengalami atrofi adalah jalur *ATP-dependent ubiquitin-proteasome. Proteasome* adalah kompleks protein besar yang mendegradasi protein rusak atau protein yang tidak dibutuhkan dengan cara proteolisis, reaksi kimia yang memecah ikatan peptida. Ubiquitin adalah protein pengatur yang pada dasarnya menandai sel mana yang akan menjadi target degradasi proteosomal.

**Penyesuaian Panjang Otot**. Bila otot diregangkan hingga panjangnya melebihi normal, dapat terjadi jenis hipertrofi yang lain. Peristiwa ini menyebabkan bertambahnya sarkomer baru pada ujung serabut otot, tempat otot melekat pada tendon. Bahkan, sarkomer dapat ditambahkan dengan kecepatan beberapa sarkomer per menit pada otot yang baru berkembang, yang melukiskan kecepatan jenis hipertrofi ini

Sebaliknya, bila suatu otot secara terus-menerus tetap memendek hingga kurang dari panjang normalnya, sarkomer-sarkomer pada ujung-ujung serabut otot dapat benar-benar menghilang. Melalui proses inilah otot secara kontinu dibentuk kembali untuk mencapai panjang yang sesuai bagi kontraksi otot tertentu

**Hiperplasia Serabut Otot**. Pada kondisi yang jarang, yaitu pada pembentukan kekuatan ototyangekstrem, selain proses hipertrofi serabut, telah diamati pula terjadinya peningkatan jumlah serabut otot yang sesungguhnya (tetapi hanya beberapa persen saja). Peningkatan jumlah serabut ini disebut *hiperplasia serabut*. Bila hal ini terjadi, mekanismenya adalah penguraian yang linear dari serabut yang telah membesar sebelumnya.

**Pengaruh Denervasi Otot.** Bila suatu otot kehilangan suplai sarafnya, otot tersebut tidak lagi menerima sinyal kontraksi yang dibutuhkan untuk mempertahankan ukuran otot yang normal. Oleh karena itu, atrofi otot hampir segera terjadi. Setelah sekitar dua bulan, perubahan degeneratif juga mulai tampak pada serabut otot itu sendiri. Jika inervasi saraf dalam otot tersebut tumbuh kembali dengan cepat, pengembalian seluruh fungsi otot secara sempurna dapat terjadi dalam waktu sekurang-kurangnya 3 bulan, namun bila lebih dari waktu tersebut (3 bulan), kemampuan fungsional otot menjadi semakin berkurang, dan setelah 1 sampai 2 tahun tidak lagi terjadi pengembalian fungsi lebih lanjut.

Pada tahap akhir atrofi akibat denervasi, sebagian besar serabut otot akan rusak dan digantikan oleh jaringan fibrosa dan jaringan lemak. Serabut-serabut yang tersisa hanya terdiri atas membran sel panjang dengan barisan inti sel otot tetapi dengan beberapa atau tanpa disertai sifat kontraksi dan sedikit atau tanpa kemampuan untuk membentuk kembali miofibril jika saraf tumbuh kembali

Jaringan fibrosa yang menggantikan serabut-serabut otot selama atrofi akibat denervasi juga memiliki kecenderungan untuk terus memendek selama berbulan-bulan, yang disebut kontraktur. Oleh karena itu, satu masalah yang paling penting dalam melakukan terapi fisik adalah mempertahankan otot yang sedang mengalami atrofi ini agar tidak mengalami kelemahan (*debilitating*) dan kontraktur yang merusak bentuk. Hal ini dicapai dengan melakukan peregangan otot-otot setiap hari atau dengan menggunakan alat-alat yang mempertahankan otot-otot agar tetap teregang selama proses atrofi berlangsung.

**Pemulihan Kontraksi Otot pada Poliomielitis Pembentukan Unit Makromotor.** Bila beberapa namun tak semua serabut saraf yang menuju otot mengalami kerusakan, seperti yang umumnya terjadi pada poliomielitis, serabut saraf yang tersisa akan bercabang untuk membentuk akson-baru yang kemudian mempersarafi banyak serabut otot yang paralisis. Peristiwa ini akan menghasilkan unit motorik yang besar, yang disebut *unit makromotor*, yang dapat mengandung serabut otot sebanyak lima kali jumlah normal untuk setiap motoneuron yang berasal dari medula spinalis. Hal ini akan mengurangi kehalusan pengaturan yang kita miliki di seluruh otot tetapi memungkinkan otot-otot memperoleh kekuatannya dengan derajat kekuatan yang bervariasi.

### Rigor Mortis

Beberapa jam setelah kematian, semua otot tubuh masuk dalam keadaan *kontraktur* yang disebut "rigor mortis"; yaitu, otot-otot berkontraksi dan menjadi kaku, meskipun tidak terdapat potensial aksi. Kekakuan ini berasal dari kehilangan semua ATP, yang dibutuhkan untuk menyebabkan pemisahan jembatan silang dari filamen aktin selama proses relaksasi. Otot tetap berada dalam keadaan kaku sampai protein otot mengalami kerusakan setelah 15 sampai 25 jam kemudian, yang diasumsikan terjadi akibat autolisis oleh enzim-enzim yang dikeluarkan dari lisosom. Seluruh proses ini berlangsung lebih cepat pada suhu yang lebih tinggi.

## Daftar Pustaka


Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms, *Physiol Rev* 88:287, 2008.

Berchtold MW, Brinkmeier H, Muntener M: Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease, *Physiol Rev* 80:1215, 2000.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008. Clanton TL, Levine S: Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J Appl Physiol* 107:324, 2009.

Clausen T: $Na^+$-$K^+$ pump regulation and skeletal muscle contractility, *Physiol Rev* 83:1269, 2003.

Dirksen RT: Checking your SOCCs and feet: the molecular mechanisms of $Ca2^+$ entry in skeletal muscle, *J Physiol* 587:3139, 2009.

Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue, *J Appl Physiol* 104:551, 2008.

Glass DJ: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy, *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.

Gordon AM, Regnier M, Homsher E: Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls", *News Physiol Sci* 16:49, 2001. Gunning P, O'Neill G, Hardeman E: Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space, *Physiol Rev* 88:1, 2008.

Huxley AF, Gordon AM: Striation patterns in active and passive shortening of muscle, *Nature (Lond)* 193:280, 1962.

Kjær M: Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading, *Physiol Rev* 84:649, 2004.

Lynch GS, Ryall JG: Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease, *Physiol Rev* 88:729, 2008.

MacIntosh BR: Role of calcium sensitivity modulation in skeletal muscle performance, *News Physiol Sci* 18:222, 2003.

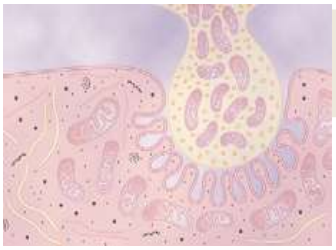
Phillips SM, Glover EI, Rennie MJ: Alterations of protein turnover underlying disuse atrophy in human skeletal muscle, *J Appl Physiol* 107:645, 2009. Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production, *Physiol Rev* 88:1243, 2008.

Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy, *Physiology (Bethesda)* 160, 2008.

Sieck GC, Regnier M: Plasticity and energetic demands of contraction in skeletal and cardiac muscle, *J Appl Physiol* 90:1158, 2001.

Treves S, Vukcevic M, Maj M, et al: Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles, *J Physiol* 587:3071, 2009.

# Eksitasi Otot Rangka: Penghantaran Saraf-Otot dan Rangkaian Eksitasi-Kontraksi



## Penghantarkan Impuls dari Saraf ke Serabut Otot Rangka: Taut Saraf-Otot

Serabut otot rangka dipersarafi oleh serat saraf besar dan bermielin yang berasal dari motoneuron besar pada kornu anterior medula spinalis. Seperti yang ditekankan di Bab 6, setiap serat saraf setelah memasuki bagian perut otot, normalnya bercabang dan merangsang tiga sampai beberapa ratus serabut otot rangka. Masing-masing ujung saraf membuat suatu taut, yang disebut taut saraf-otot, dengan serabut otot dekat pertengahan serabutnya. Potensial aksi yang dibangkitkan pada serabut otot oleh sinyal saraf menjalar menuju dua arah ke kedua ujung serabut otot. Dengan pengecualian sekitar 2 persen serabut otot, hanya ada satu taut semacam ini per serabut otot.

### Anatomi Fisiologis Taut Saraf-Otot—Motor End Plate.

Gambar 7-1A dan B memperlihatkan taut saraf otot dari serat saraf bermielin yang besar ke satu serabut otot rangka. Serat saraf membentuk suatu kompleks *terminal cabang saraf* yang berinvaginasi ke permukaan *motor end plate*. *Motor end plate* ditutupi oleh satu atau lebih sel Schwann yang menyekatnya dari cairan di sekelilingnya.

Gambar 7-1C memperlihatkan suatu sketsa mikrografik elektron taut antara terminal akson tunggal dan membran serabut otot. Membran yang mengalami invaginasi itu disebut *parit sinaps* atau *palung sinaps*, dan ruangan antara terminal dan membran serabut disebut *celah sinaps* atau *ruang sinaps*. Celah sinaps ini lebarnya 20 sampai 30 nanometer. Pada bagian dasar parit terdapat banyak *lipatan* membran otot yang lebih kecil yang disebut *celah subneurat*, yang sangat memperluas permukaan daerah tempat transmiter sinaptik bekerja.

Di terminal akson terdapat banyak mitokondria yang menyediakan adenosin trifosfat (ATP), yaitu sumber energi yang digunakan untuk sintesis bahan transmiter pengeksitasi, yakni *asetilkolin*. Asetilkolin kemudian mengeksitasi membran Asetilkolin disintesis dalam sitoplasma bagian terminal, namun dengan cepat diabsorbsi ke dalam sejumlah *vesikel sinaps* yang kecil, kira-kira 300.000, yang dalam keadaan normal terdapat di bagian terminal end plate tunggal. Di ruang sinaps terdapat sejumlah besar enzim asetilkolinesterase, yang merusak asetilkolin beberapa milidetik setelah dikeluarkan dari vesikel sinaps.

### Sekresi Asetilkolin oleh Terminal Saraf

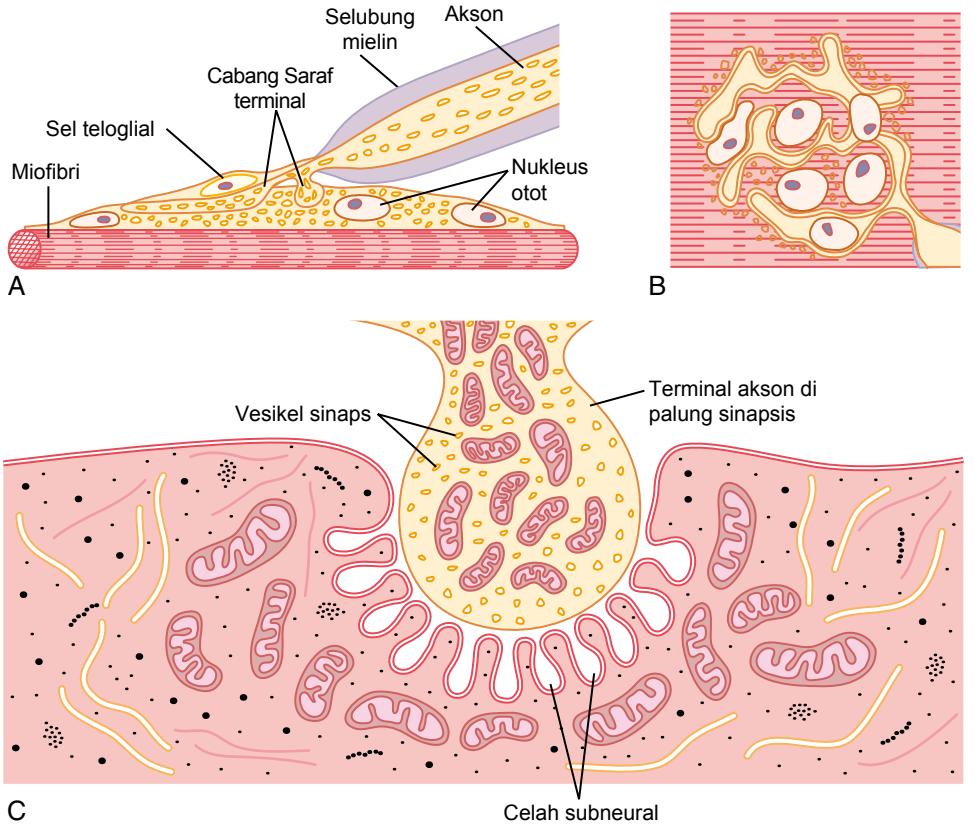
Bila suatu impuls saraf tiba di taut saraf-otot, sekitar 125 vesikel asetilkolin dilepaskan dari terminal dan masuk ke dalam ruang sinaps. Beberapa detail dari mekanisme ini dapat dilihat pada Gambar 7-2, yang memperlihatkan suatu pandangan yang diperbesar dari ruang sinaps dengan membran saraf di atasnya dan membran otot serta celah subneural di bagian bawah.

Pada sisi dalam permukaan membran saraf terdapat linear *dense bar*, yang diperlihatkan dalam bentuk potongan melintang pada Gambar 7-2. Di setiap sisi dari setiap dense bar terdapat partikel protein yang menembus membran saraf; partikel protein ini merupakan *kanal kalsium berpintu listrik* (*voltage-gated calcium channels*). Bila suatu potensial aksi menyebar ke seluruh terminal, kanal ini akan terbuka dan memungkinkan sejumlah ion kalsium untuk berdifusi dari ruang sinaps ke bagian dalam terminal saraf. Ion-ion kalsium ini, kemudian diduga mempunyai pengaruh tarikan terhadap vesikel asetilkolin, dan menariknya ke membran saraf yang berdekatan dengan *dense bar*. Vesikel tersebut lalu berfusi dengan membran saraf dan mengeluarkan asetilkolinnya ke dalam ruang sinaps melalui proses *eksositosis*.

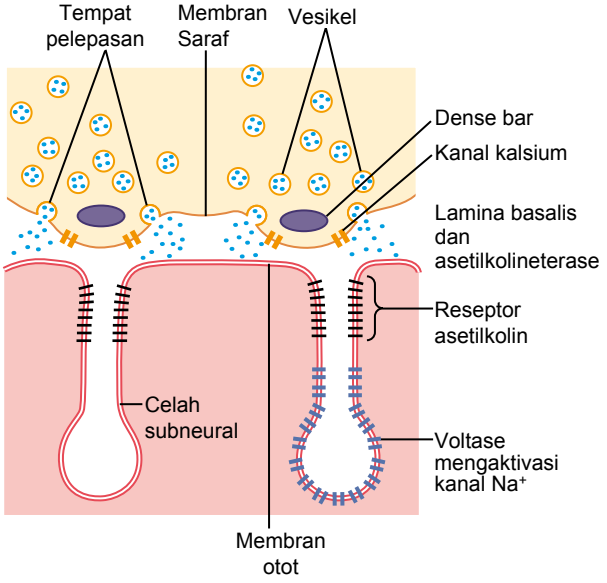
Walaupun beberapa detail yang telah disebut di atas masih merupakan dugaan, telah diketahui bahwa rangsangan yang efektif agar asetilkolin dapat dilepaskan dari vesikel adalah masuknya ion kalsium, dan asetilkolin dalam vesikel tersebut kemudian dikosongkan melalui membran saraf yang berdekatan dengan *dense bar*.

### Pengaruh Asetilkolin terhadap Membran Serabut otot Pascasinaps untuk Membuka Kanal Ion. .

Gambar 7-2 memperlihatkan *banyak reseptor asetilkolin* yang kecil dalam membran serabut otot; ini merupakan *acetylcholine-gated ion channels* (kanal ion dengan pintu yang diaktifkan oleh asetilkolin), dan kanal ion tersebut terletak hampir seluruhnya dekat mulut celah subneural yang terletak tepat di bawah daerah *dense bar*, tempat asetilkolin dilepaskan ke dalam ruang sinaps.




Gambar 7-1 Macam-macam sudut pandang motor end plate. A, Potongan longitudinal melalui end plate. B, Tampak permukaan end plate. C, Gambaran mikrografik elektron pada titik kontak antara satu terminal akson dan membran serat otot. (Dari Fawcett, dimodifikasi dari R. Couteaux: dalam Bloom M, dan Fawcett DW: A *Textbook of Histology*. *Philadelphia*: W.B. Saunders, 1986.)



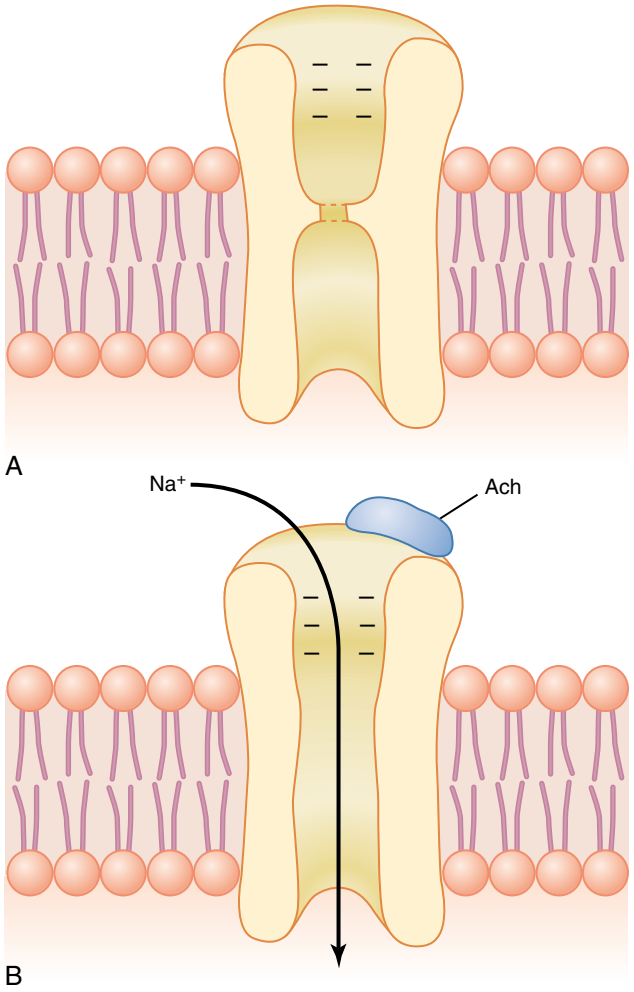

Gambar 7-2 Pelepasan asetilkolin dari vesikel sinaps pada membran saraf di taut saraf-otot. Perhatikan dekatnya tempat pelepasan pada membran saraf dengan reseptor asetilkolin pada membran otot, yaitu di mulut celah subneural.

Setiap reseptor merupakan kompleks protein yang memiliki berat molekul total sebesar 275.000. Kompleks ini terdiri atas lima protein subunit, yaitu dua protein *alfa* dan masing-masing satu protein *beta*, *delta*, dan *gamma*. Molekul protein ini menembus membran, terletak saling bersisian dalam suatu lingkaran membentuk kanal tubular yang digambarkan pada Gambar 7-3. Kanal tetap berada dalam keadaan konstriksi, seperti yang ditunjukkan oleh bagian A pada gambar, sampai molekul asetilkolin melekat secara berurutan pada dua protein subunit *alfa*. Hal ini menyebabkan perubahan bentuk yang akan membuka kanal seperti yang diperlihatkan oleh bagian B pada gambar.

Kanal berpintu asetilkolin (kanal dengan pintu yang diaktifkan oleh asetilkolin) memiliki diameter sekitar 0,65 nanometer, yang cukup besar untuk memungkinkan ion positif yang penting seperti natrium ($Na^+$), kalium ($K^+$), dan kalsium ($Ca^+$) dapat bergerak dengan mudah melewati pintu yang terbuka. Sebaliknya, ion-ion negatif, seperti ion klorida, tidak dapat lewat karena di dalam mulut kanal terdapat muatan negatif yang kuat dan menolak ion-ion negatif ini.

Singkatnya, terdapat jauh lebih banyak ion natrium yang mengalir melalui *kanal berpintu usetilkolin* daripada ion lain mana pun, hal ini terjadi karena dua alasan berikut. Pertama, hanya terdapat dua ion positif dalam konsentrasi besar: ion natrium dalam cairan ekstraselular, dan ion kalium dalam cairan intraselular. Kedua, nilai potensial negatif pada bagian dalam membran otot, —80 sampai —90 milivolt, akan menarik ion natrium yang bermuatan positif ke dalam serabut, sementara secara simultan akan mencegah keluarnya ion kalium bermuatan positif bila ion ini berusaha keluar.

Seperti yang diperlihatkan pada Gambar 7-3B, efek utama pembukaan kanal berpintu-asetilkolin adalah memungkinkan sejumlah besar ion natrium dapat mengalir masuk ke dalam serabut, yang bersama ion tersebut terbawa serta sejumlah besar muatan positif. Peristiwa ini akan menimbulkan suatu perubahan potensial positif setempat di dalam membran serabut otot yang disebut potensial end plate. Kemudian, potensial end plate ini akan menimbulkan suatu potensial aksi yang menyebar di sepanjang membran otot dan selanjutnya menyebabkan kontraksi otot.




**Gambar 7-3** Kanal berpintu-asetilkolin (*acetylcholine-gated channel*). A, Keadaan tertutup. 8, Setelah asetilkolin (Ach) melekat dan telah terjadi perubahan bentuk yang menghasilkan pembukaan kanal, sehingga memungkinkan ion natrium dalam jumlah yang banyak memasuki otot dan merangsang kontraksi. Perhatikan muatan negatif pada mulut kanal yang mencegah lewatnya ion negatif seperti ion klorida.

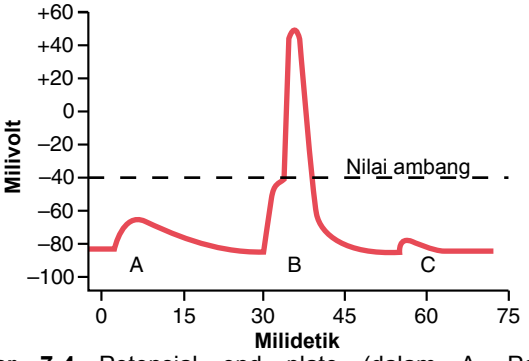
Penghancuran Asetilkolin yang Dilepaskan oleh Asetilkolinesterase. Asetilkolin, begitu dilepaskan ke dalam ruang sinaps, akan terus mengaktifkan reseptor asetilkolin selama asetilkolin tersebut menetap dalam ruangan. Namun demikian asetilkolin ini secara cepat akan disingkirkan melalui dua cara: (1) Sebagian besar asetilkolin akan dihancurkan oleh enzim *asetilkolinesterase*, yang terutama terlekat pada suatu lapisan seperti busa di jaringan ikat halus yang mengisi ruang sinaps antara terminal saraf presinaps dan membran otot pascasinaps. (2) Sejumlah kecil asetilkolin lainnya akan berdifusi keluar dari ruang sinaps dan kemudian tidak lagi tersedia untuk bekerja pada membran serabut otot.

Waktu yang singkat saat asetilkolin menetap dalam ruang sinaps paling lama beberapa milidetik normalnya hampir selalu cukup untuk mengeksitasi serabut otot. Kemudian, penghancuran asetilkolin yang cepat akan mencegah berlanjutnya perangsangan otot kembali setelah serabut otot dipulihkan dari permulaan potensial aksi.

**Potensial End Plate dan Perangsangan Serabut Otot Rangka.** Ion natrium yang tiba-tiba masuk ke dalam serabut otot ketika kanal berpintu asetilkolin (*acetylcholine-gated channels*) terbuka akan menyebabkan potensial lisrik di dalam serabut pada *daerah setempat di end plate* akan bertambah dalam arah positif sebesar 50 sampai 75 milivolt, dan membentuk *potensial setempat* yang disebut *potensial end plate*. Ingatlah kembali di Bab 5 bahwa kenaikan potensial membran saraf yang berlangsung tiba-tiba lebih dari 20 sampai 30 milivolt normalnya sudah cukup untuk menimbulkan aktivasi kanal natrium lebih banyak lagi, sehingga menimbulkan potensial aksi pada membran serabut otot

Gambar 7-4 menjelaskan prinsip suatu potensial end plate yang menimbulkan potensial aksi. Gambar ini menunjukkan tiga *potensial end plate* yang terpisah. Potensial *end plate* A dan C begitu lemah untuk menimbulkan suatu potensial aksi, tetapi kedua potensial tersebut menghasilkan perubahan voltase *end plate* setempat yang lemah, seperti terekam dalam gambar. Sebaliknya, potensial *end plate* B jauh lebih kuat dan menyebabkan cukup banyak kanal natrium terbuka, sehingga efek pemulihan sendiri dari semakin banyaknya ion natrium yang mengalir ke bagian dalam serabut akan menimbulkan suatu potensial aksi. Potensial end plate yang lemah di titik A disebabkan peracunan serabut otot dengan menggunakan *kurare*, suatu obat yang dapat memblok kerja pintu asetilkolin pada kanal asetilkolin dengan cara bersaing menempati reseptor asetilkolin. Potensial *end plate* yang lemah di titik C disebabkan oleh pengaruh *toksin botulinum*, yaitu racun bakteri yang mengurangi jumlah asetilkolin yang dilepaskan oleh terminal saraf.

**Faktor Keamanan Transmisi di Taut Saraf-Otot; Keletihan di Taut.** Biasanya, setiap impuls yang tiba di taut saraf-otot akan menyebabkan kebutuhan potensial *end plate* sekitar tiga kali lebih banyak daripada kebutuhan untuk merangsang serabut otot. Oleh karena itu dikatakan taut saraf-otot yang normal mempunyai faktor keamanan yang tinggi. Biarpun begitu, rangsangan pada serabut saraf dengan kecepatan melebihi 100 kali per detik selama beberapa menit sering kali akan mengurangi jumlah vesikel asetilkolin begitu banyak sehingga impuls kemudian gagal memasuki serabut




**Gambar 7-4** Potensial end plate (dalam A, Potensial end plate yang lemah yang terekam pada otot yang sudah teracuni kurare, terlalu lemah untuk menimbulkan potensial aksi. B, potensial *end plate* normal yang menimbulkan potensial aksi otot; dan C, potensial end plate yang lemah yang disebabkan oleh racun botulinum yang menurunkan pelepasan asetilkolin pada *end plate*, sekali lagi terlalu lemah untuk menimbulkan suatu potensial aksi otot.

otot. Keadaan ini disebut *kelelahan* (*fatigue*) di taut saraf-otot, dan hal ini sama dengan efek yang menyebabkan kelelahan sinaps-sinaps dalam sistem saraf pusat jika sinaps tersebut dieksitasi secara berlebihan. Bila fungsi berjalan normal, kelelahan bermakna di taut saraf-otot jarang terjadi, dan bahkan hanya terjadi pada tingkat aktivitas otot yang paling melelahkan

## Biologi Molekuler Pembentukan dan Pelepasan Asetilkolin

Oleh karena ukuran taut saraf-otot cukup besar sehingga mudah dipelajari, sinaps ini adalah salah satu dari beberapa sinaps pada sistem saraf yang sebagian besar penjalaran kimiawinya telah dipelajari. Pembentukan dan pelepasan asetilkolin di taut ini terjadi melalui beberapa tahap:

1. Vesikel kecil, yang berukuran kira-kira 40 nanometer, dibentuk oleh badan Golgi dalam badan sel neuron motorik di medula spinalis. Vesikel ini kemudian diangkut oleh aksoplasma yang "mengalir" melalui inti akson dari badan sel pusat di medula spinalis menuju taut saraf-otot yang terletak di ujung serabut saraf perifer. Kira-kira 300.000 vesikel-vesikel kecil ini berkumpul di bagian terminal saraf dari sebuah *end plate* otot rangka.
2. Asetilkolin disintesis dalam sitosol serabut saraf terminal namun kemudian segera diangkut melalui membran vesikel menuju bagian dalamnya, tempat asetilkolin disimpan dalam bentuk yang sangat pekat, yaitu sekitar 10.000 molekul asetilkolin dalam setiap vesikel.
3. Bila suatu potensial aksi tiba pada terminal saraf, potensial aksi ini akan membuka banyak kanal kalsium dalam membran saraf terminal, sebab terminal ini memiliki kanal kalsium berpintu listrik yang melimpah. Akibatnya, konsentrasi ion kalsium di dalam membran terminal meningkat sekitar 100 kali lipat, yang kemudian meningkatkan laju fusi vesikel asetilkolin dengan membran terminal kira-kira 10.000 kali lipat. Fusi ini membuat banyak vesikel pecah dan menimbulkan eksositosis asetilkolin ke dalam ruang sinaps. Pada setiap potensial aksi biasanya sekitar 125 vesikel pecah. Lalu, setelah beberapa milidetik, asetilkotin diuraikan oleh asetilkolinesterase menjadi ion asetat dan kolin, dan kolin direabsorbsi secara aktif ke dalam terminal saraf untuk digunakan kembali bagi pembentukan asetilkolin yang baru. Seluruh rangkaian peristiwa ini terjadi dalam waktu 5 sampai 10 milidetik.
4. Jumlah vesikel yang tersedia dalam ujung saraf hanya cukup untuk memungkinkan penghantaran beberapa ribu impuls saraf ke otot. Oleh karena itu, agar fungsi taut saraf-otot dapat berjalan terus, vesikel baru perlu segera dibentuk kembali. Dalam waktu beberapa detik sesudah setiap potensial aksi selesai, pada membran saraf terminal muncul "terowongan berlapis," yang disebabkan oleh adanya protein kontraktil pada ujung saraf, khususnya protein *klatrin*, yang melekat pada membran di daerah vesikel asal. Dalam waktu kira-kira 20 detik, protein-protein berkontraksi dan menyebabkan terowongan pecah ke bagian dalam membran, sehingga membentuk vesikel baru. Dalam waktu beberapa detik berikutnya, asetilkolin ditranspor ke dalam vesikel ini, dan selanjutnya siap untuk masuk dalam siklus pelepasan asetilkolin yang baru.

## Obat yang Meningkatkan atau Memblok Penghantaran di Taut Saraf-Otot

**Obat yang Merangsang Serabut Otot melalui Kerja Mirip Mirip Asetilkolin.** Banyak senyawa, antara lain *metakolin*, *karbakol*, dan *nikotin*, mempunyai pengaruh yang sama pada serabut otot seperti yang dilakukan oleh asetilkolin. Perbedaan antara obat-obat ini dan asetilkolin ialah bahwa obat ini tidak dirusak oleh kolinesterase atau dirusak dengan sangat lambat sehingga daya kerja obat tersebut sering menetap selama beberapa menit hingga beberapa jam. Obat ini bekerja dengan menimbulkan daerah depolarisasi yang terbatas pada lempeng akhir motorik di membran serabut otot, tempat reseptor asetilkolin berada. Kemudian, setiap kali serabut otot pulih dari kontraksi sebelumnya, daerah depolarisasi ini, berdasarkan kebocoran ionnya, akan menimbulkan potensial aksi baru, sehingga terjadi keadaan spasme otot.

**Obat yang Merangsang Taut Saraf-Otot melalui Inaktivasi Asetilkolinesterase.** Ada tiga macam obat yang telah dikenal dengan baik, yakni *neostigmin*, *fisostigmin*, dan *diisopropil fluorofosfat*, yang menginaktivasi asetilkolinesterase di sinaps sehingga enzlm tersebut Unak lagi menghidrolisis asetilkolin. Akibatnya, pada setiap impuls saraf yang berurutan sejumlah besar asetilkolin akan tertimbun dan selanjutnya berulang-ulang merangsang serabut otot. Keadaan ini menimbulkan *spasme otot* bahkan ketika impuls saraf mencapai otot. Sayangnya, keadaan ini juga dapat menimbulkan kematian akibat spasme laring, yang akan mencekik orang tersebut.

Neostigmin dan fisosotigmin yang berkombinasi dengan asetilkolinesterase akan menginaktivasi asetilkolinesterase selama beberapa jam, sesudah itu neostigmin dan fisosotigmin dipindahkan dari asetilkolinesterase sehingga asetilkolinesterase sekali lagi menjadi aktif. Sebaliknya, diisopropil fluorosfosfat yang merupakan gas racun "saraf" yang kuat, menginaktivasi asetilkolinesterase selama berminggu-minggu, sehingga menjadikannya sebagai racun mematikan yang utama.

### Obat yang Menghambat Penghantaran di Taut Saraf-Otot

Sekelompok obat-obatan yang dikenal sebagai *obat kurariform* dapat mencegah masuknya impuls dari ujung saraf ke otot. Sebagai contoh, D-tubokurarin memblok kerja asetilkolin pada reseptor asetilkolin di serabut otot, sehingga mencegah terjadinya peningkatan permeabilitas kanal membran otot yang cukup untuk memulai potensial aksi.

## Miastenia Gravis Menyebabkan Ketumpuhan Otot

*Miastenia gravis*, yang terjadi pada kira-kira 1 dari setiap 20.000 orang, menyebabkan kelumpuhan otot akibat ketidakmampuan taut saraf-otot untuk menghantarkan cukup sinyal dari serat saraf ke serabut otot. Secara patologis, dalam darah sebagian besar pasien miastenia gravis ditemukan antibodi yang menyerang reseptor asetilkolin. Oleh sebab itu, dipercaya bahwa miastenia gravis merupakan penyakit autoimun karena pada pasien ini terbentuk antibodi yang memblok atau merusak reseptor asetilkolinnya sendiri pada taut saraf otot pascasinaps.

Tanpa memperhatikan penyebabnya, potensial *end plate* yang timbul di dalam serabut otot umumnya terlalu lemah untuk membuka kanal natrium berpintu listrik sehingga depolarisasi serabut otot tidak terjadi. Bila penyakit tersebut cukup parah, pasien meninggal akibat paralisis terutama, paralisis otot pernapasan. Biasanya penyakit dapat disembuhkan selama beberapa jam dengan pemberian *neostigmin* atau

beberapa obat antikolinesterase lainnya, yang akan memudahkan jauh lebih banyak asetilkolin untuk berkumpul di ruang sinaps. Dalam waktu beberapa menit, beberapa pasien yang paralisis ini dapat mulai berfungsi hampir normal, sampai sejumlah dosis neostigmin baru dibutuhkan kembali beberapa jam kemudian.

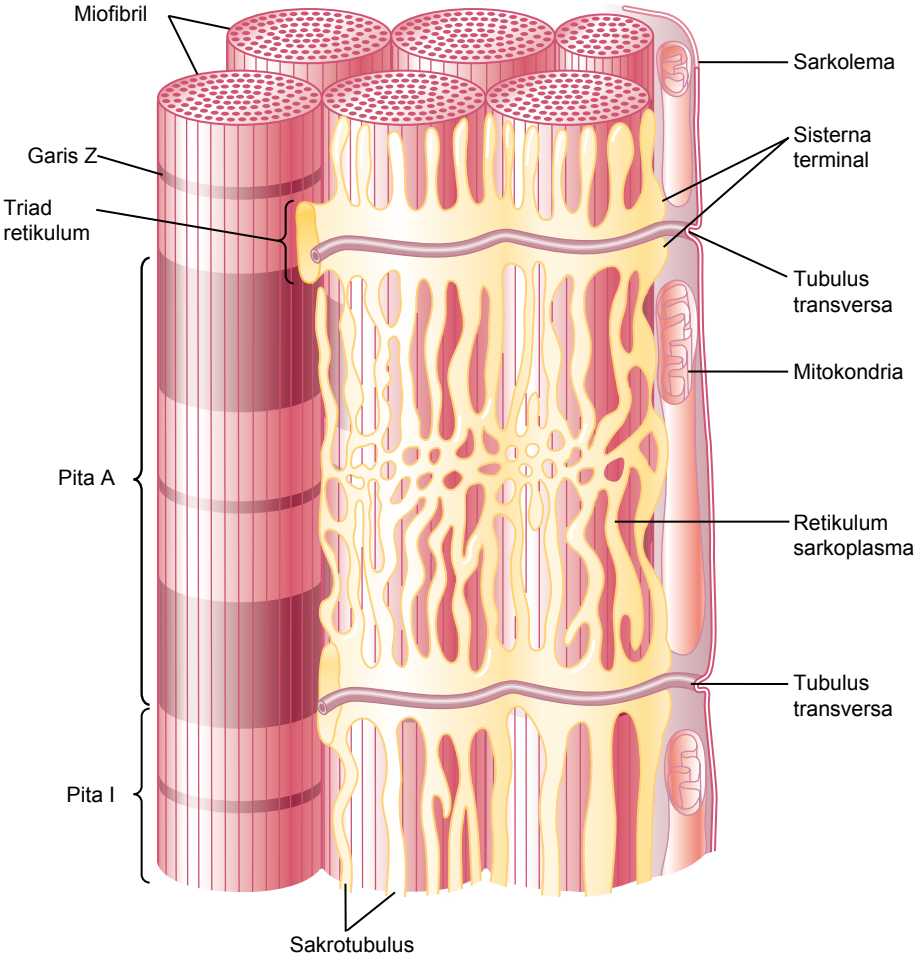
## Potensial Aksi Otot

Hampir semua yang dibicarakan di Bab 5 mengenai permulaan dan penghantaran potensial aksi dalam serabut saraf dapat diterapkan pada serabut otot rangka, kecuali untuk perbedaan jumlah. Beberapa aspek kuantitatif dari potensial otot adalah sebagai berikut.

1. Potensial membran istirahat: sekitar –80 sampai –90 milivolt pada serabut otot rangka sama seperti yang terdapat pada serat saraf besar bermielin.
2. Durasi potensial aksi: 1 sampai 5 milidetik di otot rangka kira-kira lima kali lebih lama daripada di saraf besar bermielin.
3. Kecepatan penghantaran: 3 sampai 5 meter/detik kira-kira 1 /13 kali kecepatan penghantaran pada serabut saraf besar bermielin yang merangsang otot rangka.

### Penyebaran Potensial Aksi ke Bagian Dalam Serabut Otot melalui "Tubulus Transversa"

Serabut otot rangka demikian besarnya sehingga potensial aksi yang menyebar di sepanjang membran permukaannya hampir tidak menimbulkan aliran di dalam serabut. Jadi, untuk menimbulkan kontraksi otot maksimum, arus listrik ini harus menembus ke dalam serabut otot di sekitar miofibril yang terpisah. Hal ini dicapai melalui penyebaran potensial aksi sepanjang *tubulus transversa* (tubulus T) yang menembus sepenuhnya melalui serabut otot dari satu sisi serabut ke sisi lain, seperti yang digambarkan pada **Gambar 7-5**. Potensial aksi tubulus T menyebabkan pelepasan ion kalsium di dalam serabut otot ke sekitar miofibril, dan ion kalsium ini kemudian menimbulkan kontraksi. Seluruh proses ini disebut rangkaian eksitasi-kontraksi.




**Gambar 7-5** Sistem tubulus transversa (T)-retikulum sarkoplasma. Perhatikan bahwa tubulus T berhubungan dengan bagian luar membran sel, dan di dalam serabut otot, setiap tubulus T terletak berdekatan dengan ujung retikulum sarkoplasma longitudinal yang melingkupi seluruh sisi miofibril sesungguhnya yang berkontraksi. Ilustrasi ini diperoleh dari otot katak, yang mempunyai satu tubulus T per sarkomer, yang berlokasi pada garis Z. Ditemukan susunan yang serupa pada otot jantung mamalia, tetapi otot rangka mamalia mempunyai dua tubulus T per sarkomer, yang berlokasi di sambungan A-I.

## Rangkaian Eksitasi-Kontraksi

### Sistem Tubulus Transversa Retikulum Sarkoplasma

Gambar 7-5 menggambarkan miofibril yang dikelilingi oleh sistem tubulus T-retikulum sarkoplasma. Tubulus T ukurannya kecil dan berjalan melintang ke miofibril. Tubulus ini bermula pada membran sel dan terus menembus dari satu sisi serabut otot ke sisi di hadapannya. Tidak terlihat dalam gambar adalah kenyataan bahwa tubulus-tubulus ini bercabang di antara tubulus itu sendiri dan membentuk *hamparan* tubulus T yang saling menjalin di antara seluruh miofibril yang terpisah. Demikian pula, *karena tubulus T berasal dari membran sel, tubulus tersebut akan terbuka ke arah luar serabut otot*. Oleh sebab itu, tubulus tersebut berhubungan dengan cairan ekstraselular yang mengelilingi serabut otot, dan tubulus T tersebut mengandung cairan ekstrasel di dalam lumennya. Dengan kata lain, tubulus T sebenarnya merupakan perluasan bagian dalam membran sel. Oleh karena itu, bila potensial aksi menyebar ke seluruh membran serabut otot, suatu perubahan potensial juga menyebar di sepanjang tubulus T ke bagian dalam serabut otot. Arus listrik yang mengelilingi tubulus T ini kemudian menyebabkan kontraksi otot.

Gambar 7-5 juga menunjukkan *retikulum sarkoplasma*, dalam warna kuning. Retikulum sarkoplasma terdiri atas dua bagian utama: (1) ruangan besar yang disebut sisterna *terminalis* yang berbatasan dengan tubulus T, dan (2) tubulus longitudinal yang panjang dan melingkupi seluruh permukaan miofibril yang benar-benar berkontraksi.

### Pelepasan Ion Kalsium oleh Retikulum Sarkoplasma

Salah satu ciri istimewa dari retikulum sarkoplasma ialah bahwa di dalam tubulus vesikularnya terdapat kelebihan ion kalsium dalam konsentrasi tinggi, dan banyak dari ion ini akan dilepaskan dari setiap vesikel bila suatu potensial aksi terjadi di tubulus T yang berdekatan.

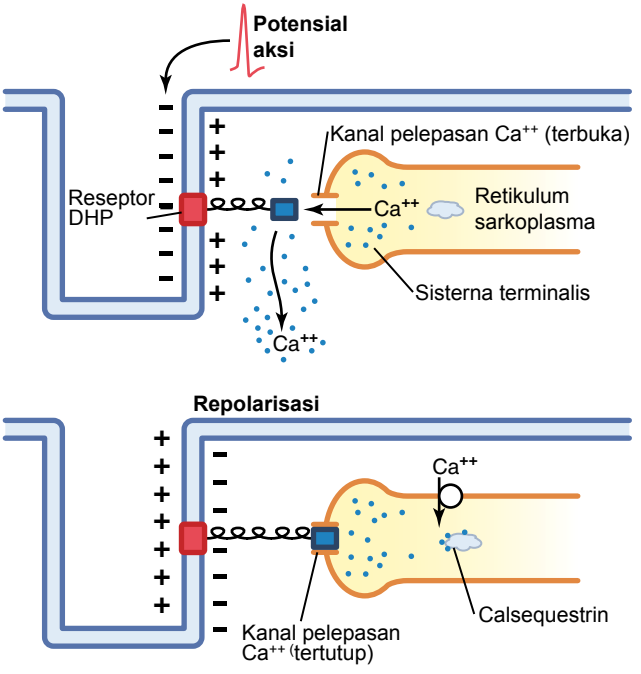
**Gambar 7-6** Rangkaian eksitasi-kontraksi otot rangka.Gambar atas menggambarkan potensial aksi pada tubulus T yang menyebabkan perubahan konformasional pada *voltage-sensing dihydropiridine receptors* (DHP), membuka kanal yang melepaskan kalsium pada sisterna terminal retikulum sarkoplasma dan memungkinkan $Ca^{++}$ dengan cepat berdifusi masuk kedalam sarkoplasma dan menimbulkan kontraksi otot. Selama repolarisasi (*gambar bawah*) perubahan konformasional reseptor DHP menutup kanal yang melepaskan $Ca^{++}$ dan $Ca^{++}$ ditranspor dari sarkoplasma masuk ke retikulum sarkoplasma oleh pompa kalsium yang bergantung pada ATP (ATP-dependent calcium pump).

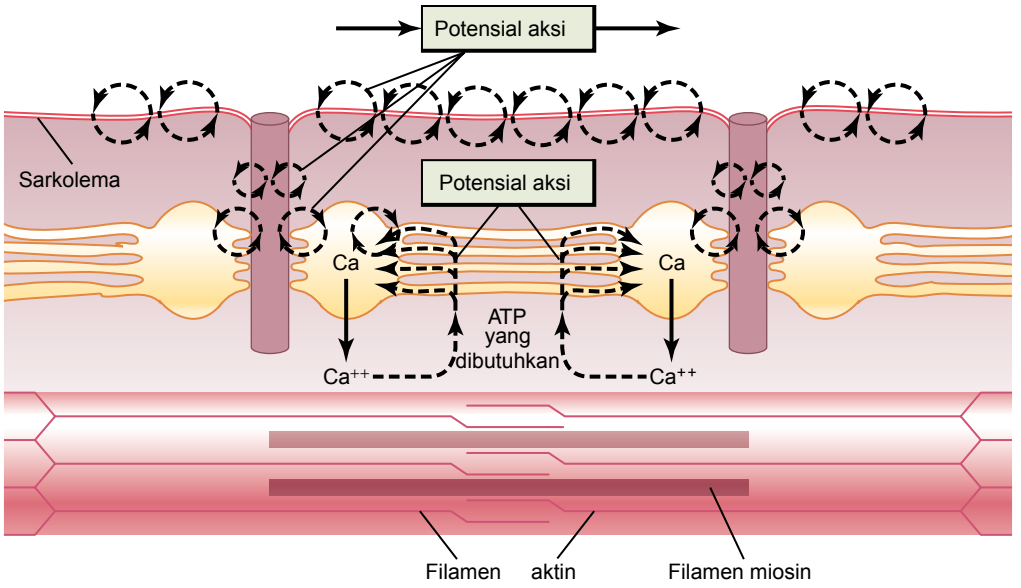
Gambar 7-6 dan 7-7 menunjukkan bahwa potensial aksi dari tubulus T menyebabkan aliran arus ke dalam sisterna retikulum sarkoplasma di tempat sisterna tersebut berbatasan dengan tubulus T. Saat potensial aksi sampai pada tubulus-T, perubahan voltase ini diterima oleh *reseptor dihidropiridin* yang terikat dengan kanal yang melepaskan kalsium, yang disebut juga *ryanodine receptor channels*, yang berdekatan dengan sisterna retikulum sarkoplasma (lihat Gambar 7-6). Aktivasi reseptor dihydropyridine mencetuskan pembukaan kanal yang melepaskan kalsium dalam sisterna, seperti juga dalam tubulus longitudinal yang melekat padanya. Kanal ini tetap terbuka selama beberapa milidetik; melepaskan ion kalsium ke dalam sarkoplasma di sekeliling miofibril dan menimbulkan kontraksi, seperti yang dibicarakan di Bab 6.

**Pompa Kalsium untuk Membuang Ion Kalsium dari Cairan Miofibril Setelah Terjadinya Kontraksi.** Segera setelah ion kalsium dikeluarkan dari tubulus sarkoplasma dan telah berdifusi di antara miofibril, kontraksi otot terus berlangsung selama konsentrasi ion kalsium tetap tinggi. Namun, sebuah pompa kalsium yang terus-menerus aktif yang terletak di dinding retikulum sarkoplasma akan memompa ion kalsium keluar dan miofibril kembali ke dalam tubulus sarkoplasma (lihat Gambar 7-6). Pompa ini dapat memekatkan ion kalsium kira-kira 10.000 kali lipat di dalam tubulus. Selain itu, di dalam retikulum terdapat sebuah protein yang disebut *calsequestrin* yang dapat mengikat hingga 40 kali lebih banyak kalsium.

**"Pulsasi" Eksitatorik Ion Kalsium.** Konsentrasi keadaan istirahat normal (< $10^{-7}$ molar) ion kalsium dalam sitosol yang melingkupi miofibril terlalu sedikit untuk menimbulkan kontraksi. Oleh sebab itu, kompleks troponin-tropomiosin menjaga agar filamen aktin tetap terhambat dan mempertahankan keadaan relaksasi otot

Sebaliknya, perangsangan penuh sistem tubulus T dan sistem retikulum sarkoplasma menyebabkan cukup banyak ion kalsium yang dilepaskan, untuk meningkatkan konsentrasinya di dalam cairan miofibril sebanyak 2 x $10^{-4}$ molar konsentrasi, yaitu






**Gambar 7-7** Rangkaian eksitasi-kontraksi di otot, yang mempertihatkan (1) sebuah potensial aksi yang menyebabkan pelepasan ion-ion kalsium dari retikulum sarkoplasma dan kemudian (2) pengambilan kembati ion-ion kalsium oleh pompa kalsium.

peningkatan 500 kali lipat, yang kira-kira 10 kali nilai yang dibutuhkan untuk menyebabkan kontraksi otot maksimum. Segera sesudahnya, pompa kalsium akan mengosongkan ion kalsium lagi. Lamanya "pulsasi" kalsium ini dalam serabut *otot rangka* biasa berlangsung kira-kira 1/20 detik, meskipun pada beberapa serabut dapat berlangsung beberapa kali lebih lama dan pada serabut lain lebih singkat. (Di otot jantung, pulsasi kalsium berlangsung sekitar sepertiga detik karena lamanya potensial aksi jantung).

Selama pulsasi kalsium ini, terjadilah kontraksi otot. Bila konsentrasi berlangsung terus-menerus tanpa jeda selama interval waktu yang lama, serangkaian pulsasi kalsium semacam ini harus ditimbulkan oleh serangkaian potensial aksi yang berulang-ulang dan terus-menerus, seperti yang dibicarakan di Bab 6.

## Daftar Pustaka


Lihat juga daftar pustaka pada Bab 5 dan 6.

Brown RH Jr: Dystrophin-associated proteins and the muscular dystrophies, Annu Rev Med 48:457, 1997.

Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue in neurological disorders, Lancet 363:978, 2004.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, Physiol Rev 88:1491, 2008

Engel AG, Ohno K, Shen XM, Sine SM: Congenital myasthenic syndromes multiple molecular targets at the neuromuscular junction, Ann N Y Acad Sci 998:138, 2003.

Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission, BrJ Anaesth 103:108, 2009.

Haouzi P, Chenuel B, Huszczuk A: Sensing vascular distension in skeletal muscle by slow conducting afferent fibers: neurophysiological basis and implication for respiratory controldApp/ Physiol 96:407, 2004.

Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease, Br J Anaesth 99:132, 2007.

Keesey JC: Clinical evaluation and management of myasthenia gravis, Muscle Nerve 29:484, 2004.
*Muscle Nerve* 29:484, 2004.

Korkut C, Budnik V: WNTs tune up the neuromuscular junction, *Nat Rev Neurosci* 10:627, 2009.

Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA: Insights into channel function via channel dysfunction, *J Clin Invest* 111:436, 2003.

Meriggioli MN, Sanders DB: Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity, *Lancet Neurol* 8:475, 2009.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability, *Physiol Rev* 80:767, 2000.

Rosenberg PB: Calcium entry in skeletal muscle, *J Physiol* 587:3149, 2009.

Toyoshima C, Nomura H, Sugita Y: Structural basis of ion pumping by $Ca^{2+}$-ATPase of sarcoplasmic reticulum, *FEBS Lett* 555:106, 2003.

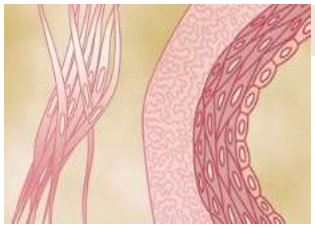
Van der Kloot W, Molgo J: Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction, *Physiol Rev* 74:899, 1994.

Vincent A: Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis, *Nat Rev Immunol* 10:797, 2002.

Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al: Antibodies in myasthenia gravis and related disorders, *Ann N Y Acad Sci* 998:324, 2003.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Eksitasi dan Kontraksi Otot Polos



## Kontraksi Otot Polos

Di Bab 6 dan 7, pembicaraan kita difokuskan pada otot rangka. Sekarang kita beralih ke otot polos, yang terdiri atas serabut-serabut kecil umumnya berdiameter 1 sampai 5 µm dan panjangnya hanya 20 sampai 500 µm. Sebaliknya, serabut otot rangka berdiameter 30 kali lebih besar dan beratus-ratus kali lebih panjang. Banyak prinsip kontraksi yang sama dan berlaku bagi otot polos juga berlaku bagi otot rangka. Yang paling penting, pada dasarnya terdapat kekuatan menarik yang sama antara filamen miosin dan aktin untuk menyebabkan kontraksi pada otot rangka, namun susunan fisik bagian dalam serabut otot polos berbeda.

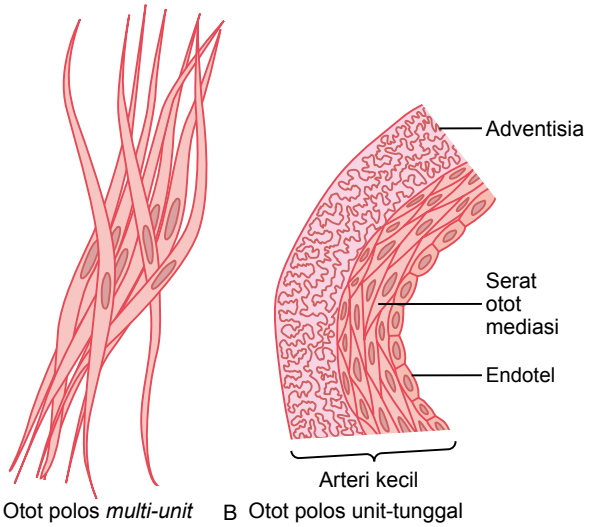
### Tipe-Tipe Otot Polos

Otot polos dari setiap organ jelas berbeda dengan kebanyakan organ lain dalam beberapa hal: (1) ukuran fisik, (2) susunan untuk membentuk berkas atau lembaran, (3) respons terhadap berbagai jenis rangsangan, (4) sifat persarafan, dan (5) fungsi. Namun, untuk tujuan penyederhanaan, pada umumnya otot polos dapat dibagi menjadi dua tipe utama, seperti digambarkan pada Gambar 8-1: *otot polos multi-unit* dan *otot polos unitary* (*atau unit-tunggal*).

**Otot Polos *Multi-Unit*.** Tipe otot polos ini terdiri atas serabut otot polos tersendiri dan terpisah. Tiap serabut bekerja tanpa bergantung pada serabut lain dan sering kali dipersarafi oleh ujung saraf tunggal, seperti yang terjadi pada serabut otot rangka. Selanjutnya, permukaan luar serabut ini, seperti halnya pada serabut otot rangka, ditutupi oleh lapisan tipis yang terdiri atas substansi seperti membran basal, yakni campuran kolagen halus dan glikoprotein yang membantu menyekat serabut-serabut yang terpisah satu sama lain.

Sifat terpenting dari serabut otot polos *multi-unit* adalah bahwa masing-masing serabut dapat berkontraksi dengan tidak bergantung pada yang lain, dan pengaturannya terutama dilakukan oleh sinyal saraf. Sebaliknya, pengaturan otot polos unit-tunggal sebagian besar diperoleh dari rangsangan nonsaraf. Beberapa contoh otot polos multi-unit adalah otot siliaris mata, otot iris mata, dan otot piloerektor yang menyebabkan tegaknya rambut bila dirangsang oleh sistem saraf simpatis.

**Otot Polos Unit-Tunggal.** Tipe otot polos ini juga disebut *otot polos sinsitial* atau *otot polos viseral*. Istilah "unit-tunggal" bersifat membingungkan karena istilah ini bukan berarti suatu serabut otot tunggal. Justru, istilah ini berarti suatu massa yang terdiri atas beratus-ratus sampai beribu-ribu serabut otot polos yang berkontraksi bersama sebagai suatu unit-tunggal. Serabut-serabut biasanya tersusun dalam bentuk lembaran atau berkas, dan membran selnya berlekatan satu sama lain pada banyak titik sehingga kekuatan yang terbentuk dalam satu serabut otot dapat dijalarkan ke serabut berikutnya. Selain itu, membran sel dihubungkan oleh banyak taut imbas (*gap junction*) yang dapat dilalui oleh ion secara bebas dari satu sel otot ke sel otot berikutnya, sehingga potensial aksi atau aliran ion yang sederhana tanpa potensial aksi dapat berjalan dari satu serabut ke serabut berikutnya dan menyebabkan serabut otot dapat berkontraksi bersama. Jenis otot polos ini juga dikenal sebagai *otot polos sinsitial* karena sifat antar-hubungan sinsitialnya di antara serabut. Otot ini juga disebut *otot polos viseral* karena otot ini ditemukan pada dinding sebagian besar organ visera tubuh, termasuk traktus gastrointestinal, duktus biliaris, ureter, uterus, dan banyak pembuluh darah.




A Otot polos *multi-unit* B Otot polos unit-tunggal

**Gambar 8-1** Otot polos *multi-unit* (A) dan unit-tunggal (B)

## Mekanisme Kontraksi pada Otot Polos

### Dasar Kimiawi untuk Kontraksi Otot Polos

Otot polos mengandung *filamen aktin* dan *miosin*, yang mempunyai sifat kimiawi mirip dengan sifat kimiawi filamen aktin dan miosin di otot rangka. Otot polos tidak mengandung kompleks troponin normal yang dibutuhkan pada pengaturan kontraksi otot rangka, sehingga mekanisme pengaturan kontraksinya berbeda. Hal ini nanti dibicarakan secara lebih detail dalam bab ini.

Penelitian kimiawi telah menunjukkan bahwa filamen aktin dan miosin yang berasal dari otot polos saling berinteraksi antara satu sama lain dengan cara yang hampir sama di otot rangka. Selanjutnya, proses kontraksi diaktifkan oleh ion kalsium, dan adenosin trifosfat (ATP) dipecah menjadi adenosin difosfat (ADP) untuk memberikan energi bagi kontraksi.

Namun, terdapat perbedaan besar antara susunan fisik otot polos dan otot rangka, demikian juga perbedaan pada rangkaian eksitasi-kontraksi, pengaturan proses kontraksi oleh ion kalsium, lamanya kontraksi, dan jumlah energi yang dibutuhkan untuk kontraksi.

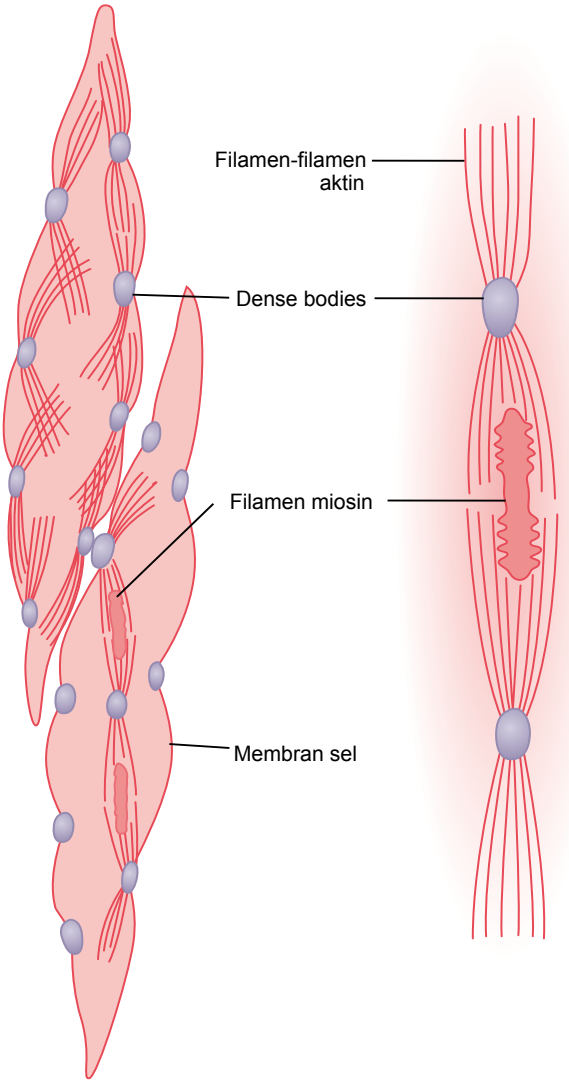
### Dasar Fisika Kontraksi Otot Polos

Otot polos tidak mempunyai gambaran lurik filamen aktin dan miosin yang sama seperti yang dijumpai di otot rangka. Namun, teknik mikrografi elektron memberikan kesan adanya susunan fisik seperti yang diperlihatkan pada Gambar 8-2. Gambar ini menunjukkan sejumlah besar filamen aktin yang terlekat pada sesuatu yang disebut badan protein padat *(dense bodies)*. Beberapa dari badan ini melekat pada membran sel, sedangkan yang lainnya tersebar di dalam sel. Beberapa membran badan padat dari sel-sel yang berdekatan terikat bersama-sama oleh jembatan protein antar-sel. Terutama melalui ikatan inilah kekuatan kontraksi dijalarkan dari satu sel ke sel berikutnya.

Di antara filamen aktin dalam serabut otot terdapat filamen miosin yang terletak bertebaran. Filamen miosin ini memiliki diameter dua kali lebih besar daripada filamen aktin. Pada mikrograf elektron, kita biasanya dapat menemukan filamen aktin, kira-kira 5 hingga 10 kali lebih banyak daripada filamen miosin.

Di sisi kanan Gambar 8-2 tampak struktur yang telah didalilkan sebagai suatu unit kontraksi tunggal di dalam suatu sel otot polos, dan terlihat sejumlah besar filamen aktin yang memancar dari dua *dense bodies*; ujung dari filamen ini tumpang tindih dengan filamen miosin yang terletak di bagian tengah antara badan padat. Unit kontraksi ini mirip dengan unit kontraksi pada otot rangka, tetapi tidak disertai dengan keteraturan seperti pada struktur otot rangka pada kenyataannya, badan protein padat *(dense bodies)* pada otot polos melakukan peran yang sama seperti lempeng Z pada otot rangka.

Perbedaan lainnya adalah: kebanyakan filamen miosin mempunyai sesuatu yang disebut jembatan silang "*sidepolar*" yang tersusun sehingga jembatan pada satu sisi berayun ke satu arah dan yang lainnya berayun ke arah sebaliknya. Hal ini menyebabkan miosin menarik filamen aktin ke satu arah pada




**Gambar 8-2** Struktur fisik otot polos. Serabut di sisi kiri atas memperlihatkan filamen aktin yang memancar dari *dense bodies*. Serabut yang di kiri bawah dan diagram yang di sebelah kanan memperlihatkan hubungan antara filamen miosin dengan filamen aktin.

sisi yang lain. Keuntungan dari susunan ini menyebabkan otot polos dapat berkontraksi hingga 80 persen dari panjangnya dibanding otot rangka yang kontraksinya terbatas, yaitu kurang dari 30 persen.

### Perbandingan antara Kontraksi Otot Polos dan Kontraksi Otot Rangka

Walaupun sebagian besar otot rangka dapat berkontraksi dan berelaksasi secara cepat, tetapi sebagian besar kontraksi otot polos merupakan kontraksi tonik yang dapat berlangsung lama, dan kadang berlangsung hingga berjam-jam atau bahkan berhari-hari. Oleh karena itu, ada dugaan bahwa baik sifat fisik maupun sifat kimiawi kontraksi otot polos versus kontraksi otot rangka akan berbeda. Beberapa dari perbedaan tersebut adalah sebagai berikut.

**Siklus Lambat Jembatan Silang Miosin.** Kecepatan siklus jembatan silang miosin pada otot polos yaitu, perlekatannya pada aktin, kemudian lepas dari aktin, dan perlekatannya kembali untuk siklus berikutnya berlangsung jauh lebih lambat dari aktin dan per-

perlekatannya kembali untuk siklus berikutnya berlangsung jauh lebih lambat daripada di otot rangka; bahkan, frekuensinya sampai sekecil 1/10 sampai 1/300 frekuensi siklus di otot rangka. Ternyata, fraksi waktu saat jembatan silang tetap melekat pada filamen aktin, yang merupakan faktor utama yang menentukan kekuatan kontraksi, diduga sangat meningkat pada otot polos. Kemungkinan alasan terjadinya siklus yang lambat ini adalah karena kepala jembatan-silang memiliki aktivitas ATPase yang jauh lebih lemah daripada aktivitas ATPase pada otot rangka, sehingga pemecahan ATP yang memberi energi bagi pergerakan kepala jembatan silang menjadi jauh berkurang, sesuai dengan lambatnya kecepatan siklus.

**Kebutuhan Energi yang Rendah untuk Mempertahankan Kontraksi Otot Polos.** Hanya dibutuhkan energi sebesar 1/10 hingga 1/300 untuk mempertahankan agar tegangan kontraksi pada otot polos menjadi sama dengan tegangan pada otot rangka. Hal ini, juga, diduga berasal dari siklus perlekatan dan pelepasan jembatan silang yang berlangsung lambat dan karena hanya satu molekul ATP saja yang dibutuhkan untuk setiap siklus, tanpa memperhatikan lama kerjanya.

Penggunaan sedikit energi oleh otot polos ini, bersifat sangat penting bagi keseluruhan ekonomi energi tubuh, karena organ-organ, seperti usus, kandung kemih, kandung empedu, dan organ visera lainnya sering harus mempertahankan tonik kontraksi otot dalam waktu hampir tak terbatas.

**Kelambatan Onset Kontraksi dan Relaksasi Seluruh Jaringan Otot Polos.** Jaringan otot polos yang khas akan mulai berkontraksi 50 sampai 100 milidetik setelah otot polos dirangsang, lalu mencapai kontraksi penuh sekitar 0,5 detik kemudian, dan selanjutnya kekuatan kontraksi otot ini berkurang dalam waktu 1 hingga 2 detik berikutnya, sehingga menghasilkan waktu kontraksi total 1 hingga 3 detik. Waktu ini sekitar 30 kali lebih lama dibandingkan dengan kontraksi tunggal rata-rata pada suatu serabut otot rangka. Namun, karena ada begitu banyak jenis otot polos, kontraksi pada beberapa tipe dapat berlangsung sesingkat 0,2 detik atau selama 30 detik.

Onset kontraksi yang berlangsung lambat pada otot polos, demikian juga masa kontraksinya yang lama, mungkin disebabkan oleh lambatnya perlekatan dan pelepasan jembatan silang dengan filamen aktin. Selain itu, tercetusnya kontraksi sebagai respons terhadap ion kalsium berlangsung jauh lebih lambat bila dibandingkan dengan pada otot rangka, seperti yang akan dibahas kemudian.

**Kekuatan Kontraksi Maksimum Otot Polos Sering Lebih Besar daripada Otot Rangka.** Walaupun relatif terdapat sedikit filamen miosin dalam otot polos, dan meskipun terdapat waktu siklus yang lambat pada jembatan-silang, kekuatan kontraksi maksimum otot polos sering kali lebih besar daripada kekuatan kontraksi maksimum otot rangka sebesar 4 sampai 6 kg/cm2 irisan melintang untuk otot polos dibandingkan dengan 3 sampai 4 kg untuk otot rangka. Kekuatan kontraksi otot polos yang besar ini berasal dari masa perlekatan jembatan silang ke filamen aktin yang berlangsung lama.

**Mekanisme "Mengunci *(Latch)*" Memudahkan Mempertahankan Kontraksi yang Lama pada Otot Polos.** Begitu otot polos telah mengalami kontraksi sempurna, jumlah eksitasi yang berlanjut biasanya dapat dikurangi hingga tingkat yang jauh lebih rendah daripada tingkat permulaan, dan ternyata otot mempertahankan kontraksinya dengan kekuatan penuh. Selanjutnya, energi yang digunakan untuk mempertankan kontraksi sering sedikit sekali, kadang hanya 1/300 dari energi yang dibutuhkan oleh otot rangka untuk mempertahankan kontraksi yang sama. Hal ini disebut mekanisme "*mengunci*'.

Makna penting dari mekanisme mengunci adalah bahwa mekanisme ini dapat mempertahankan kontraksi tonik yang lama pada otot polos selama berjam-jam dengan menggunakan sedikit energi. Selain itu, dibutuhkan sedikit sinyal eksitatorik berlanjut yang berasal dari serat saraf atau sumber hormonal.

**Stres-Relaksasi Otot Polos.** Karakteristik penting lain dari otot polos, khususnya jenis otot polos unit tunggal viseral pada banyak organ berongga, adalah kemampuannya untuk kembali mendekati *kekuatan* kontraksi asalnya dalam waktu beberapa detik atau beberapa menit setelah otot tersebut memanjang atau memendek. Sebagai contoh, peningkatan volume cairan dalam kandung kemih yang berlangsung tiba-tiba, sehingga meregangkan otot polos dalam dinding kandung kemih, akan menyebabkan peningkatan tekanan yang besar dan cepat dalam kandung kemih. Namun, selama kira-kira 15 detik hingga satu menit berikutnya, meskipun terus terjadi regangan pada dinding kandung kemih, tekanan akan kembali hampir tepat ke nilai asalnya. Kemudian, bila volume meningkat lagi akibat penyebab yang lain, efek yang sama kembali terjadi.

Sebaliknya, bila volume menurun secara tiba-tiba, mula-mula tekanan akan menurun dengan drastis tetapi kemudian dalam beberapa detik atau beberapa menit berikutnya akan meningkat dan mendekati atau kembali ke nilai asalnya. Fenomena ini disebut *stres relaksasi* dan *kebalikan stres-relaksasi.* Makna penting hal tersebut adalah bahwa, kecuali untuk waktu singkat, membuat suatu organ berongga dapat mempertahankan tekanan yang kurang lebih sama besar di dalam lumennya walaupun terdapat perubahan volume yang besar dan berlangsung lama.

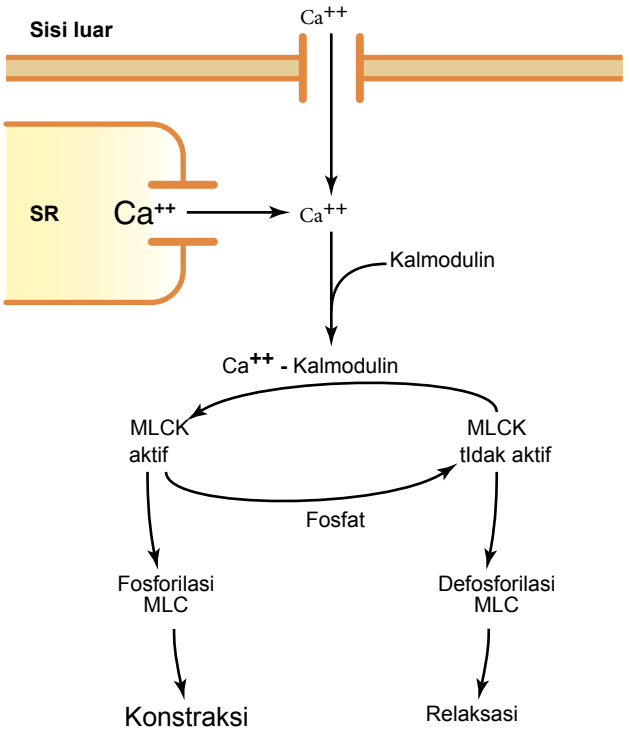
## Pengaturan Kontraksi oleh Ion Kalsium

Seperti yang terjadi di otot rangka, stimulus yang memicu sebagian besar kontraksi otot polos adalah adanya peningkatan ion kalsium intraselular. Penigkatan ini dapat ditimbulkan pada jenis otot polos yang berbeda oleh perangsan saraf pada serabut otot polos, stimulasi hormon, regangan serabut, atau bahkan perubahan pada lingkungan kimiawi.

Tetapi otot polos tidak mengandung troponin,yaitu protein pengatur yang diaktifkan oleh ion kalsium untuk menimbulkan kontraksi otot rangka. Justru kontraksi otot polos diaktifkan oleh suatu mekanisme yang seluruhnya berbeda, yaitu sebagai berikut.

**Kombinasi Ion Kalsium dengan Kalmodulin Menyebabkan—Aktivasi Miosin Kinase dan Fosforilasi Kepala Miosin**. Sebagai pengganti troponin, sel-sel otot polos mengandung sejumlah besar protein pengatur lain yang disebut *kalmodulin* (Gambar 8-3). Walaupun protein ini serupa dengan troponin, kalmodulin mempunyai cara yang berbeda dalam memicu kontraksi. Kalmodulin melakukan hal ini dengan mengaktifkan jembatan silang miosin. Proses aktivasi ini dan kontraksi selanjutnya terjadi dalam urutan sebagai berikut.

1. Ion kalsium berikatan dengan kalmodulin.
2. Komplek kalmodulin-kalsium kemudian bergabung dengan dan sekaligus mengaktifkan *kinase rantai ringan miosin*




**Gambar 8-3** Konsentrasi ion kalsium ($Ca^{++}$) intraselular meningkat ketika $Ca^{++}$ memasuki sel melalui kanal kalsium pada membran sel atau retikulum sarkoplasma (SR). $Ca^{++}$ berikatan dengan kalmodulin membentuk kompleks $Ca^{++}$-kalmodulin, yang kemudian mengaktivasi rantai ringan miosin kinase (*myosin light chain kinase*/MLCK). MLCK memfosforilasi rantai ringan miosin (MLC) menyebabkan kontraksi otot polos. Ketika konsentrasi $Ca^{++}$ menurun, karena pemompaan $Ca^{++}$ keluar sel, proses menjadi terbalik dan miosin fosfatase melepaskan fosfat dari MLC, menyebabkan relaksasi.

(*miosin ight chain kinase*), yaitu suatu enzim fosforilasi.

3. Salah satu rantai ringan dari setiap kepala miosin, yang disebut *rantai pengatur,* mengalami fosforilasi sebagai respons terhadap miosin kinase. Bila rantai ini tidak mengalami fosforilasi, siklus perlekatan pelepasan kepala miosin dengan filamen aktin tidak akan terjadi. Tetapi bila rantai pengatur mengalami fosforilasi, kepala memiliki kemampuan untuk berikatan secara berulang dengan filamen aktin dan bekerja melalui seluruh proses siklus "tarikan" berkata, sama seperti yang terjadi pada otot rangka, sehingga menghasilkan kontraksi otot.

### Miosin Fosfatase Penting pada Penghentian Kontraksi.

Bila konsentrasi ion kalsium menurun di bawah nilai kritis, proses yang telah disebutkan di atas akan berlangsung terbalik secara otomatis, kecuali untuk fosforilasi kepala miosin. Pembalikan proses ini membutuhkan enzim lain, yaitu *miosin fosfatase* (lihat Gambar 8-3) yang terletak di dalam sitosol sel otot polos, menguraikan fosfat dari rantai ringan pengatur. Kemudian siklus berhenti dan kontraksi berakhir. Oleh karena itu, waktu yang dibutuhkan untuk merelaksasikan otot yang berkontraksi sangat ditentukan oleh jumlah miosin fosfatase aktif di dalam sel.

### Kemungkinan Mekanisme pada Pengaturan Fenomena "Terkunci"

Oleh karena fenomena "terkunci" dalam otot polos bersifat sangat penting, dan karena fenomena ini memungkinkan terjadi pertahanan tonus jangka panjang di banyak organ otot polos tanpa pemakaian banyak energi, telah banyak usaha yang dilakukan untuk menjelaskan hal ini. Di antara banyak mekanisme yang telah didalilkan, salah satu mekanisme yang paling sederhana adalah sebagai berikut.

Saat enzim miosin kinase dan miosin fosfatase diaktifkan secara kuat, frekuensi siklus kepala miosin dan kecepatan kontraksi menjadi tinggi. Kemudian, ketika aktivasi enzim menurun, frekuensi siklus juga menurun, tetapi pada saat yang bersamaan, deaktivasi enzim-enzim ini akan menyebabkan kepala miosin tetap melekat pada filamen aktin untuk waktu yang makin lama makin panjang dalam masa siklus. Oleh karena itu, jumlah kepala yang melekat pada filamen aktin pada suatu saat tetap besar. Oleh karena jumlah kepala yang melekat pada aktin menentukan kekuatan kontraksi statik, tegangan akan dipertahankan, atau "terkunci" ("*latched*"); ternyata hanya sedikit energi yang digunakan oleh otot karena ATP tidak diuraikan menjadi ADP, kecuali pada keadaan yang jarang ketika sebuah kepala terlepas.

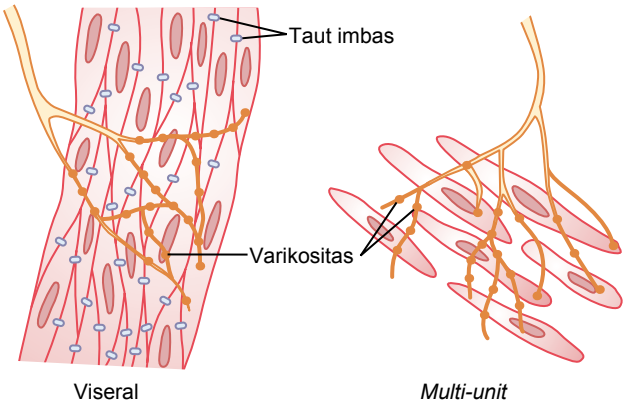
## Pengaturan Saraf dan Hormon pada Kontraksi Otot Polos

Walaupun serabut otot rangka dirangsang secara eksklusif oleh sistem saraf, otot polos dapat dirangsang untuk berkontraksi oleh berbagai jenis sinyal: oleh sinyal saraf, oleh rangsangan hormonal, oleh regangan otot, dan oleh beberapa cara lainnya. Penyebab utama dari perbedaan ini adalah karena membran otot polos mengandung banyak jenis protein reseptor yang dapat menimbulkan proses kontraksi. Masih ada protein reseptor lain yang menghambat kontraksi otot polos, yang merupakan bentuk perbedaan yang lain lagi dari otot rangka. Oleh karena itu, pada bagian ini, kita membahas pengaturan oleh saraf pada kontraksi otot polos, diikuti oleh pengaturan oleh hormon dan cara pengaturan lainnya.

### Taut Saraf-Otot pada Otot Polos

#### Anatomi Fisiologis Taut Saraf- Otot pada Otot Polos.

Jenis taut saraf-otot yang sangat terstruktur pada serabut otot rangka tidak ditemukan pada otot polos. Justru *serat saraf otonom* yang mempersarafi otot polos umumnya bercabang secara difus pada puncak lembaran serabut otot, seperti yang dijelaskan dalam Gambar 8-4. Pada umumnya, serabut ini tidak membuat kontak langsung dengan membran sel serabut otot -




**Gambar 8-4** Persarafan otot polos

polos namun sebaliknya membentuk sesuatu yang disebut *taut difus* yang menyekresi subtansi transmiternya ke dalam matriks yang membungkus otot polos sering beberapa mikrometer (μm) jauhnya dari sel otot; subtansi transmiter kemudian berdifusi ke dalam sel. Selanjutnya, di tempat yang banyak terdapat lapisan sel otot, serat saraf sering kali hanya mempersarafi lapisan luar. Eksitasi otot kemudian menjalar dari lapisan luar ini hingga ke lapisan dalam melalui penghantaran potensial aksi di massa otot atau melalui serangkaian difusi subtansi transmiter.

Akson yang mempersarafi serabut otot polos tidak mempunyai jenis percabangan kaki ujung yang khas pada *end plate* motorik di serabut otot rangka. Justru sebagian besar akson terminal yang halus mempunyai banyak *varikositas* yang menyebar di sepanjang sumbunya. Di tempat ini, *sel Schwann* yang menyelubungi akson diselang-selingi sehingga substansi transmiter dapat disekresikan melalui dinding varikositas. Di dalam varikositas terdapat vesikel yang mirip dengan vesikel di *end plate* otot rangka yang mengandung substansi transmiter. Namun, berlainan dengan vesikel pada taut otot rangka yang selalu mengandung *asetilkolin*, vesikel di ujung serabut saraf otonom mengandung asetilkolin pada beberapa serabut, dan *norepinefrin* pada serabut yang lain dan kadang-kadang masih mengandung substansi yang lain lagi.

Pada beberapa contoh, terutama pada otot polos tipe *multi-unit*, varikositas terpisah dari membran sel otot dengan jarak 20 hingga 30 nanometer jarak yang sama seperti celah sinaps yang terbentuk di taut otot rangka. Hal ini disebut *taut kontak* dan taut tersebut berfungsi hampir sama seperti taut saraf-otot pada otot rangka; kecepatan kontraksi serabut otot polos ini berlangsung lebih cepat daripada kecepatan kontraksi serabut yang dirangsang oleh taut difus.

### Substansi Transmiter Perangsang dan Penghambat yang Disekresi di Taut Saraf-Otot pada Otot Polos

Substansi transmiter paling penting yang disekresi oleh saraf otonom yang mempersarafi otot polos adalah *asetilkolin* dan *norepinefrin*, tetapi keduanya tidak pernah disekresi oleh serat saraf yang sama. Di beberapa organ, asetilkolin merupakan substansi transmiter perangsang untuk serabut otot polos tetapi merupakan transmiter penghambat untuk otot polos di organ lainnya. Bila asetilkolin merangsang sebuah serabut otot, norepinefrin biasanya menghambatnya. Sebaliknya, bila asetilkolin menghambat suatu serabut, norepinefrin biasanya merangsangnya

Namun mengapa sampai terjadi respons yang berbeda ini? Jawabannya adalah bahwa cara asetilkolin dan norepinefrin merangsang atau menghambat otot polos awalnya berikatan dengan *protein reseptor* pada permukaan membran sel otot. Beberapa protein reseptor merupakan *reseptor perangsang*, sedangkan yang lain merupakan *reseptor penghambat*. Dengan demikian, jenis reseptor menentukan apakah otot polos akan dihambat atau dirangsang, dan juga menentukan antara kedua transmitter tersebut, apakah asetilkolin atau norepinefrin, yang efektif dalam menimbulkan perangsangan atau penghambatan.

Reseptor ini akan dibicarakan secara lebih detail di Bab 60 sehubungan dengan fungsi sistem saraf otonom.

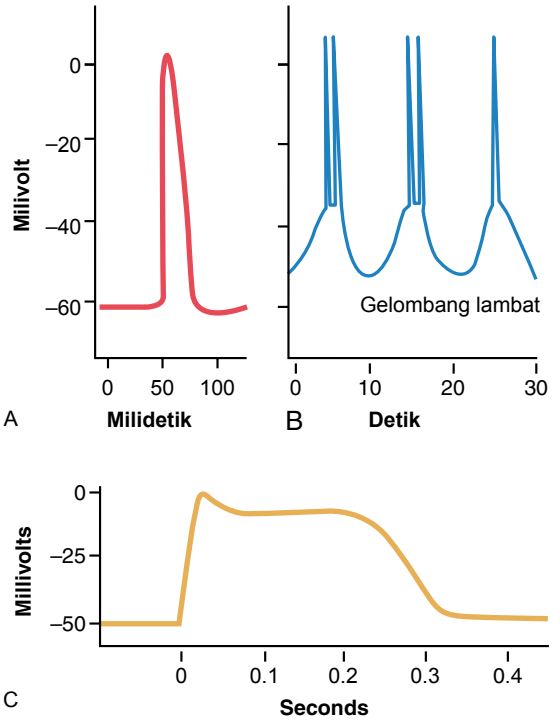
### Potensial Membran dan Potensial Aksi di Otot Polos

**Potensial Membran di Otot Polos.** Voltase kuantitatif dari potensial membran otot polos bergantung pada keadaan otot saat itu. Pada keadaan istirahat yang normal, potensial intraselular biasanya kira-kira -50 sampai -60 milivolt, yaitu sekitar 30 milivolt kurang negatif daripada potensial yang ada di otot rangka.

**Potensial Aksi di Otot Polos Unit-Tunggal.** Potensial aksi terjadi di otot polos unit-tunggal (seperti otot viseral) dengan cara yang serupa dengan yang terjadi pada otot rangka. Potensial aksi ini biasanya tidak terjadi pada banyak otot polos tipe *multi-unit*, seperti yang akan dibicarakan di bagian berikut.

Potensial aksi di otot polos viseral terjadi dalam dua bentuk: (1) lonjakan potensial (*spike potential*) dan (2) potensial aksi dengan *plateau* (pendataran).

**Spike Potential** Potensial aksi dengan bentuk spike yang khas, seperti yang tampak pada otot rangka, timbul pada sebagian besar tipe otot polos unit-tunggal. Lamanya tipe potensial aksi ini 10 sampai 50 milidetik, seperti yang digambarkan pada Gambar 8-5A. Potensial aksi semacam ini dapat ditimbulkan melalui banyak cara, misalnya, melalui -




**Gambar 8-5** *A*, Potensial aksi otot polosyang khas (*spike potential)* yang ditimbulkan oleh rangsangan eksternal. 8, serangkaian spike *potential* yang ditimbulkan oleh gelombang listrik berirama lambat yang terjadi secara spontan di otot polos dinding usus. C, Potensial aksi dengan plateau yang direkam dari suatu serabut otot polos uterus.

rangsang listrik, melalui kerja hormon terhadap otot polos, melalui kerja substansi transmiter dari serat saraf, melalui peregangan, atau sebagai hasil dari pembentukan spontan dalam serabut otot itu sendiri, seperti yang dibicarakan kemudian.

**Potensial Aksi dengan Plateau.** Gambar 8-5C memperlihatan suatu potensial aksi otot polos dengan *plateau*. Permulaan potensial aksi ini mirip dengan timbulnya *spike potential* yang khas. Namun, berbeda dengan repolarisasi cepat pada membran serat saraf, repolarisasi ini akan diperlambat selama beberapa ratus sampai 1.000 milidetik (1 detik). Makna dari *plateau* ialah bahwa ini dapat menunjukkan perpanjangan kontraksi yang terjadi pada beberapa tipe otot polos, seperti ureter, uterus pada keadaan tertentu, dan tipe tertentu otot polos pembuluh darah. (Ini juga merupakan jenis potensial aksi yang terlihat pada serabut otot jantung yang memiliki masa kontraksi yang lama, seperti yang dibicarakan di Bab 9 dan 10.)

**Kanal Kalsium Penting dalam Mencetuskan Potensial Aksi Otot Polos.** Membran sel otot polos mempunyai jauh lebih banyak kanal kalsium berpintu listrik daripada otot rangka, namun kanal natrium berpintu listrik lebih sedikit. Oleh sebab itu, pada sebagian besar otot polos, peran natrium dalam mencetuskan potensial aksi lebih sedikit. Justru aliran ion kalsium ke bagian dalam serabut itulah yang terutama bertanggung jawab atas terjadinya potensial aksi. Keadaan ini mirip dengan terjadinya proses regenerasi sendiri seperti yang terjadi di kanal natrium dalam serabut saraf dan serabut otot rangka. Namun demikian, pembukaan kanal kalsium beberapa kali lebih lambat daripada kanal natrium, dan terus dalam keadaan terbuka lebih lama. Pembukaan ini berperan cukup besar untuk menyebabkan potensial aksi dengan *plateau* yang lama pada beberapa serabut otot polos.

Gambaran penting lain masuknya ion kalsium ke dalam sel selama berlangsungnya potensial aksi adalah bahwa ion kalsium akan bekerja secara langsung pada mekanisme kontraksi otot polos untuk menyebabkan kontraksi. Jadi, kalsium melakukan dua tugas sekaligus.

**Potensial Gelembang Lambat di Otot Polos Unit-Tunggal dapat Menyebabkan Pencetusan Potensial Aksi secara Spontan.** Beberapa otot polos dapat tereksitasi sendiri. Artinya, potensial aksi dapat timbul dengan sendirinya di dalam otot polos tanpa rangsangan dari luar. Keadaan ini sering kali dihubungkan dengan adanya *irama gelombang lambat* dasar dan potensial membran. Gelombang lambat yang khas ini pada otot polos viseral usus digambarkan pada Gambar 8-5B. Gelombang lambat itu sendiri bukanlah potensial aksi. Artinya, bukan proses regenerasi sendiri yang menyebar secara progresif di seluruh membran serabut otot. Justru hal tersebut merupakan sifat lokal dari serabut otot polos yang membentuk massa otot.

Penyebab terjadinya irama gelombang lambat belum diketahui. Ada anggapan bahwa gelombang lambat disebabkan oleh meningkatnya dan berkurangnya pemompaan ion positif (mungkin ion natrium) ke luar melalui membran serabut otot; yaitu, potensial membran menjadi lebih negatif bila natrium dipompa dengan cepat, dan menjadi kurang negatif bila pompa natrium kurang aktif. Anggapan lainnya adalah bahwa konduktansi kanal ion meningkat dan menurun secara berirama.

Makna penting dari gelombang lambat adalah bahwa, ketika gelombang tersebut menjadi cukup kuat, gelombang ini dapat mencetuskan potensial aksi. Gelombang lambat itu sendiri tidak dapat menimbulkan kontraksi otot. Tetapi, bila puncak-potensial gelombang lambat yang negatif di dalam membran sel meningkat ke arah positif dari —60 menjadi sekitar —35 milivolt (ambang batas yang mendekati nilai untuk mencetuskan potensial aksi pada sebagian besar otot polos viseral), suatu potensial aksi akan timbul dan menyebar ke seluruh massa otot, dan terjadilah kontraksi. Gambar 8-5*B* menunjukkan pengaruh ini, yang memperlihatkan bahwa pada setiap puncak gelombang lambat, terjadi satu atau lebih potensial aksi. Urutan potensial aksi yang berulang ini menimbulkan kontraksi massa otot polos yang berirama. Oleh karena itu, gelombang lambat disebut *gelombang pemicu* (*pacemaker waves*). Di Bab 62, kita akan mengetahui bahwa jenis aktivitas *pacema*ker ini mengatur kontraksi usus yang berirama.

**Perangsangan Otot Polos Viseral oleh Peregangan.** Bila otot polos viseral (unit-tunggal) diregang secukupnya, biasanya akan timbul potensial aksi secara spontan. Potensial aksi ini adalah hasil dari penggabungan (1) potensial gelombang lambat normal dan (2) penurunan dan kenegatifan potensial membran secara keseluruhan yang disebabkan oleh peregangan itu sendiri. Respons terhadap peregangan ini memungkinkan dinding usus, bila teregang secara hebat, untuk berkontraksi secara otomatis dan berirama. Contohnya, bila usus terisi secara berlebihan oleh isi usus, kontraksi setempat yang otomatis sering kali menimbulkan suatu gelombang peristaltik yang mendorong isi usus menjauhi bagian usus yang sangat teregang tersebut, biasanya ke arah anus.

### Depolarisasi Otot Polos *Multi-Unit* Tanpa Potensial Aksi

Pada keadaan normal, serabut otot polos dan otot polos *multi-unit* (seperti otot di iris mata atau otot piloerektor di setiap rambut) akan berkontraksi terutama sebagai respons terhadap rangsang saraf. Pada beberapa otot polos *multi-uni*t, ujung saraf akan mengeluarkan asetilkolin, dan pada tipe yang lain, mengeluarkan norepinefrin. Pada kedua contoh tersebut, substansi transmiter ini menimbulkan depolarisasi pada membran otot polos, dan hal ini kemudian akan mencetuskan kontraksi. Potensial aksi biasanya tidak timbul; alasannya adalah karena serabut terlalu kecil untuk mencetuskan suatu potensial aksi. (Bila potensial aksi dicetuskan dalam *otot polos viseral unit-tunggal*, sebanyak 30 sampai 40 serabut otot polos harus berdepolarisasi secara simultan guna menimbulkan potensial aksi yang menyebar sendiri). Akan tetapi, pada sel otot polos kecil, bahkan tanpa adanya potensial aksi, depolarisasi lokal (disebut *potensial taut*) ditimbulkan oleh substansi transmiter saraf itu sendiri yang kemudian menyebar "secara elektrotonik" ke seluruh serabut, dan hanya hal inilah yang diperlukan untuk menimbulkan kontraksi otot.

### Pengaruh Faktor Jaringan dan Hormon Setempat untuk Menimbulkan Kontraksi Otot Polos Tanpa Potensial Aksi

Mungkin separuh dari kontraksi otot polos dicetuskan oleh faktor perangsang yang bekerja langsung pada perangkat kontraksi otot polos dan tanpa potensial aksi. Kedua tipe faktor perangsang yang bersifat nonsaraf dan nonpotensial aksi yang sering terlibat adalah: (1) faktor kimiawi jaringan setempat, dan (2) bermacam-macam hormon.

**Kontraksi Otot Polos sebagai Respons terhadap Faktor Kimiawi Jaringan Setempat.** Di Bab 17, kita membahas pengaturan kontraksi arteriol, meta-arteriol, dan sfingter prekapiler. Makin kecil pembuluh darah ini, makin sedikit suplai sarafnya atau justru tidak ada sama sekali. Namun, otot polos bersifat sangat kontraktil, yang berespons cepat terhadap perubahan keadaan kimiawi setempat dalam cairan interstisial sekitarnya.

Pada keadaan istirahat normal, banyak pembuluh darah kecil ini tetap berkontraksi. Namun ketika aliran darah tambahan ke jaringan diperlukan, beberapa faktor dapat merelaksasikan dinding pembuluh darah, sehingga membuat jumlah aliran bertambah. Dengan cara ini, sistem pengatur umpan balik setempat yang sangat kuat akan mengatur aliran darah yang menuju ke daerah jaringan setempat. Beberapa faktor pengendali yang khas adalah sebagai berikut.

1. Kurangnya oksigen di jaringan setempat menyebabkan relaksasi otot polos dan, karena itu, menimbulkan vasodilatasi.
2. Kelebihan karbon dioksida menimbullkan vasodilitasi.
3. Peningkatan konsentrasi ion hidrogen menimbulkan vasodilitasi.

Adenosin, asam laktat, peningkatan ion kalium, berkurangnya konsentrasi ion kalsium, dan peningkatan suhu tubuh, semua hal tersebut dapat menimbulkan vasodilatasi setempat.

**Pengaruh Hormon terhadap Kontraksi Otot Polos.** Banyak hormon yang besirkulasi dalam tubuh memengaruhi kontraksi otot polos hingga derajat tertentu, dan beberapa di antaranya mempunyai pengaruh yang sangat besar. Di antara hormon dalam darah yang penting tersebut adalah *norepinefrin*, *epinefrin*, *asetilkolin, angiotensin, endotelin*, *vasopresin, oksitosin, serotonin*, dan *histamin.*

Suatu hormon dapat menimbulkan kontraksi suatu otot polos bila membran sel otot mengandung *reseptor perangsang berpintu* hormon untuk hormon tertentu. Sebaliknya, hormon akan menimbulkan penghambatan jika membran mengandung *reseptor penghambat* untuk hormon tersebut ketimbang mengandung reseptor perangsang.

### Mekanisme Perangsangan atau Penghambatan Otot Polos oleh Hormon atau Faktor Jaringan Setempat

Beberapa reseptor hormon pada membran otot polos membuka kanal ion kalsium dan natrium serta menimbulkan depolarisasi membran, sama seperti sesudah terjadi perangsangan saraf. Kadang timbul potensial aksi, atau justru mungkin memperkuat potensial aksi yang telah terjadi. Pada kasus lain, terjadi depolarisasi tanpa disertai dengan potensial aksi, dan depolarisasi ini membuat ion kalsium masuk ke dalam sel sehingga terjadilah kontraksi.

Penghambatan, secara kontras, justru terjadi ketika hormon (atau faktor jaringan lain) *menutup kanal ion natrium dan* kalsium untuk mencegah masuknya ion-ion positif ini; penghambatan juga terjadi jika *kanal kalium yang normalnya tertutup justru terbuka,* sehingga membuat ion kalium positif berdifusi ke luar sel. Kedua kejadian ini meningkatkan derajat kenegatifan di dalam sel otot, suatu keadaan yang disebut *hiperpolarisasi,* yang secara kuat akan menghambat kontraksi otot.

Kadang kontraksi atau penghambatan otot polos dicetuskan oleh hormon tanpa secara langsung menyebabkan perubahan pada potensial membran. Pada keadaan ini, hormon dapat mengaktifkan suatu reseptor membran yang tidak membuka kanal ion mana pun namun justru menyebabkan perubahan internal pada serabut otot, seperti pelepasan ion kalsium dan retikulum sarkoplasma intrasel; ion kalsium kemudian menginduksi terjadinya kontraksi. Untuk menghambat terjadinya kontraksi, mekanisme reseptor lain telah diketahui dapat mengaktifkan enzim *adenilat siklase* atau *guanilat siklase* di membran sel; bagian dari reseptor yang menembus ke bagian dalam sel dirangkai ke enzim-enzim ini, menyebabkan terbentuknya *adenosin monofosfat siklik (cAMP)* atau *guanosin monofosfat siklik (cGMP),* yang juga disebut sebagai *caraka kedua (second messenger)*. cAMP atau cGMP memberikan banyak pengaruh, satu di antaranya adalah untuk mengubah derajat fosforilasi beberapa enzim yang secara tidak langsung menghambat kontraksi. Pompa yang memindahkan ion kalsium dari sarkoplasma ke dalam retikulum sarkoplasma diaktifkan, demikian juga pompa membran sel yang memindahkan ion kalsium keluar dari sel itu sendiri; pengaruh ini mengurangi konsentrasi ion kalsium di dalam sarkoplasma, sehingga menghambat kontraksi.

Otot polos mempunyai beragam cara dalam mencetuskan kontraksi atau relaksasi sebagai respons terhadap hormon, neurotransmiter, dan substansi lain yang berbeda. Pada beberapa keadaan, substansi yang sama dapat menyebabkan relaksasi atau kontraksi otot polos di berbagai lokasi. Contohnya, norepinefrin menghambat kontraksi otot polos pada usus halus namun merangsang kontraksi otot polos pada pembuluh darah.

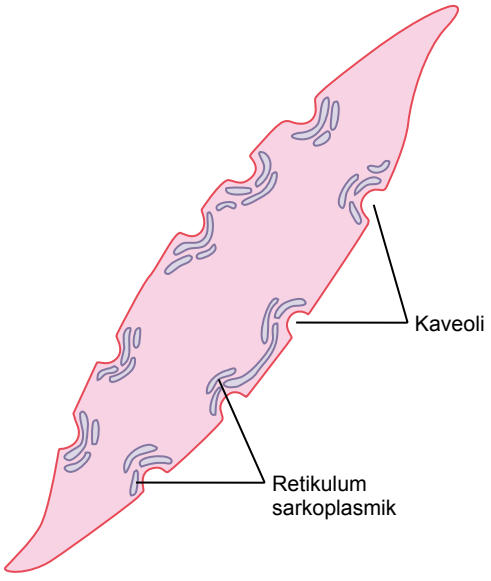
### Sumber Ion Kalsium yang Menyebabkan Kontraksi melalui Membran Sel dan dari Retikulum Sarkoplasma

Walaupun proses kontraksi pada otot polos, seperti pada otot rangka, diaktifkan oleh ion kalsium, sumber ion kalsiumnya berbeda. Perbedaan utamanya adalah retikulum sarkoplasma, yang menyediakan seluruh ion kalsium untuk kontraksi otot rangka, hanya sedikit berkembang pada sebagian besar otot polos. Malahan, hampir semua ion kalsium yang menyebabkan kontraksi memasuki sel otot dan cairan ekstraselular pada saat timbulnya potensial aksi atau rangsangan lain. Jadi, konsentrasi ion kalsium dalam cairan ekstraselular lebih tinggi dari $10^{-3}$ molar bila dibandingkan dengan nilai $10^{-7}$ molar di dalam sel otot polos; hal ini menyebabkan difusi secara cepat ion kalsium yang berasal dari cairan ekstraselular ke dalam sel ketika kanal kalsium terbuka. Waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya difusi ini rata-rata sekitar 200 hingga 300 milidetik dan disebut

*periode laten* sebelum kontraksi mulai terjadi; periode laten ini untuk otot polos sekitar 50 kali lebih besar daripada untuk kontraksi otot rangka.

**Peran Retikulum Sarkoplasma.** Gambar 8-6 memperlihatkan tubulus sarkoplasma yang sedikit berkembang, yang terletak dekat membran sel pada beberapa sel otot polos yang lebih besar. Invaginasi kecil pada membran sel, yang disebut *kaveoli*, berbatasan dengan permukaan tubulus ini. Kaveoli diduga merupakan bentuk rudimenter yang analog dengan sistem tubulus transversa otot rangka. Bila potensial aksi dijalarkan ke dalam kaveoli, potensial aksi ini dipercaya akan merangsang pelepasan ion kalsium dari tubulus sarkoplasma yang berbatasan, dan cara yang dilakukan adalah sama seperti potensial aksi dalam tubulus transversa otot rangka yang menyebabkan pelepasan ion kalsium dan tubulus sarkoplasma longitudinal otot rangka. Pada umumnya, semakin luas retikulum sarkoplasma dalam serabut otot polos, semakin cepat otot ini berkontraksi.

**Kontraksi Otot Polos Bergantung pada Konsentrasi Ion Kalsium Ekstraselular**. Walaupun mengubah konsentrasi ion kalsium cairan ekstraselular dari nilai normalnya hanya memiliki sedikit efek terhadap kekuatan kontraksi otot rangka, hal ini tidak berlaku untuk sebagian besar otot polos. Bila konsentrasi ion kalsium cairan ekstraselular turun hingga sekitar 1/3 ke 1/10 dari nilai normal, kontraksi otot polos biasanya tidak terjadi. Oleh karena itu, kekuatan kontraksi otot polos biasanya sangat bergantung pada konsentrasi ion kalsium cairan ekstraselular.




**Gambar 8-6** Tubulus sarkoplasma dalam serabut otot polos besar yang memperlihatkan hubungannya dengan invaginasi di membran sel yang disebut *kaveoli.*

**Pompa Kalsium Dibutuhkan untuk Menimbulkan Relaksasi pada Otot Polos.** Untuk menimbulkan relaksasi pada otot polos yang telah berkontraksi, ion kalsium perlu dikeluarkan dari cairan intraselular. Pemindahan ini dilakukan oleh *pompa kalsium* yang memompa ion kalsium ke luar dari serabut otot polos kembali ke dalam cairan ekstraselular, atau jika ada, ke dalam retikulum sarkoplasma. Pompa ini bekerja lambat bila dibandingkan dengan pompa retikulum sarkoplasma pada otot rangka yang bekerja cepat. Oleh karena itu, kontraksi otot polos tunggal sering kali berlangsung dalam hitungan detik dibandingkan dengan waktu kontraksi pada otot rangka yang berlangsung perseratusan sampai persepuluhan detik.

## Daftar Pustaka

Also see references for Chapters 5 and 6.

Andersson KE, Arner A: Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence, *Physiol Rev* 84:935, 2004.

Berridge MJ: Smooth muscle cell calcium activation mechanisms, *J Physiol* 586:5047, 2008.

Blaustein MP, Lederer WJ: Sodium/calcium exchange: its physiological implications, *Physiol Rev* 79:763, 1999.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response, *Physiol Rev* 79:387, 1999.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NLA: New trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.

Harnett KM, Biancani P: Calcium-dependent and calcium-independent contractions in smooth muscles, *Am J Med* 115(Suppl 3A):24S, 2003.

Hilgers RH, Webb RC: Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: focus on Rho, *Exp Biol Med (Maywood)* 230:829, 2005.

House SJ, Potier M, Bisaillon J, Singer HA, Trebak M: The non-excitable smooth muscle: calcium signaling and phenotypic switching during vascular disease, *Pflugers Arch* 456:769, 2008.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.

Kuriyama H, Kitamura K, Itoh T, Inoue R: Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels, *Physiol Rev* 78:811, 1998.

Morgan KG, Gangopadhyay SS: Cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins, *J Appl Physiol* 91:953, 2001.

Somlyo AP, Somlyo AV: $Ca^{2+}$ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase, *Physiol Rev* 83:1325, 2003.

Stephens NL: Airway smooth muscle, *Lung* 179:333, 2001.

Touyz RM: Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: implications in hypertension, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:H1103, 2008.

Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA: Energetics of crossbridge phosphoryla-tion and contraction in vascular smooth muscle, *Hypertension* 23:1106, 1994.

Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK: Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle, *Circ Res* 98:868, 2006.

Webb RC: Smooth muscle contraction and relaxation, *Adv Physiol Educ* 27:201, 2003.

UNIT III

# Jantung


| | |
|---|---|
| 9. | Otot Jantung; Jantung sebagai Pompa dan Fungsi Katup-Katup Jantung |
| 10. | Eksitasi Ritmis pada Jantung |
| 11. | Elektrokardiogram Normal |
| 12. | Penafsiran Elektrokardiografi Kelainan Otot Jantung dan Kelainan Aliran Darah Koroner: Suatu Analisis Vektor |
| 13. | Aritmia Jantung dan Penafsiran Elektrokardiogram |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Otot Jantung; Jantung sebagai Pompa dan Fungsi Katup-katup Jantung



Pada bab ini kita akan bicarakan jantung dan sistem sirkulasi. Jantung, seperti terlihat pada Gambar 9-1, terdiri atas dua pompa yang terpisah, *yaitu jantung kanan* yang memompakan darah ke paru, dan *jantung kiri* yang memompakan darah ke organ-organ perifer. Selanjutnya, setiap bagian jantung yang terpisah merupakan dua ruang pompa yang dapat berdenyut, yaitu terdiri atas *satu atrium* dan *satu ventrikel.* Setiap atrium adalah suatu pompa pendahulu yang lemah bagi ventrikel, yang membantu mengalirkan darah masuk ke dalam ventrikel. Ventrikel lalu menyediakan tenaga pemompa utama yang mendorong darah (1) ke sirkulasi paru melalui ventrikel kanan atau (2) ke sirkulasi perifer melalui ventrikel kiri.

Suatu mekanisme khusus pada jantung, yang menyebabkan rangkaian kontraksi terus-menerus yang disebut *irama jantung,* menjalarkan potensial aksi ke seluruh otot jantung sehingga menimbulkan denyut jantung berirama. Sistem yang mengatur irama ini dijelaskan pada bab 10. Pada bab ini dijelaskan bagaimana jantung bekerja sebagai pompa, diawali dengan gambaran khusus otot jantung sendiri.

## Fisiologi Otot Jantung

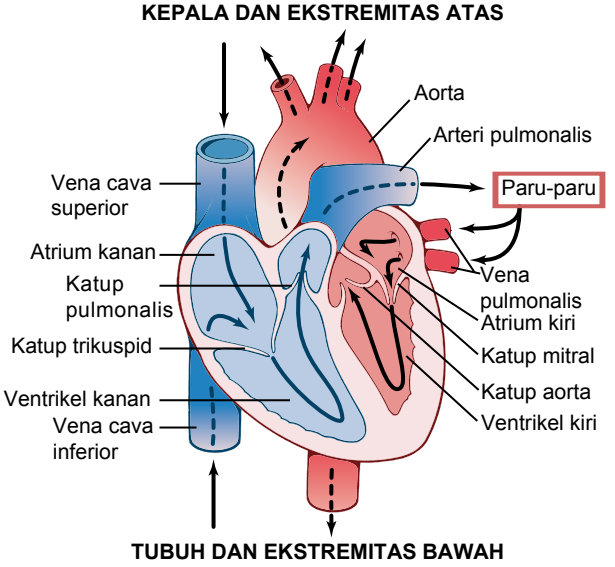
Jantung terdiri atas tiga tipe otot jantung utama yakni: *otot atrium, otot ventrikel,* serta serat *otot eksitatorik* dan *penghantar* khusus. Tipe otot atrium dan ventrikel berkontraksi dengan cara yang sama seperti otot rangka, hanya saja durasi kontraksi otot-otot tersebut lebih lama. Namun, serat eksitatorik dan penghantar khusus berkontraksi dengan lemah sebab serat-serat ini hanya mengandung sedikit fibril kontraktil; serat ini malah memperlihatkan lepasan muatan listrik *berirama* otomatis dalam bentuk potensial aksi, maupun penghantaran potensial aksi melalui jantung, sehingga menjadi suatu sistem eksitatorik yang mengatur denyut jantung berirama.

### Anatomi Fisiologis Otot Jantung

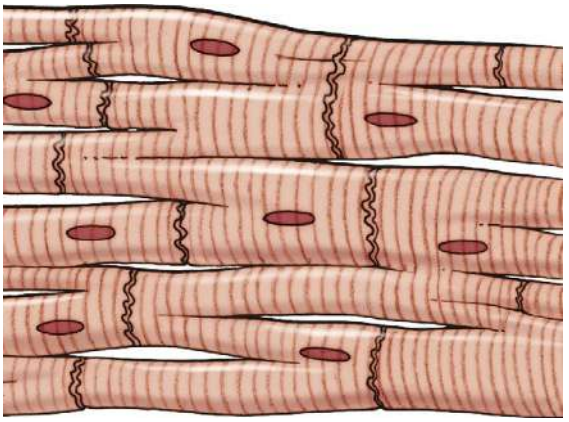
Gambar 9-2 memperlihatkan histologi otot jantung, menunjukkan serat-serat otot jantung yang tersusun seperti kisi-kisi, dengan serat-serat yang memisah, bergabung kembali kemudian menyebar kembali. Dari gambar ini seseorang dapat segera melihat bahwa otot jantung itu *berlurik-lurik* dengan pola yang sama dengan pola pada otot rangka. Selanjutnya, otot jantung mempunyai miofibril-miofibril khas yang mengandung *filamen aktin* dan *miosin*, yang hampir identik dengan filamen yang dijumpai di dalam otot rangka; selama kontraksi filamen-filamen ini terletak berdampingan dan saling bergeser satu terhadap lainnya seperti yang terjadi pada otot rangka (lihat Bab 6). Namun di lain hal, otot jantung cukup berbeda dari otot rangka, seperti yang akan kita lihat selanjutnya.

**Otot Jantung sebagai Suatu Sinsitium.** Dalam Gambar 9-2, tampak daerah-daerah gelap yang menyilang serat-serat otot jantung yang disebut sebagai diskus interkalatus; namun *diskus interkalatus* sebenarnya merupakan membran sel yang memisahkan masing-masing sel otot jantung satu sama lainnya. Jadi, serat-serat otot jantung terdiri atas banyak sel otot jantung yang saling berhubungan dalam suatu rangkaian secara seri dan paralel satu dengan lainnya.

Pada setiap diskus interkalatus, membran selnya saling berfusi satu dengan yang lain dengan cara yang sedemikian sehingga membran sel membentuk taut "komunikasi" *(taut imbas = gap junction)* yang permeabel, yang memungkinkan difusi ion-ion yang cepat. Oleh karena itu, dipandang dari segi fungsinya, ion-ion itu dengan mudah bergerak dalam cairan intraselular sepanjang sumbu longitudinal serat otot jantung se-




**Gambar 9-1** Struktur jantung dan arah aliran darah yang melewati ruang-ruang dan katup jantung.



**Ganbar 9-2** "Sinsitium" merupakan sifat saling berhubungan dari serat otot jantung.

sehingga potensial aksi dapat berjalan dengan mudah dari satu sel otot jantung ke sel otot jantung yang lain, melewati diskus interkalatus. Jadi, otot jantung merupakan suatu *sinsitium* dari banyak sel-sel otot jantung di mana tiap sel otot jantung itu berhubungan dengan sangat erat sehingga bila salah satu sel otot ini terangsang, potensial aksi akan menyebar ke seluruh jantung, dari satu sel ke sel yang lain melalui kisi-kisi yang saling berhubungan tadi.

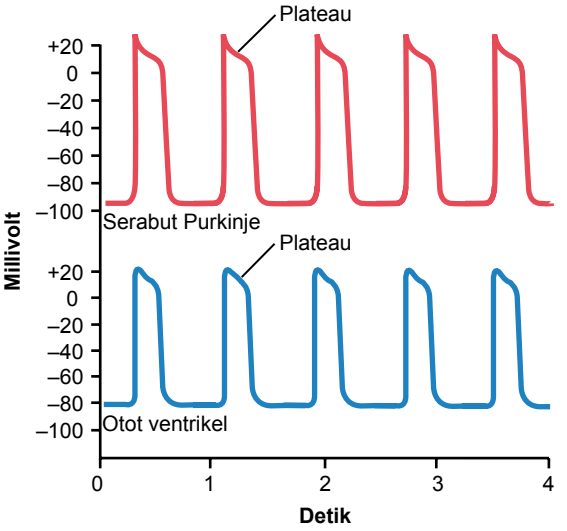
Jantung sebenarnya terdiri atas dua sinsitium; *sinsitium atrium* yang menyusun dinding kedua atrium, dan *sinsitium ventrikel* yang membentuk dinding kedua ventrikel. Atrium dan ventrikel dipisahkan oleh jaringan fibrosa yang mengelilingi lubang katup atrioventrikular (A—V) di antara atrium dan ventrikel. Biasanya, potensial aksi tidak dihantarkan dari sinsitium atrium menuju ke sinsitium ventrikel secara langsung melalui jaringan fibrosa ini. Melainkan, impuls hanya dihantarkan melalui sistem hantaran khusus yang disebut *berkas* A—V, yaitu sebuah berkas serat hantaran dengan diameter beberapa milimeter, yang akan dibicarakan lebih detail lagi dalam Bab 10.

Pembagian otot jantung menjadi dua sinsitium fungsional ini memungkinkan atrium berkontraksi sesaat sebelum kontraksi ventrikel, yang penting bagi efektivitas pompa jantung.

## Potensial Aksi pada Otot Jantung

*Potensial aksi* yang direkam pada sebuah serat otot ventrikel, diperlihatkan pada Gambar 9-3, rata-rata besarnya 105 milivolt, yang berarti bahwa di antara denyut jantung, potensial intrasel tersebut meningkat dari suatu nilai yang sangat negatif, sekitar —85 milivolt, menjadi sedikit positif, kira-kira +20 milivolt, sepanjang denyut jantung. Setelah terjadi gelombang paku (spike) yang pertama, membran tetap dalam keadaan depolarisasi selama kira-kira 0,2 detik, memperlihatkan suatu *plateau* (*garis datar*) seperti yang ditunjukkan dalam gambar, yang dikuti dengan repolarisasi tiba-tiba pada bagian akhir dari plateau tersebut. Adanya *plateau* pada potensial aksi ini menyebabkan kontraksi ventrikel berlangsung sampai 15 kali lebih lama daripada kontraksi otot rangka.

**Apa yang Menyebabkan Terjadinya Potensial Aksi yang Lama dan *Plateau*?** Pada titik ini, kita mengajukan pertanyaan: Mengapa potensial aksi otot jantung berlangsung begitu lama dan mengapa potensial aksi ini mempunyai *plateau*, sedangkan




**Gambar 9-3** Potensial aksi ritmis (dalam milivolt) dari suatu serabut Purkinje dan dari suatu serat otot ventrikel yang direkam dengan bantuan mikroelektroda

pada otot rangka tidak demikian? Jawaban biofisika dasar dari pertanyaan tersebut dijelaskan dalam Bab 5, tetapi hal ini juga patut dikemukakan di sini.

Paling sedikit ada dua perbedaan utama antara sifat membran otot jantung dengan membran otot rangka dalam hal potensial aksi yang berlangsung lebih lama dan adanya *plateau* pada otot jantung. Pertama, *potensial aksi pada otot rangka* hampir seluruhnya ditimbulkan oleh adanya pembukaan yang tiba-tiba dari *kanal cepat natrium* yang menyebabkan ion natrium dari cairan ekstraselular dalam jumlah besar masuk ke dalam serat otot rangka. Kanal ini disebut sebagai kanal "cepat" karena kanal ini tetap terbuka hanya selama seperberaparibu detik dan kemudian menutup dengan tiba-tiba. Pada akhir proses penutupan ini, terjadi repolarisasi, dan potensial aksi berakhir dalam waktu seperberaparibu detik berikutnya.

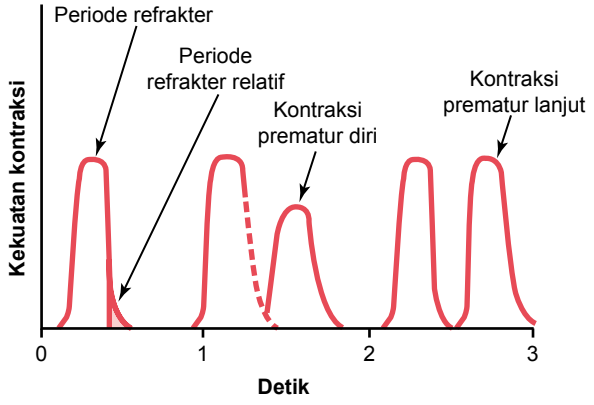
Pada *otot jantung potensial aksi* ditimbulkan oleh permukaan dua macam kanal, yaitu: (1) *kanal cepat natrium* yang sama dengan yang terdapat pada otot rangka, dan (2) kelompok *kanal lambat kalsium* lain yang sangat berbeda, yang juga disebut sebagai *kanal kalsium-natrium*. Kumpulan kanal yang kedua ini berbeda dengan kanal cepat natrium karena lebih lambat membuka dan, yang lebih penting, kanal ini tetap terbuka selama seperberapapuluh detik. Selama waktu ini, sejumlah besar ion kalsium dan ion natrium mengalir melalui kanal-kanal ini masuk ke dalam serat otot jantung, dan hal ini akan mempertahankan periode depolarisasi dalam waktu yang lebih panjang, *menyebabkan plateau* potensial aksi. Lebih lanjut, ion kalsium yang masuk selama fase *plateau* ini membangkitkan proses kontraksi otot, sementara ion kalsium yang menyebabkan kontraksi otot rangka berasal dari retikulum sarkoplasmik intrasel.

Perbedaan fungsional utama yang kedua antara otot jantung dan otot rangka yang membantu menerangkan pemanjangan potensial aksi dan adanya *plateau* ialah: Segera sesudah potensial aksi timbul, permeabilitas membran otot jantung terhadap ion kalium *menurun* kira-kira 5 kali lipat, yang merupakan suatu efek yang tidak terjadi pada otot rangka. Penurunan permeabilitas terhadap kalium ini mungkin disebabkan oleh terlalu ba-

nyaknya pemasukan kalsium melalui kanal kalsium. Apapun penyebabnya, penurunan permeabilitas terhadap kalium akan sangat menurunkan pengeluaran ion kalium yang bermuatan positif selama terjadinya *plateau* potensial aksi dan oleh karena itu mencegah kembalinya voltase potensial aksi yang dini ke tingkat istirahat. Bila kanal lambat kalsium-natrium tertutup pada akhir dari 0,2 sampai 0,3 detik dan pemasukan ion kalsium dan natrium berhenti, permeabilitas membran untuk ion kalium juga akan meningkat dengan sangat cepat; dan hilangnya ion kalium yang cepat dari serat segera akan mengembalikan potensial membran ke keadaan istirahat, dan mengakhiri potensial aksi.

**Kecepatan Konduksi Sinyal di Dalam Otot Jantung.** Kecepatan konduksi sinyal potensial aksi eksitatorik sepanjang *serat otot atrium* dan *ventrikel* kira-kira sebesar 0,3 sampai 0,5 meter/detik, atau sekitar 1/250 kecepatan konduksi di dalam serat saraf yang sangat besar dan kira-kira 1/10 kecepatan konduksi di dalam serat otot rangka. Kecepatan konduksi di dalam sistem konduksi jantung khusus *pada serabut Purkinje* adalah sebesar 4 meter/detik pada sebagian besar sistem tersebut, yang memungkinkan konduksi sinyal eksitatorik yang relatif cepat ke beberapa bagian jantung, seperti yang akan diterangkan dalam Bab 10.

**Periode Refrakter Otot Jantung.** Otot jantung, seperti halnya semua jaringan peka rangsang, ternyata bersifat refrakter bila dirangsang kembali selama periode potensial aksi berlangsung. Oleh karena itu, periode refrakter jantung adalah selang waktu, seperti yang tampak pada sisi kiri Gambar 9-4, saat impuls jantung normal tidak dapat mengeksitasi kembali suatu daerah otot jantung yang memang sudah tereksitasi terlebih dahulu. Periode refrakter ventrikel yang normal adalah 0,25 sampai 0,30 detik, yang kira-kira sesuai dengan lamanya pemanjangan *plateau* potensial aksi. Di samping itu, ada *periode refrakter relatif* yang waktunya kira-kira 0,05 detik, saat otot tersebut lebih sulit tereksitasi dibandingkan ketika dalam keadaan normal, tetapi walaupun demikian masih dapat tereksitasi oleh sinyal eksitatorik yang sangat kuat, seperti yang diperlihatkan sebagai kontraksi "prematur" dini pada contoh kedua dalam Gambar 9-4. Periode refrakter otot atrium jauh lebih singkat daripada periode refrakter otot ventrikel (kira-kira 0,15 detik untuk atrium dibandingkan dengan ventrikel, yaitu 0,25 sampai 0,30 detik).




**Gambar 9-4** Kekuatan kontraksi otot jantung, terlihat juga lamanya periode refrakter dan periode refrakter relatif, serta pengaruh kontraksi prematur. Perhatikan bahwa kontraksi prematur tidak menyebabkan timbuinya sumasi gelombang, seperti yang terjadi di dalam otot rangka.

## Rangkaian *(Coupling)* Eksitasi-Kontraksi—Fungsi Ion Kalsium dan Tubulus Transversus

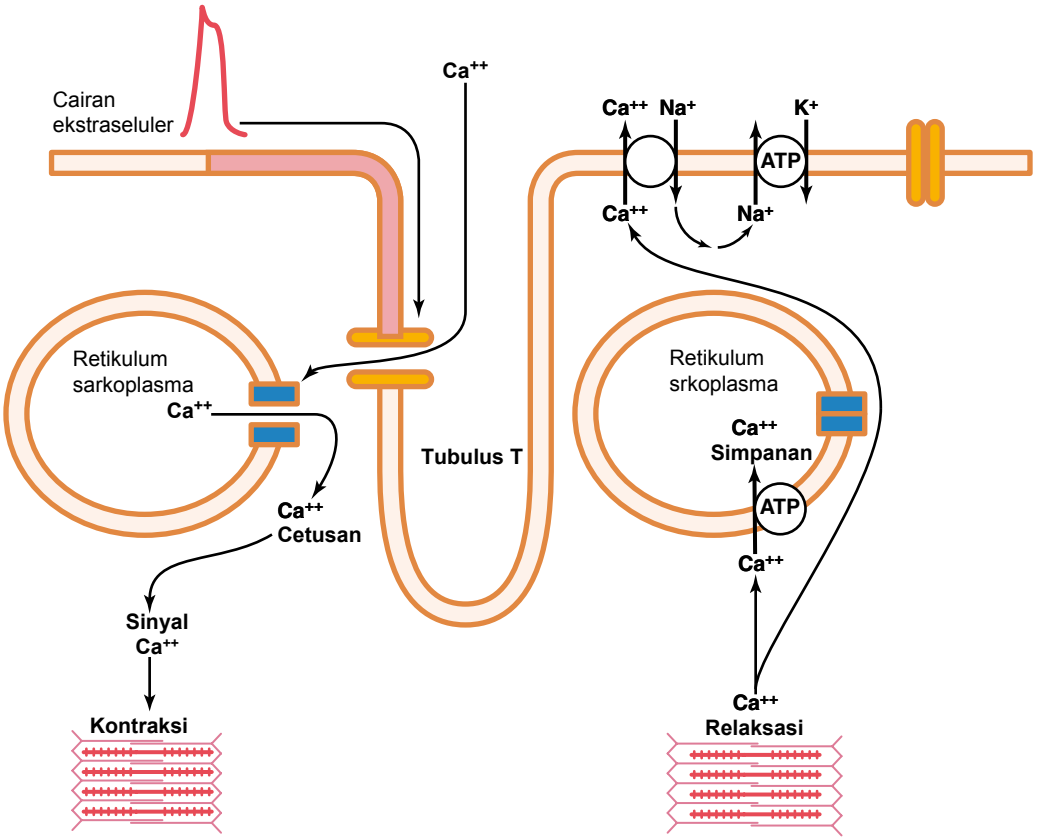
Istilah "rangkaian eksitasi-kontraksi" merujuk pada mekanisme saat potensial aksi menyebabkan miofibril otot berkontraksi. Hal ini telah dibicarakan dalam Bab 7 mengenai otot rangka. Sekali lagi, ditegaskan bahwa ada perbedaan dalam mekanisme ini pada otot jantung, yang berdampak penting pada sifat-sifat kontraksi otot jantung.

Seperti halnya pada otot rangka, bila potensial aksi menjalar sepanjang membran otot jantung, potensial aksi akan menyebar ke bagian dalam serat otot jantung sepanjang membran tubulus transversus (T). Potensial aksi tubulus T selanjutnya bekerja pada membran *tubulus sarkoplasmik longitudi-nal* yang menyebabkan pelepasan ion-ion kalsium ke dalam sarkoplasma otot dari retikulum sarkoplasmik. Dalam seper-berapa ribu detik berikutnya, ion kalsium ini akan berdifusi ke dalam miofibril dan mengatalisasi reaksi kimawi yang mempermudah pergeseran (sliding) filamen aktin dan miosin satu sama lain, hal ini akan menimbulkan kontraksi otot.

Sampai sejauh ini, mekanisme rangkaian eksitasi-kontraksi ini sama dengan mekanisme yang terjadi dalam otot rangka, namun ada efek kedua yang cukup berbeda. Di samping ion kalsium yang dilepaskan ke dalam sarkoplasma dari sisterna retikulum sarkoplasmik, ion kalsium juga berdifusi ke dalam sarkoplasma dari tubulus T sendiri, yaitu saat berlangsungnya potensial aksi, yang membuka kanal kalsium berpintu listrik pada membran tubulus T (Gambar 9-5). Kalsium yang masuk ke dalam sel selanjutnya mengaktivasi *kanal pelepas kalsium,* disebut juga *ryanodine receptor channels,* pada membran retikulum sarkoplasmik, memicu pelepasan kalsium ke dalam sarkoplasma. Selanjutnya kalsium di dalam sarkoplasma berinteraksi dengan troponin untuk mengawali pembentukan jembatan silang dan kontraksi melalui mekanisme dasar yang sama seperti yang didiskusikan untuk otot rangka pada Bab 6.

Tanpa kalsium dari tubulus T ini, kekuatan kontraksi otot jantung ini akan sangat menurun, karena retikulum sarkoplasmik otot jantung kurang begitu berkembang dibandingkan retikulum sarkoplasmik otot rangka dan tidak menyimpan kalsium yang cukup untuk menimbulkan kontraksi penuh. Namun tubulus T pada otot jantung mempunyai diameter 5 kali lebih besar daripada tubulus T pada otot rangka, yang berarti volumenya 25 kali lebih besar. Selain itu, di dalam tubulus T ditemukan sejumlah besar mukopolisakarida yang bermuatan elektronegatif dan mengikat cadangan ion kalsium yang sangat banyak, menjaga agar ion kalsium selalu tersedia untuk berdifusi ke bagian dalam serat otot jantung sewaktu terjadi potensial aksi pada tubulus T.

Kekuatan kontraksi otot jantung sangat bergantung pada konsentrasi ion kalsium cairan ekstraselular. Kenyataannya, jantung yang ditempatkan dalam larutan bebas kalsium, akan segera berhenti berdenyut. Penyebabnya ialah bahwa celah-celah pada tubulus T langsung menembus membran sel otot jantung ke ruang ekstrasel yang mengelilingi sel sehingga cairan ekstraselular yang sama, yang terdapat di dalam interstisium otot jantung juga melewati tubulus T. Akibatnya,




**Gambar 9-5** Mekanisme rangkaian eksitasi-kontraksi dan relaksasi pada otot jantung.

jumlah ion kalsium yang ada di dalam sistem tubulus T yaitu, tersedianya ion kalsium untuk menimbulkan kontraksi otot jantung sangat bergantung pada konsentrasi ion kalsium di dalam cairan ekstraselular.

Sebaliknya, kekuatan kontraksi otot rangka hampir tidak dipengaruhi oleh perubahan konsentrasi ion kalsium yang tidak terlalu besar di dalam cairan ekstraselular karena kontraksi otot rangka hampir seluruhnya disebabkan oleh ion kalsium yang dilepaskan dari retikulum sarkoplasmik *di dalam* serat otot rangka.

Pada akhir *plateau* potensial aksi jantung, pemasukan ion kalsium ke dalam serat otot tiba-tiba berhenti, dan ion kalsium di dalam sarkoplasma dengan cepat dipompakan keluar dari serat otot kembali ke dalam retikulum sarkoplasmik dan tubulus T ruang cairan ekstraselular. Pengangkutan kalsium kembali ke dalam retikulum sarkoplasmik dijalankan dengan bantuan pompa kalsium-ATPase (lihat Gambar 9-5). Ion kalsium juga dikeluarkan dari sel oleh penukar natrium-kalsium. Natrium yang masuk sel selama pertukaran ini kemudian diangkut keluar dari sel oleh pompa natrium-kalium-ATPase. Akibatnya, kontraksi berhenti sampai datang lagi potensial aksi yang baru.

**Lamanya Kontraksi.** Otot jantung mulai berkontraksi beberapa milidetik sesudah potensial aksi dimulai dan akan terus berkontraksi selama beberapa milidetik sesudah potensial aksi berakhir. Oleh karena itu, lama kontraksi otot jantung sebenarnya meruapakan suatu fungsi dari lamanya potensial aksi, *termasuk* plateau kira-kira 0,2 detik pada otot atrium dan 0,3 detik pada otot ventrikel.

## Siklus Jantung

Peristiwa yang terjadi pada jantung dimulai dari awal sebuah denyut jantung sampai awal denyut jantung berikutnya disebut *siklus jantung*. Setiap siklus diawali oleh pembentukan potensial aksi spontan di dalam *simpul sinus*, seperti dijelaskan dalam Bab 10. Simpul ini terletak pada dinding lateral superior atrium kanan dekat muara vena cava superior, selanjutnya potensial aksi menjalar dari sini dengan kecepatan tinggi melalui kedua atrium dan kemudian melalui berkas A-V ke ventrikel. Oleh karena adanya pengaturan khusus dalam sistem konduksi dari atrium menuju ke ventrikel, ditemukan perlambatan selama lebih dari 0,1 detik ketika impuls jantung dihantarkan dari atrium ke ventrikel. Keadaan ini memungkinkan atrium untuk berkontraksi mendahului kontraksi ventrikel, serta memompakan darah ke dalam ventrikel sebelum terjadi kontraksi ventrikel yang kuat. Jadi, atrium itu bekerja sebagai *pompa pendahulu* bagi ventrikel, dan ventrikel selanjutnya akan menyediakan sumber kekuatan utama untuk memompakan darah ke sistem pembuluh darah tubuh

## Sistolik dan Diastolik

Siklus jantung terdiri atas satu periode relaksasi yang disebut *diastolik*, yaitu periode pengisian jantung dengan darah, yang diikuti oleh satu periode kontraksi yang disebut sistolik.

*Lama berlangsungnya keseluruhan siklus jantung* termasuk sistol dan diastol, berbanding terbalik dengan frekuensi denyut j jantung. Sebagai contoh, bila frekuensi denyut jantung adalah 72 denyut/menit, lama siklus jantung adalah 1/72 denyut/ menit–sekitar 0,0139 menit per denyut, atau 0,833 detik per denyut.

Gambar 9-6 memperlihatkan berbagai peristiwa berbeda yang terjadi selama siklus jantung untuk sisi kiri jantung. Ketiga kurva teratas secara berurutan menunjukkan perubahan-peperubahan tekanan di dalam aorta, ventrikel kiri, dan atrium kiri. Kurva keempat melukiskan perubahan volume ventrikel kiri, kurva kelima adalah elektrokardiogram, dan kurva keenam adalah fonokardiogram, yang merupakan rekaman bunyi yang dihasilkan oleh jantung terutama oleh katup jantung sewaktu memompakan darah. Kiranya sangat penting bagi mahasiswa untuk mempelajari diagram dalam gambar ini secara lebih detail dan mengerti akan penyebab dari semua peristiwa-peristiwa yang digambarkan di atas.

**Pengaruh Frekuensi Denyut Jantung terhadap Lama Siklus Jantung** Apabila frekuensi denyut jantung meningkat, lama berlangsungnya setiap siklus jantung akan turun, termasuk fase kontraksi dan relaksasi. Lama potensial aksi dan periode kontraksi (sistol) juga turun, namun tidak sebesar persentase fase relaksasi (diastol). Pada frekuensi denyut jantung normal sebesar 72 denyut/ menit, sistol berlangsung sekitar 0,4 bagian dari seluruh siklus jantung. Pada frekuensi tiga kali frekuensi denyut normal, sistol berlangsung 0,65 bagian dari seluruh siklus jantung. Hal ini berarti bahwa jantung yang berdenyut dengan frekuensi yang sangat cepat, tidak memiliki waktu relaksasi yang cukup untuk pengisian sempurna ruang jantung, sebelum kontraksi berikutnya.

## Hubungan antara Gambaran Elektrokardiogram dengan Siklus Jantung

*Gelombang-gelombang P, Q, R, S, T* yang ditunjukkan oleh elektrokardiogram pada Gambar 9-6 akan dibicarakan dalam Bab 11, 12, dan 13. Gelombang-gelombang ini merupakan tegangan listrik yang ditimbulkan oleh jantung dan direkam oleh elektrokardiograf dari permukaan tubuh.

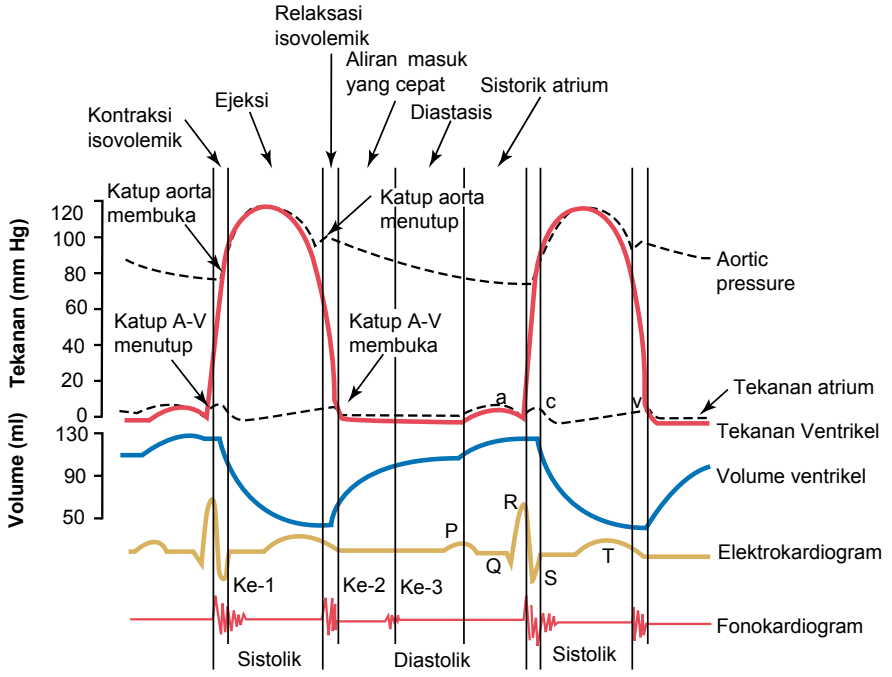
*Gelombang P disebabkan oleh penyebaran depolarisasi* melewati atrium, yang diikuti oleh kontraksi atrium, yang menyebabkan kurva tekanan atrium naik sedikit segera sesudah gelombang P pada elektrokardiogram.

Kira-kira 0,16 detik sesudah dimulainya gelombang P, muncul *gelombang QRS* sebagai hasil depolarisasi listrik pada ventrikel, yang mengawali kontraksi ventrikel dan menyebabkan tekanan ventrikel mulai meningkat, seperti yang ditunjukkan pula dalam gambar. Oleh karena itu, kompleks QRS dimulai sesaat sebelum sistolik ventrikel,

Akhirnya, marilah kita lihat *gelombang T ventrikel* pada eletrokardiogram. Gelombang T ventrikel mewakili tahap repolarisasi ventrikel ketika serat-serat otot ventrikel mulai berelaksasi. Oleh karena itu, gelombang T terjadi sesaat sebelum akhir dari kontraksi ventrikel.

## Fungsi Atrium sebagai Pompa Pendahuluan

Pada keadaan normal, darah mengalir secara terus-menerus dari vena-vena besar menuju ke atrium; kira-kira 80 persen dari darah tersebut akan mengalir langsung melewati atrium dan masuk ke dalam ventrikel bahkan sebelum atrium berkontraksi. Selanjutnya, kontraksi atrium biasanya menyebabkan tambahan pengisian ventrikel sebesar 20 persen. Oleh karena itu, atrium dikatakan berfungsi sebagai pompa primer yang meningkatkan efektivitas pompa ventrikel sebanyak 20 persen. Namun, jantung bahkan dapat terus bekerja pada keadaan tanpa tambahan efektivitas sebesar 20 persen tersebut, karena secara normal




**Gambar 9-6** Peristiwa pada siklus jantung untuk fungsi ventrikel kiri, menun'ukkan perubahan-perubahan yang terjadi pada tekanan atrium kiri, tekanan ventrikel kiri, tekanan aorta, volume ventrikel, elektrokardiogram, dan fonokardiogram.

jantung mempunyai kemampuan untuk memompakan darah 300 sampai 400 persen lebih banyak darah daripada yang dibutuhkan oleh tubuh pada keadaan istirahat. Oleh karena itu, bila atrium gagal berfungsi, perbedaan ini tidak terlalu diperhatikan kecuali kalau orang tersebut berolahraga; maka adakalanya timbul gejala-gejala gagal jantung akut, terutama sesak napas.

**Perubahan Tekanan di Dalam Atrium—Getombang-Gelombang a, c, dan v.** Pada kurva tekanan atrium pada Gambar 9-6 dapat dilihat tiga peningkatan tekanan kecil, yang disebut *gelombang tekanan atrium a, c, dan v.*

*Gelombang a* disebabkan oleh kontraksi atrium. Biasanya selama kontraksi atrium, tekanan atrium kanan meningkat sebesar 4 sampai 6 mm Hg, sedangkan tekanan atrium kiri meningkat kira-kira sebesar 7 sampai 8 mm Hg.

*Gelombang c* terjadi pada saat ventrikel mulai berkontraksi; gelombang ini sebagian disebabkan oleh adanya sedikit aliran balik darah ke dalam atrium pada permulaan kontraksi ventrikel, tetapi terutama disebabkan oleh penonjolan katup A-V kembali ke arah atrium akibat adanya peningkatan tekanan di dalam ventrikel.

*Gelombang v* terjadi menjelang akhir kontraksi ventrikel; gelombang ini disebabkan oleh aliran darah yang lambat dari vena ke dalam atrium sementara katup A-V tertutup sewaktu kontraksi ventrikel. Kemudian, sewaktu kontraksi ventrikel berakhir, katup A-V membuka, sehingga darah atrium yang tersimpan ini dapat mengalir dengan cepat ke dalam ventrikel dan menyebabkan hilangnya gelombang v.

## Fungsi Ventrikel sebagai Pompa

**Pengisian Ventrikel Selama Diastol.** Selama fase sistol ventrikel, sejumlah besar darah berkumpul dalam atrium kiri dan kanan, karena katup A-V tertutup. Oleh karena itu, segera sesudah sistol selesai dan tekanan ventrikel turun lagi sampai ke nilai diastolnya yang rendah, tekanan yang cukup tinggi, yang telah terbentuk di dalam atrium selama fase sistol ventrikel, segera mendorong katup A-V agar terbuka sehingga darah dapat mengalir dengan cepat ke dalam ventrikel, seperti yang diperlihatkan dengan naiknya *kurva volume ventrikel kiri* dalam Gambar 9-6. Keadaan ini disebut sebagai *periode pengisian cepat pada ventrikel.*

Periode pengisian cepat berlangsung kira-kira pada sepertiga pertama dari diastolik. Selama sepertiga kedua dari diastolik, biasanya hanya ada sedikit darah yang mengalir ke dalam ventrikel; darah ini adalah darah yang terus mengalir masuk ke dalam atrium dari vena-vena, dan dari atrium langsung masuk ke ventrikel.

Selama periode sepertiga akhir dari diastolik, atrium berkontraksi dan memberikan dorongan tambahan terhadap aliran darah yang masuk ke dalam ventrikel; dan merupakan kira-kira 20 persen dari pengisian ventrikel pada setiap siklus jantung.

### Pengosongan Ventrikel Selama Sistolik

**Periode Kontraksi Isovolemik (Isometrik).** Segera sesudah ventrikel mulai berkontraksi, tekanan ventrikel meningkat dengan tiba-tiba, seperti yang digambarkan dalam Gambar 9-6, sehingga menyebabkan katup A-V menutup. Selanjutnya dibutu tuhkan tambahan waktu sebanyak 0,02 sampai 0,03 detik bagi ventrikel agar dapat menghimpun tekanan yang cukup untuk mendorong katup semilunaris (katup aorta dan katup pulmonalis) agar terbuka melawan tekanan di dalam aorta dan arteri pulmonalis. Oleh karena itu, selama periode ini, akan terjadi kontraksi di dalam ventrikel, namun belum ada pengosongan. Periode ini disebut sebagai periode kontraksi isometrik atau isovolemik, yang berarti ada kenaikan tegangan di dalam otot namun tidak ada atau terjadi sedikit pemendekan serat-serat otot.

**Periode Ejeksi.** Bila tekanan ventrikel kiri meningkat sedikit di atas 80 mm Hg, (dan tekanan ventrikel kanan meningkat sedikit di atas 8 mm Hg), maka tekanan ventrikel ini akan men- dorong katup semilunaris supaya terbuka. Segera setelah itu, darah mulai mengalir keluar dari ventrikel, sekitar 70 persen dari proses pengosongan darah terjadi selama sepertiga pertama dari periode ejeksi dan 30 persen sisa pengosongan terjadi selama dua pertiga berikutnya. Oleh karena itu, waktu sepertiga yang pertama disebut sebagai periode ejeksi cepat dan waktu duapertiga yang terakhir disebut sebagai *periode ejeksi lambat.*

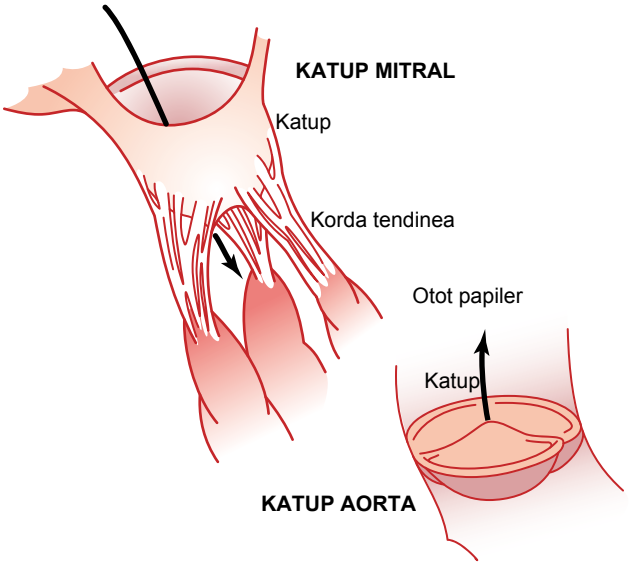
**Periode Relaksasi Isovolemik (Isometrik).** Pada akhir sistolik, relaksasi ventrikel mulai terjadi secara tiba-tiba, sehingga baik *tekanan intraventrikel* kiri maupun kanan menurun dengan cepat. Peninggian tekanan di dalam arteri besar yang berdilatasi, yang baru saja diisi dengan darah yang berasal dari ventrikel yang berkontraksi, segera mendorong darah kembali ke ventrikel sehingga aliran darah ini akan menutup katup aorta dan katup pulmonalis dengan keras. Selama 0,03 sampai 0,06 detik berikutnya, otot ventrikel terus berelaksasi, meskipun volume ventrikel tidak berubah, sehingga menyebabkan periode *relaksasi isovolemik* atau *isometrik*. Selama periode ini, tekanan intraventrikel menurun dengan cepat sekali ke tekanan diastoliknya yang rendah. Selanjutnya katup A-V akan terbuka untuk memulai siklus pemompaan ventrikel yang baru.

**Volume Diastolik-Akhir, Volume Sistolik-Akhir, dan Curah Isi Sekuncup.** Selama fase diastolik, pengisian ventrikel yang normal akan meningkatkan volume setiap ventrikel sam- pai kira-kira 110 hingga 120 ml. Volume ini disebut *volume diastolik-akhir*. Selanjutnya, sewaktu ventrikel mengosongkan isinya selama fase sistolik, volume ventrikel akan menurun sampai kira-kira 70 ml, yang disebut sebagai curah isi sekuncup. Volume yang masih tertinggal dalam setiap ventrikel, yakni kira-kira 40 sampai 50 ml, disebut sebagai volume sistolik-akhir. Bagian dari volume diastolik-akhir yang disemprotkan keluar disebut *bagian ejeksi* biasanya sama dengan kira-kira 60 persen.

Bila jantung berkontraksi dengan kuat, volume sistolik-akhir dapat berkurang hingga mencapai 10 sampai 20 ml. Sebaliknya, bila sejumlah besar darah mengalir masuk ke dalam ventrikel selama fase diastolik, volume diastolik akhir ventrikel dapat menjadi 150 sampai 180 ml pada jantung yang sehat. Dengan menaikkan volume diastolik-akhir dan menurunkan volume sistolik-akhir, curah isi sekuncup sering kali dapat ditingkatkan sampai kira-kira lebih dari dua kali volume normal.

## Fungsi Katup

**Katup Atrioventrikel.** *Katup A-V* (katup *trikuspid dan* katup *mitral*) mencegah aliran balik darah yang berasal dari ventrikel menuju ke atrium selama fase sistolik, dan *katup semilunaris* (yakni katup a*orta dan arteri pulmonalis*) mencegah aliran balik darah yang berasal dari aorta dan arteri pulmonalis kembali ke ventrikel selama diastolik. Katup-katup ini, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 9-7 untuk ventrikel kiri, menutup dan mem-




**Gambar 9-7** Katup mitral dan aorta (katup ventrikel kiri).

buka *secara pasif*. Yaitu, katup-katup ini akan menutup sewaktu gradien tekanan balik mendorong darah kembali ke belakang, dan katup-katup ini membuka bila gradien tekanan ke arah depan mendorong darah ke depan. Berkaitan dengan anatominya, penutupan katup AV yang tipis dan mirip selaput ini hampir tidak membutuhkan aliran balik darah, sedangkan katup semilunaris yang jauh lebih tebal membutuhkan aliran balik yang agak cepat selama beberapa milidetik untuk menutup.

**Fungsi Otot Papilaris.** Gambar 9-7 juga menunjukkan otot papilaris yang melekat pada daun-daun katup A-V melalui kor- da tendinea. Otot papilaris berkontraksi bila dinding ventrikel berkontraksi, tetapi berlawanan dengan apa yang diperkirakan, otot papilaris ini tidak membantu menutup katup tersebut. Sebaliknya, selama kontraksi ventrikel, otot papilaris ini menarik daun-daun katup ke dalam, menuju ke arah ventrikel untuk mencegah agar katup tidak menonjol terlalu jauh ke belakang, ke arah atrium. Bila korda tendinea robek atau salah satu otot papilaris ini lumpuh, katup akan menonjol jauh ke belakang selama kontraksi ventrikel, begitu jauh sehingga kadang-kadang terjadi kebocoran yang hebat dan mengakibatkan payah jantung yang parah atau yang mematikan.

**Katup Aorta dan Katup Arteri Pulmonalis.** Cara kerja katup semilunaris aorta dan arteri pulmonalis cukup berbeda dari katup A—V. Pertama, tekanan yang tinggi dalam *arteri* pada akhir sistolik akan menyebabkan katup semilunaris tersentak dan menutup dengan keras, berlawanan dengan penutupan katup A-V yang lebih lembut. Kedua, karena lubangnya yang lebih kecil, kecepatan ejeksi darah melewati katup aorta dan pulmonalis jauh lebih besar daripada kecepatan ejeksi yang melewati katup A-V yang jauh lebih Iebar. Juga, karena penutupan dan ejeksi yang berlangsung cepat, tepi katup aorta dan pulmonalis cenderung mendapat abrasi mekanis yang lebih besar dibandingkan dengan katup A—V. Akhirnya, katup A-V juga disokong oleh korda tendinea, sedangkan katup semilunaris tidak memilikinya. Hal ini terlihat nyata dari anatomi katup aorta dan pulmonalis (seperti yang terlihat pada bagian bawah Gambar 9-7 untuk katup aorta) bahwa katup-katup tersebut harus tersusun dengan dasar jaringan fibrosa yang sangat kuat namun sangat lentur untuk dapat mena- han trauma fisik tambahan.

## Kurva Tekanan Aorta

Bila ventrikel kiri berkontraksi, tekanan ventrikel dengan cepat meningkat sampai katup aorta membuka. Selanjutnya, setelah katup terbuka, tekanan di dalam ventrikel hanya akan mening- kat sedikit, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 9-6, karena darah segera mengalir ke luar dari ventrikel dan masuk ke dalam aorta lalu masuk ke arteri penyalur sistemik.

Masuknya darah ke dalam arteri akan menyebabkan dinding arteri tersebut meregang dan tekanan meningkat sekitar 120 mm Hg.

Selanjutnya, pada *akhir* sistolik, setelah ventrikel berhenti mengejeksikan darah dan katup aorta tertutup, elastisitas dinding arteri akan tetap mempertahankan tekanan yang tinggi di dalam arteri, bahkan selama diastolik.

Bila katup aorta menutup, pada kurva tekanan aorta akan timbul suatu *insisura.* Insisura ini disebabkan oleh periode singkat aliran balik darah segera sebelum penutupan katup, yang selanj utnya akan diikuti dengan penghentian aliran balik tersebut secara tiba-tiba

Sesudah katup aorta menutup, tekanan di dalam aorta akan berkurang secara perlahan-lahan sepanjang fase diastolik kare- na darah yang disimpan di dalam arteri elastis yang berdilatasi akan mengalir secara terus-menerus melalui pembuluh darah perifer kembali ke vena. Sebelum ventrikel berkontraksi lagi, biasanya tekanan aorta turun sampai kira-kira 80 mm Hg (tekanan diastolik), yang merupakan dua pertiga dari tekanan maksimum sebesar 120 mm Hg (tekanan sistolik) yang terjadi di dalam aorta selama kontraksi ventrikel.

Kurva tekanan di dalam ventrikel kiri dan arteri pulmonalis mirip dengan kurva tekanan yang terdapat di dalam aorta, ha- nya saja tekanan tersebut besarnya kira-kira seperenam dari te- kanan di dalam aorta, seperti yang akan dibicarakan di dalam Bab 14.

## Hubungan antara Bunyi Jantung dengan Pompa Jantung

Sewaktu kita mendengarkan bunyi jantung dengan bantuan sebuah stetoskop, seseorang tidak dapat mendengarkan pembukaan katup jantung karena hal ini merupakan suatu proses yang relatif lambat sehingga normalnya tidak menimbulkan suara. Akan tetapi, waktu katup tertutup, daun katup dan cairan di sekelilingnya bergetar karena pengaruh perubahan tekanan yang tiba-tiba, sehingga menghasilkan suara yang menjalar melewati dada ke semua jurusan.

Bila ventrikel berkontraksi, kita pertama kali akan mendengar bunyi yang disebabkan oleh penutupan katup A—V. Getaran tersebut nadanya rendah dan relatif bertahan lama dan dikenal sebagai bunyi jantung pertama. Sewaktu katup aorta dan katup pulmonalis menutup pada akhir sistolik, kita dapat mendengar suatu bunyi menyentak yang cepat, sebab katup-katup ini menutup dengan cepat, dan sekelilingnya bergetar untuk waktu yang singkat. Bunyi ini disebut bunyi jantung kedua. Penyebab bunyi jantung yang pasti akan didiskusikan lebih mendalam dalam Bab 23, sehubungan dengan mendengarkan suara dengan stetoskop.

## Curah Kerja Jantung

*Curah kerja sekuncup* jantung adalah jumlah energi yang diubah oleh jantung menjadi kerja selama setiap denyut jantung sewaktu memompa darah ke dalam arteri. *Curah kerja semenit* adalah jum- lah total energi yang diubah menjadi kerja dalam 1 menit; jumlah

ini sebanding dengan curah kerja sekuncup dikalikan dengan denyut jantung per menit.

Curah kerja jantung terbagi dalam dua bentuk. Pertama, sejauh ini bagian yang utama digunakan untuk memindahkan darah dari vena-vena bertekanan rendah ke arteri bertekanan tinggi. Bagian ini disebut sebagai *kerja volume-tekanan* atau kerja luar. Kedua, bagian yang kecil dari energi tersebut digunakan untuk memacu kecepatan ejeksi darah melalui katup aorta dan pulmonalis. Bagian ini disebut komponen *energi kinetik aliran darah* dan curah kerja.

Curah kerja luar ventrikel kanan biasanya sekitar seperenam curah kerja ventrikel kiri karena adanya perbedaan sebesar enam kali lipat pada tekanan sistolik dari pemompaan kedua ventrikel. Curah kerja tambahan dari tiap ventrikel yang dibutuhkan untuk menghasilkan energi kinetik aliran darah adalah sebanding dengan massa darah yang diejeksikan dikali dengan kuadrat kecepatan ejeksi.

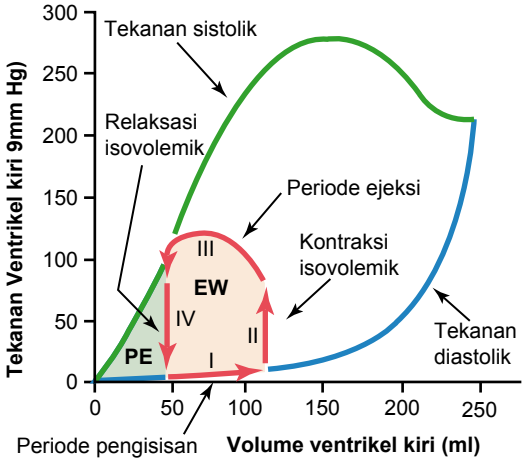
Biasanya, curah kerja ventrikel kiri yang dibutuhkan untuk menimbulkan energi kinetik aliran darah hanya kira-kira 1 persen dari seluruh curah kerja ventrikel dan oleh karena itu dapat diabaikan dalam perhitungan jumlah total curah kerja isi sekuncup. Namun, pada kondisi abnormal tertentu, seperti stenosis aorta yang mengalirkan darah dengan kecepatan yang besar melalui katup yang mengalami penyempitan, mungkin dibutuhkan lebih dari 50 persen jumlah total curah kerja untuk dapat menimbulkan energi kinetik aliran darah.

### Ananlisis Grafik Pompa Ventrikel

Gambar 9-8 memperlihatkan sebuah diagram yang secara khusus berguna untuk menjelaskan mekanisme pemompaan dari *ventrikel kiri*. Komponen-komponen yang paling penting dari diagram adalah dua kurva yang diberi label "tekanan diastolik" dan "tekanan sistolik': Kedua kurva ini adalah kurva volume tekanan.

Kurva tekanan diastolik ditentukan dari pengisian jantung dengan sejumlah darah yang volumenya makin lama makin banyak dan selanjutnya dilakukan pengukuran tekanan diastolik sesaat sebelum terjadi kontraksi ventrikel, yang merupakan *tekanan diastolik-akhir ventrikel.*

Kurva tekanan sistolik ditentukan oleh perekaman tekanan sistolik yang diperoleh selama kontraksi ventrikel pada setiap volume pengisian.




**Gambar 9-8** Hubungan antara volume ventrikel kiri dan tekanan intraventrikel selama fase diastolik dan sistolik. Juga ditunjukkan "diagram volume-tekanan" oleh garis panah abu-abu yang menggambarkan perubahan-perubahan pada volume intraventrikel dan tekanan selama siklus jantung normal. EW, kerja luar neto.

Tekanan diastolik tidak akan naik begitu banyak bila volume ventrikel yang tidak berkontraksi belum meningkat di atas kira-kira 150 ml. Oleh karena itu, sampai volume ini, darah dapat dengan mudah mengalir dari atrium ke dalam ventrikel. Di atas 150 ml, tekanan diastolik ventrikel akan meningkat dengan cepat, sebagian karena jaringan ikat fibrosa di dalam jantung tidak akan meregang lebih banyak lagi, dan sebagian lagi karena perikardium yang mengelilingi jantung sudah terisi sampai mendekati batasnya.

Selama kontraksi ventrikel, tekanan "sistolik" meningkat bahkan pada volume ventrikel rendah dan akan mencapai maksimumnya pada volume ventrikel sebesar 150 sampai 170 ml. Kemudian, seiring dengan terus meningkatnya volume tersebut, di bawah pengaruh beberapa keadaan, tekanan sistolik menurun, seperti yang ditunjukkan dengan turunnya kurva tekanan sistolik pada Gambar 9-8, sebab pada volume yang sangat besar ini filamen aktin dan miosin serat otot jantung benar-benar teregang cukup jauh sehingga kekuatan kontraksi jantung menjadi kurang optimal.

Perhatikan terutama pada Gambar bahwa tekanan sistolik maksimum pada ventrikel kiri normal adalah antara 250 dan 300 mm Hg, tetapi nilai ini sangat bervariasi sesuai dengan kekuatan jantung masing-masing orang dan derajat perangsangan jantung oleh saraf jantung. Bagi ventrikel kanan normal, tekanan sistolik maksimum berada di antara 60 dan 80 mm Hg.

**"Diagram Volume-Tekanan" Selama Siklus Jantung; Curah Kerja Jantung.** Pada Gambar 9-8, garis yang berwarna merah membentuk suatu lengkung yang disebut sebagai *diagram volume-tekanan* siklus jantung untuk fungsi normal ventrikel kiri. Versi lengkung ini yang lebih detil diperlihatkan pada Gambar 9-9. Kurva ini dibagi dalam empat fase.

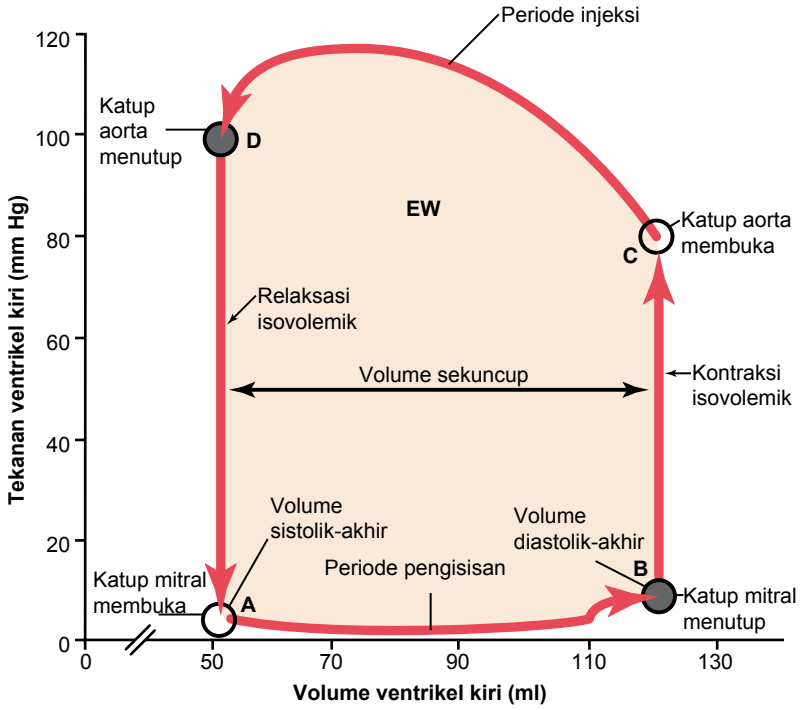
Fase I: *Periode pengisian.* Pada diagram volume-tekanan, fase ini dimulai pada volume ventrikel sebanyak kira-kira 50 ml dan tekanan diastolik sebesar 2 sampai 3 mm Hg. Sejumlah 50 ml darah yang tetap tinggal dalam ventrikel sesudah denyut jantung yang terdahulu disebut sebagai *volume sistolik-akhir.* Sewaktu darah vena yang berasal dari atrium kiri memasuki ventrikel, biasanya volume ventrikel akan meningkat sampai sekitar 120 ml, disebut sebagai *volume diastolik-akhir*, yang merupakan suatu kenaikan sebesar 70 ml. Oleh karena itu, diagram volume-tekanan selama fase I berlangsung sepanjang garis yang diberi label "I," dari titik A ke titik B, dengan volume yang meningkat sampai 120 ml dan peningkatan tekanan diastolik mencapai sekitar 5 sampai 7 mm Hg.

Fase II: *Periode kontraksi isovolemik.* Selama kontraksi isovolemik, volume ventrikel tidak mengalami perubahan karena semua katup tertutup. Akan tetapi, tekanan di dalam ventrikel akan meningkat sampai sama dengan tekanan di dalam aorta, yaitu tekanan sebesar 80 mm Hg, seperti yang digambarkan oleh titik C.

Fase III: *Periode ejeksi.* Selama ejeksi, tekanan sistolik meningkat lebih tinggi lagi, sebab ventrikel masih berkontraksi. Pada waktu yang sama, volume ventrikel akan menurun karena katup aorta sekarang telah terbuka dan darah mengalir keluar dari ventrikel masuk ke dalam aorta. Oleh karena itu, kurva berlabel "III" atau "periode ejeksi, mencatat perubahan volume dan tekanan sistolik selama periode ejeksi ini.

Fase IV: *Periode relaksasi isovolemik.* Pada akhir periode ejeksi (titik D), katup aorta menutup, dan tekanan ventrikel turun kembali ke nilai tekanan diastolik. Garis berlabel "IV" mencatat penurunan tekanan intraventrikular tanpa disertai perubahan volume. Jadi, ventrikel tersebut kembali ke titik awalnya, dengan kira-kira 50 ml darah tertinggal di dalam ventrikel dan pada tekanan atrium sekitar 2 sampai 3 mm Hg.

Pembaca yang terlatih baik dalam prinsip-prinsip dasar ilmu fisika akan mengenali bahwa daerah yang digambarkan oleh diagram fungsi volume-tekanan ini (daerah dengan bayangan cokelat




**Gambar 9-9** "Diagram volume-tekanan" menunjukkan perubahan volume intraventrikel dan tekanan selama satu siklus jantung (garis merah). Area dengan bayangan cokelat muda menunjukkan curah kerja luar neto (EW) jantung kiri selama siklus jantung.

yang diberi label EW) mewakili *curah kerja luar neto* (*net external work output*) dan selama siklus kontraksinya. Pada studi eksperimental kontraksi jantung, diagram ini dipakai untuk menghitung curah kerja jantung.

Bila jantung memompa darah dalam jumlah banyak, daerah diagram kerja akan menjadi lebih luas. Yaitu, diagram ini akan meluas jauh ke kanan sebab ventrikel terisi dengan lebih banyak darah selama fase diastolik; diagram ini akan naik lebih tinggi sebab ventrikel berkontraksi dengan tekanan yang lebih besar dan biasanya diagram ini akan meluas jauh ke kiri sebab ventrikel berkontraksi dengan volume yang lebih sedikit khususnya bila ventrikel dirangsang oleh sistem saraf simpatis sehingga aktivitasnya meningkat.

**Konsep *Preload* dan *Afterload*.** Dalam menilai sifat-sifat kontraksi otot, penting kiranya untuk menetapkan derajat regangan otot ketika otot tersebut mulai berkontraksi, yang disebut sebagai *preload*, dan juga menetapkan beban yang dilawan oleh kekuatan kontraksi otot, yang disebut sebagai *afterload*.

Pada kontraksi jantung, biasanyapreload ini dinyatakan sebagai tekanan diastolik-akhir ketika ventrikel sudah dalam keadaan terisi.

*Afterload* ventrikel adalah tekanan di dalam aorta yang berasal dari ventikel. Dalam Gambar 9-8, *afterload* berhubungan dengan tekanan sistolik yang digambarkan oleh kurva fase III dalam diagram volume-tekanan. (Kadang *afterload* dinyatakan secara bebas sebagai tahanan di dalam sirkulasi daripada sebagai tekanan).

Makna penting dari konsep *preload* dan *afterload* ialah pada banyak keadaan fungi jantung atau sirkulasi yang abnormal, tekanan selama pengisian ventrikel (*preload*), atau tekanan arteri yang harus dilawan oleh kontraksi ventrikel (*afterload*), atau keduanya banyak mengalami perubahan dibandingkan keadaan yang normal.

## Energi Kimia yang Dibutuhkan untuk Kontraksi Jantung: Penggunaan Oksigen oleh Jantung

Otot jantung, seperti halnya otot rangka, menggunakan energi kimia untuk menimbulkan kontraksi. Pada keadaan normal, sekitar 70 sampai 90% energi ini dihasilkan dari metabolisme oksidatif asam lemak dan, sekitar 13 sampai 30% diperoleh dari bahan makanan yang lain, khususnya laktat dan glukosa. Oleh karena itu, kecepatan pemakaian oksigen oleh jantung merupakan ukuran yang baik untuk energi kimia yang dilepaskan sewaktu jantung melakukan kerjanya. Berbagai reaksi kimia yang melepaskan energi ini dibahas dalam Bab 67 dan 68.

Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa penggunaan oksigen oleh jantung dan energi kimia yang dikeluarkan selama kontraksi berhubungan langsung dengan total area yang diberi bayangan pada Gambar 9-8. Bagian yang diberi bayangan ini terdiri atas kerja luar (EW) seperti yang telah dijelaskan sebelumnya dan bagian tambahan yang disebut *energi potensial*, yang diberi label PE. Energi potensial menunjukkan kerja tambahan yang dapat diselesaikan oleh kontraksi ventrikel apabila ventrikel menogosongkan seluruh darah di dalam rongganya setiap kali berkontraksi.

Besarnya penggunaan oksigen juga menunjukkan hampir sebanding dengan tegangan yang terjadi di dalam otot jantung selama kontraksi dikalikan dengan lama waktu berlangsungnya kontraksi, disebut sebagai indeks tegangan waktu. Oleh karena tegangannya tinggi pada saat tekanan sistolik tinggi, dengan sendirinya lebih banyak oksigen yang digunakan. Tambahan pula, lebih banyak energi kimia yang dikeluarkan, walaupun tekanan sistolik normal, apabila terdapat dilatasi ventrikel abnormal, karena tegangan otot jantung selama kontraksi berbanding lurus dengan tekanan dikalikan diameter ventrikel. Hal ini menjadi penting pada gagal jantung, di mana terdapat dilatasi ventrikel dan sebaliknya, jumlah energi kimia yang dibutuhkan untuk curah kerja tertentu adalah lebih besar dari normal, meskipun jantung telah mengalami kegagalan.

Efisiensi Kontraksi Jantung. Selama otot jantung berkontraksi, sebagian besar energi kimia yang digunakan diubah menjadi panas dan satu bagian yang lebih kecil digunakan untuk curah kerja. Perbandingan antara curah kerja dengan pengeluaran energi kimia total disebut sebagai *efisiensi kontraksi jantung,* atau hanya efisiensi jantung. Efisiensi maksimum jantung normal yaitu antara 20 sampai 25 persen. Pada gagal jantung, nilai ini bisa turun menjadi serendah 5 sampai 10 persen.

## Pengaturan Penompaan Jantung

Bila seseorang dalam keadaan istirahat, setiap menitnya jantung hanya akan memompa 4 sampai 6 liter darah. Selama bekerja berat, jantung mungkin perlu memompa darah sebanyak empat sampai tujuh kali lipat dari jumlah ini. Dua cara dasar pengaturan volume darah yang dipompakan oleh jantung adalah (1) pengaturan intrinsik pemompaan jantung sebagai respons terhadap perubahan volume darah yang mengalir ke dalam jantung, dan (2) pengendalian frekuensi denyut jantung dan kekuatan pemompaan jantung oleh sistem saraf otonom.

### Pengaturan Intrinsik Pompa Jantung—Mekanisme Frank-Starling

Dalam Bab 20, kita akan mempelajari bahwa pada berbagai kondisi, jumlah darah yang dipompa oleh jantung setiap menit pada keadaan normal hampir seluruhnya ditentukan oleh kecepatan aliran darah ke dalam jantung yang berasal dari vena-vena, disebut sebagai *aliran balik vena.* Setiap jaringan perifer pada tubuh mengatur aliran darah di tempatnya sendiri, dan seluruh aliran setempat jaringan tersebut akan bergabung dan kembali ke dalam atrium kanan melalui vena-vena. Jantung, kemudian secara otomatis akan memompa darah yang masuk ini ke dalam arteri, sehingga darah tersebut dapat mengalir kembali mengelilingi sirkulasi.

Kemampuan intrinsik jantung untuk beradaptasi terhadap volume yang meningkat akibat aliran masuk darah, di sebut sebagai *mekanisme Frank-Starling dari jantung,* sebagai penghormatan terhadap Otto Frank dan Ernest Starling, dua ahli fisiologi terkenal pada satu abad silam. Secara mendasar, mekanisme Frank-Starling berarti semakin besar otot jantung diregangkan selama pengisian, semakin besar kekuatan kontraksi dan semakin besar pula jumlah darah yang dipompa ke dalam aorta. Atau dinyatakan dengan cara lain: *Dalam batas-batas fisiologis, jantung akan memompa semua darah yang kembali ke jantung melalui vena.*

**Apa Penjelasan dari Mekanisme Frank-Starling?** Bila sejumlah darah tambahan mengalir ke dalam ventrikel, otot jantung sendiri akan lebih teregang. Keadaan ini selanjutnya akan menyebabkan otot berkontraksi dengan kekuatan yang bertambah karena filamen aktin dan miosin dibawa mendekati tahap tumpang tindih yang optimal untuk membangkitkan kekuatan. Oleh karena itu, ventrikel, karena peningkatan pemompaan, secara otomatis akan memompa darah tambahan ke dalam arteri.

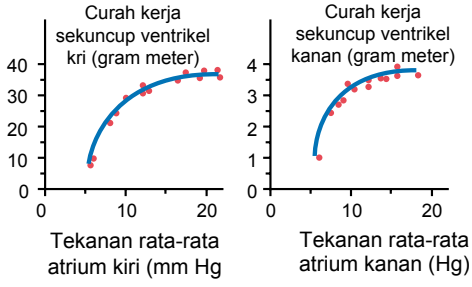
Kemampuan otot yang diregangkan, sampai mencapai panjang yang optimal, untuk berkontraksi dengan curah kerja yang bertambah merupakan karakteristik dari semua otot lurik, seperti yang dijelaskan dalam Bab 6, dan bukan merupakan karakteristik otot jantung saja.

Selain pengaruh penting pemanjangan otot jantung, masih ada faktor lain yang dapat meningkatkan daya pompa jantung bila volumenya meningkat. Peregangan dinding atrium kanan secara langsung akan meningkatkan frekuensi denyut jantung sebesar 10 sampai 20 persen; keadaan ini juga membantu meningkatkan jumlah darah yang dipompa setiap menit, walaupun peranannya tidak sebesar peranan mekanisme Frank-Starling.

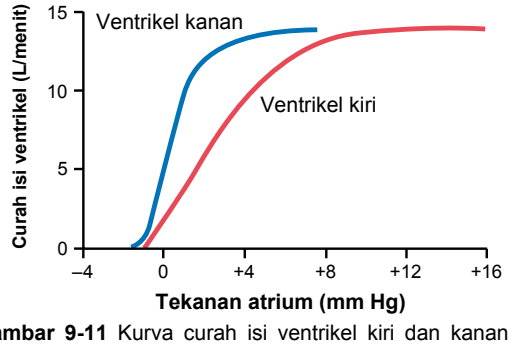
### Kurva fungsi Ventrikel

Salah satu cara yang terbaik untuk menyatakan kemampuan fungsi ventrikel dalam memompa darah adalah dengan menggunakan *kurva fungsi ventrikel*, seperti yang digambarkan dalam Gambar 9-10 dan 9-11. Gambar 9-10 memperlihatkan suatu jenis kurva fungsi ventrikel yang disebut sebagai *kurva curah kerja sekuncup* (*stroke work output curve*). Perhatikan bahwa begitu tekanan atrium untuk setiap sisi jantung meningkat, curah kerja sekuncup untuk sisi tersebut akan meningkat sampai mencapai batas kemampuan kontraksi ventrikel.

Gambar 9-11 menggambarkan kurva fungsi ventrikel jenis lain yang disebut sebagai *kurva curah isi ventrikel* (*ventricular volume output curve*). Kedua kurva pada Gambar ini menunjukkan fungsi kedua ventrikel jantung manusia berdasarkan data yang diekstrapolasikan dari binatang yang lebih rendah. Sewaktu tekanan atrium kiri dan kanan meningkat, maka volume yang dikeluarkan oleh masing-masing ventrikelnya dalam setiap menit juga akan meningkat.




**Gambar 9-10** Kurva fungsi ventrikel kiri dan kanan yang direkam pada anjing, menggambarkan curah kerja sekuncup ventrikel sebagai suatu fungsi tekanan rata-rata atrium kanan dan kiri (Kurva direkonstruksikan berdasarkan data dalam Sarnoff: *Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev.* 35:107, 1955.)




**Gambar 9-11** Kurva curah isi ventrikel kiri dan kanan normal jantung manusia normal saat istirahat yang diekstrapolasikan berdasarkan data yang diperoleh dari anjing dan data dari manusia.

Jadi, kurva fungsi ventrikel merupakan cara lain untuk menyatakan mekanisme Frank-Starling jantung. Yakni, sewaktu ventrikel diisi sebagai respons terhadap peningkatan tekanan atrium, maka masing-masing volume ventrikel dan kekuatan kontraksi otot jantung juga meningkat sehingga jantung akan memompa lebih banyak darah ke dalam arteri.

## Pengaturan Jantung oleh Saraf Simpatis dan Parasimpatis

Efektivitas pompa jantung juga dikendalikan oleh saraf *simpatis* dan *parasimpatis* (vagus), yang mempersarafi jantung dalam jumlah banyak, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 9-12. Pada tekanan atrium tertentu, jumlah darah yang dipompa setiap menitnya (*curah jantung*) sering dapat ditingkatkan sampai lebih dari 100 persen melalui perangsangan simpatis. Sebaliknya, curah jantung juga dapat diturunkan sampai serendah nol atau hampir nol melalui perangsangan vagus (parasimpatis).

**Mekanisme Eksitasi Jantung oleh Saraf Simpatis.** Perangsangan simpatis yang kuat dapat meningkatkan frekuensi denyut jantung pada manusia dewasa muda dari frekuensi normal sebesar 70 denyut/ menit menjadi 180 sampai 200 dan, walaupun jarang terjadi, 250 denyut/menit. Di samping itu, perangsangan simpatis meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung sampai dua kali normal sehingga akan meningkatkan volume darah yang dipompa dan meningkatkan tekanan ejeksi. Jadi, perangsangan simpatis sering dapat meningkatkan curah jantung maksimum sebanyak dua sampai tiga kali lipat, di samping peningkatan curahan yang disebabkan oleh mekanime Frank-Starling yang sudah dibahas sebelumnya.

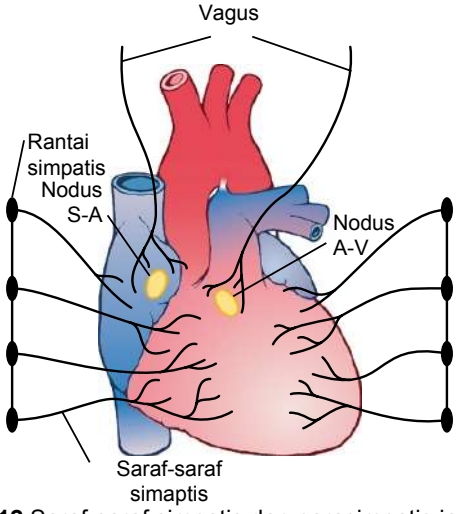
Sebaliknya, *penghambatan* saraf simpatis ke jantung dapat menurunkan pemompaan jantung menjadi sedang dengan cara sebagai berikut. Pada keadaan normal, serat-serat saraf simpati ke jantung secara terus-menerus melepaskan sinyal dengan kecepatan rendah untuk mempertahankan pemompaan kira-kira 30 persen lebih tinggi bila tanpa perangsangan simpatik. Oleh karena itu, bila aktivitas sistem saraf simpatis ditekan sampai di bawah normal, keadaan ini akan menurunkan frekuensi denyut jantung dan kekuatan kontraksi otot ventrikel sehingga akan menurunkan tingkat pemompaan jantung sampai sebesar 30 persen di bawah normal.

Perangsangan Parasimpatis (Vagus) pada Jantung. Perangsangan serat saraf parasimpatis di dalarn nervus vagus yang kuat pada jantung dapat menghentikan denyut jantung selama beberapa detik, tetapi biasanya jantung akan "mengatasinya" dan berdenyut dengan kecepatan 20 sampai 40 denyut/menit selama perangsangan parasimpatis terus berlanjut. Selain itu, perangsangan vagus yang kuat dapat menurunkan kekuatan kontraksi otot jantung sebesar 20 sampai 30 persen.

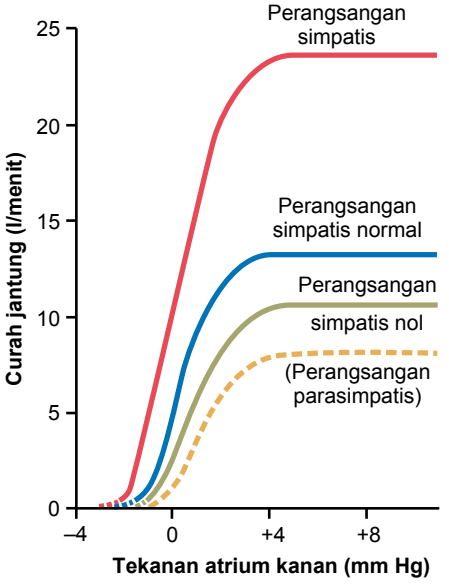
Serat-serat vagus didistribusikan terutama ke atrium dan tidak begitu banyak ke ventrikel, tempat terjadinya tenaga kontraksi yang sebenarnya. Hal ini menjelaskan pengaruh perangsangan vagus yang terutama mengurangi frekuensi denyut jantung, dan bukan terutama mengurangi kekuatan kontraksi jantung. Meskipun demikian, penurunan frekuensi denyut jantung yang besar digabungkan dengan penurunan kekuatan kontraksi jantung yang kecil akan dapat menurunkan pemompaan ventrikel sebesar 50 persen atau lebih.

**Pengaruh Perangsangan Simpatis atau Parasimpatis terhadap Kurva Fungsi Jantung.** Gambar 9-13 menunjukkan empat kurva fungsi jantung. Kurva-kurva ini mirip dengan kurva fungsi ventrikel pada Gambar 9-11. Akan tetapi, kurva fungsi jantung ini lebih menggambarkan fungsi seluruh jantung daripada fungsi sebuah ventrikel; kurva-kurva tersebut juga menunjukkan hubungan antara tekanan atrium kanan pada tempat masuknya di jantung kanan dan curah jantung dari ventrikel kiri ke dalam aorta.

Kurva dan Gambar 9-13 menunjukkan bahwa pada setiap nilai tekanan atrium kanan, curah jantung akan meningkat ketika terjadi peningkatan perangsangan simpatis dan menurun ketika terjadi peningkatan perangsangan para simpatis. Perubahan curah jantung yang disebabkan oleh perangsangan sistem saraf otonom ini merupakan akibat dari *perubahan frekuensi denyut jantung dan perubahan kekuatan kontraksi jantung,* karena kedua perubahan tersebut merupakan respons terhadap perangsangan saraf.




**Gambar 9-12** Saraf-saraf simpatis dan parasimpatis jantung (saraf vagus yang menuju ke jantung adalah saraf parasimpatis).




**Gambar 9-13** Pengaruh berbagai derajat perangsangan simpatis dan parasimpatis pada kurva curah jantung.

## Pengaruh ion Kalium dan Kalsium terhadap Funsi jantung

Dalam pembahasan mengenai potensial membran pada Bab 5, telah ditekankan bahwa ion kalium memiliki pengaruh yang bermakna terhadap potensial membran, dan pada Bab 6, juga telah ditekankan bahwa ion kalsium itu mempunyai peran yang khusus dan penting dalam mengaktivasi timbulnya proses kontraksi otot. Oleh karena itulah, dapat diperkirakan bahwa tingginya konsentrasi masing-masing kedua ion ini di dalam cairan ekstraselular seharusnya juga mempunyai pengaruh yang penting terhadap pompa jantung.

**Pengaruh lon Kalium.** Kelebihan ion kalium dalam cairan ekstraselular akan menyebabkan jantung menjadi mengembang dan lemas dan juga membuat frekuensi denyut jantung menjadi lambat. Jumlah ion kalium yang terlalu besar juga akan menghambat konduksi impuls jantung yang berasal dari atrium menuju ke ventrikel melalui berkas A–V. Peningkatan konsentrasi ion kalium hanya dari 8 menjadi 12 mEq/L yaitu dua sampai tiga kali nilai normal dapat menyebabkan kelemahan jantung yang hebat dan timbulnya irama abnormal sehingga mengakibatkan kematian.

Semua pengaruh ini sebagian berasal dari kenyataan bahwa tingginya konsentrasi kalium di dalam cairan ekstraselular menurunkan potensial membran istirahat di dalam serat-serat otot jantung, seperti yang dijelaskan dalam Bab 5. Dalam hal ini, konsentrasi kalium yang tinggi pada cairan ekstraselular menyebabkan depolarisasi parsial membran sel, sehingga potensial membran menjadi kurang negatif. Sewaktu potensial membran turun, intensitas potensial juga menurun, yang membuat kontraksi jantung secara progresif melemah.

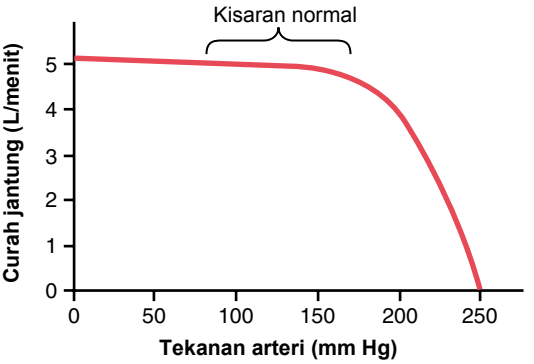
**Pengaruh lon Kalsium.** Kelebihan ion kalsium akan menimbulkan akibat yang hampir berlawanan dengan akibat yang ditimbulkan oleh ion kalium, yaitu menyebabkan jantung mengalami kontraksi spastis. Hal ini disebabkan oleh pengaruh langsung ion-ion kalsium dalam mengawali proses kontraksi jantung, seperti yang telah dijelaskan terdahulu dalam bab ini.

Sebaliknya, kekurangan ion kalsium akan menyebabkan *kelemahan* jantung, yang mirip dengan pengaruh ion kalium. Untungnya, pada keadaan normal kadar ion kalsium di dalam darah diatur dalam kisaran yang sangat sempit. Dengan demikian, pengaruh konsentrasi kalsium yang abnormal terhadap jantung sering tidak mempunyai arti klinis yang penting.

## Pengaruh Suhu terhadap Fungsi Jantung

Peningkatan suhu tubuh, seperti yang terjadi sewaktu seseorang menderita demam, akan sangat meningkatkan frekuensi denyut jantung, kadang-kadang sampai dua kali frekuensi denyut normal. Penurunan suhu sangat menurunkan frekuensi denyut jantung, hingga turun sampai serendah beberapa denyut per menit, seperti pada seseorang yang mendekati kematian akibat hipotermia suhu tubuh dalam kisaran 60° sampai 70°F (15,5 ° sampai 21,2°C). Penyebab pengaruh ini kemungkinan karena panas meningkatkan permeabilitas membran otot jantung terhadap ion yang mengatur frekuensi denyut jantung menghasilkan peningkatan proses perangsangan sendiri.

*Kekuatan kontraksi* jantung sering dipercepat secara temporer melalui suatu peningkatan suhu yang sedang, seperti yang terjadi saat tubuh berolahraga, tetapi peningkatan suhu yang lama akan melemahkan sistem metabolik jantung dan akhirnya menyebabkan kelemahan. Oleh karena itu, fungsi optimal jantung sangat bergantung pada pengaturan suhu tubuh oleh mekanisme pengaturan suhu yang telah dijelaskan pada Bab 73.




**Gambar 9-14** Curah jantung yang konstan ketika mencapai nilai tekanan sebesar 160 mm Hg. Peningkatan beban tekanan menyebabkan curah jantung mengalami kegagalan secara nyata hanya ketika tekanan arteri meningkat di atas batas normal.

## Peningkatan Beban Tekanan Arteri (Sampai ke Batasnya) Tidak Menurunkan Curah Jantung

Perhatikan pada Gambar 9-14 bahwa peningkatan pada tekanan arteri di dalam aorta tidak menurunkan curah jantung sampai tekanan arteri rata-rata meningkat di atas sekitar 160 mm Hg. Dengan kata lain, selama jantung berfungsi normal pada tekanan arteri sistolik yang normal (80 sampai 140 mm Hg), besar curah jantung ditentukan hampir seluruhnya oleh kemudahan aliran darah melalui jaringan tubuh, yang selanjutnya mengatur *aliran balik vena* darah ke jantung. Hal ini merupakan pokok bahasan utama Bab 20.

## Daftar Pustaka


Bers DM:Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart faiture, *Physiology (Bethesda)* 21:380, 2006.

Bers DM: Calcium cycling and signaling in cardiac *myocytes, Annu Rev Physiol* 70:23, 2008.

Brette F, Orchard C: T-tubule function in mammalian cardiac myocytes, *Circ Res 92:1182, 2003.*

Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS:Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise, *J Appl Physiol* 105:1342, 2008.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Clancy CE, Kass RS: Defective cardiac ion channels: from mutations to clinical syndromes, *J Clin Invest* 110:1075, 2002.

Couchonnal LF ,Anderson ME:The role of calmodulin kinase II in myocardial physiology and disease, *Physiology (Bethesda)* 23:151, 2008.

Fuchs F, Smith SH: Calcium, cross-bridges, and the Frank-Starling r elationship, *News Physiol Sci* 16:5, 2001.

Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves, *Physiol Rev* 35:123, 1955.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed, Philadelphia, 1973, WB Saunders.

Kang M, Chung KY, Walker JW: G-protein coupled receptor signaling in myocardium: not for the faint of heart, *Physiology (Bethesda)* 22:174, 2007.

Knaapen P, Germans T, Knuuti J, et al: Myocardial energetic and efficiency: current status of the noninvasive approach, *Circulation* 115:918, 2007.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.

Korzick DH: Regulation of cardiac excitation-contraction coupling: a cellular update, *Adv Physiol Educ* 27:192, 2003.

Olson EN: A decade of discoveries in cardiac biology, *Nat Med* 10:467, 2004.

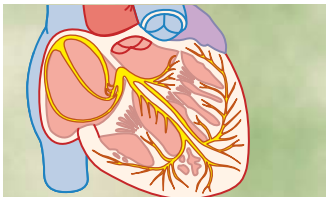
Rudy Y, Ackerman MJ, Bers DM, et al: Systems approach to understanding electromechanical activity in the human heart: a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop summary, *Circulation* 118:1202, 2008. Saks V, Dzeja P, Schlattner U, et al: Cardiac system bioenergetics: metabolic basis of the Frank-Starling law, *J Physiol* 571:253, 2006.

Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves, *Physiol Rev* 35:107, 1955.

Starling EH: *The Linacre Lecture on the Law of the Heart*, London, 1918, Longmans Green.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Eksitasi Ritmis pada Jantung



Jantung dilengkapi dengan suatu sistem khusus untuk (1) mencetuskan impuls-impuls listrik ritmis yang menyebabkan timbulnya kontraksi ritmis otot jantung, dan (2) menghantarkan impuls-implus ini dengan cepat ke jantung. Bila sistem tersebut berfungsi normal, atrium akan berkontraksi kira-kira seperenam detik lebih awal dari kontraksi ventrikel, sehingga memungkinkan pengisian ventrikel sebelum ventrikel memompa darah ke sirkulasi paru dan perifer. Makna penting lain dari sistem tersebut adalah bahwa sistem ini memungkinkan semua bagian ventrikel berkontraksi secara hampir bersamaan, hal ini penting untuk menimbulkan tekanan yang paling efektif dalam ruang ventrikel.

Namun, sistem ritmis dan konduksi dalam jantung ini sangat rentan terhadap kerusakan akibat penyakit jantung, terutama akibat iskemia jaringan jantung karena buruknya aliran darah koroner. Pengaruhnya, sering kali berupa irama jantung yang aneh, atau serentetan kontraksi yang abnormal dari rongga jantung, dan efektivitas pompa jantung sering sangat terpengaruh, sampai dapat menyebabkan kematian.

## Sistem Eksitasi dan Konduksi Khusus pada Jantung

Gambar 10-1 menunjukkan sistem eksitasi dan konduksi khusus pada jantung, yang mengatur kontraksi jantung. Gambar tersebut memperlihatkan nodus sinus (juga disebut nodus sinoatrial atau nodus S-A), tempat impuls-impuls ritmis normal dicetuskan; jalur internodus yang menghantarkan impuls-impuls dari nodus sinus menuju ke nodus atrioventikular (A-V); nodus A-V, tempat impuls-impuls dari atrium mengalami perlambatan sebelum masuk ke ventrikel; berkas A-V, yang menghantarkan impuls-impuls dari atrium ke ventrikel, dan cabang-cabang berkas serabut-serabut Purkinje kiri dan kanan, yang menghantarkan impuls-impuls jantung ke seluruh bagian ventrikel.

### Nodus Sinus (Sinoatrial)

Nodus sinus (disebut juga *nodus sinoatrial*) merupakan bagian otot jantung khusus, berukuran kecil, tipis, dan berbentuk elips, dengan lebar kira-kira 3 mm, panjang 15 mm, dan tebal 1 mm. Nodus tersebut terletak di dalam dinding postero-lateral superior dari atrium kanan tepat di bawah dan sedikit lateral dari lubang vena cava superior. Serat-serat nodus ini hampir tidak memiliki filamen otot kontraktil dan masing-masing hanya berdiameter 3 sampai 5 gm; sangat berbeda dengan diameter serat-serat otot yang terdapat di sekeliling atrium, yang besarnya 10 sampai 15 gm. Namun, serat-serat nodus sinus secara langsung berhubungan dengan serat-serat otot atrium, sehingga setiap potensial aksi yang dimulai di dalam nodus sinus akan segera menyebar ke dalam dinding otot atrium.

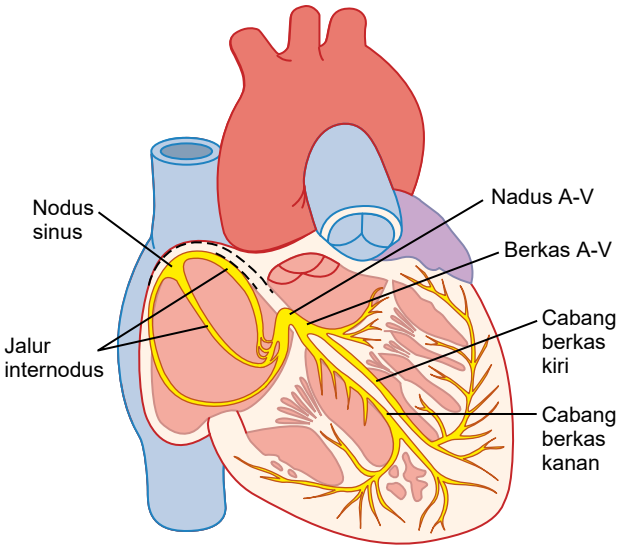
### Irama Listrik Otomatis dari Serat-Serat Sinus

Beberapa serat jantung mempunyai kemampuan *eksitasi sendiri (self-excitation)*, proses yang dapat menyebabkan lepasan dan kontraksi ritmis yang otomatis. Hal ini memang benar untuk serat-serat sistem konduksi khusus jantung; termasuk serat-serat nodus sinus. Dengan alasan inilah, nodus sinus biasanya mengatur kecepatan denyut seluruh jantung, seperti yang akan dibicarakan lebih detail nanti dalam bab ini. Pertama, marilah kita bicarakan irama otomatis ini.

**Mekanisme Irama Nodus Sinus.** Gambar 10-2 menjelaskan potensial aksi yang direkam dari dalam serat nodus sinus selama tiga denyut jantung, dengan perbandingan, satu potensial aksi serat otot ventrikel. Perhatikan, bahwa "potensial membran istirahat" pada serat nodus sinus di antara lepasan mempunyai kenegatifan sekitar –55 sampai –60 milivolt, sedangkan serat otot ventrikel mempunyai potensial sebesar –85 sampai –90 milivolt. Penyebab dari berkurangnya ke-negatifan ini adalah bocornya membran sel serat sinus secara alamiah terhadap ion-ion natrium dan kalsium, dan muatan positif akibat masuknya ion natrium dan kalsium menetralisasi sebagian kenegatifan intraselular.

Sebelum kita mencoba membahas irama serat nodus sinus, mula-mula kita ingat kembali dari pembicaraan pada Bab 5 dan 9 yang menjelaskan bahwa di dalam otot jantung ada tiga macam kanal ion membran yang memainkan peranan penting dalam menyebabkan perubahan voltase potensial aksi. Kanal-kanal tersebut yaitu (1) *kanal cepat natrium*, (2) *kanal lambat natrium-kalsium*, dan (3) *kanal kalium*.

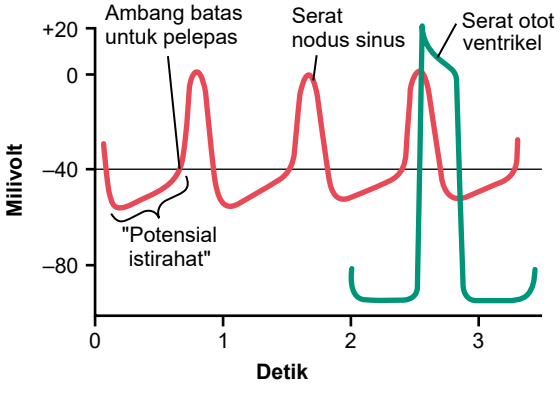
Pembukaan kanal cepat natrium yang terjadi selama seperbeberapa puluh ribu detik dianggap bertanggung jawab untuk munculnya gambaran kaduk julang potensial aksi (*spike*) yang sangat cepat, yang dapat diamati dalam otot ventrikel, ka-




**Gambar 10-1** Nodus sinus, dan sistem Purkinje (dari) jantung, menunjukkan juga nodus A-V, jalur internodus atrium, dan cabang-cabang berkas ventrikel.

rena adanya pemasukan cepat ion natrium yang bermuatan positif ke bagian dalam serat tersebut. Selanjutnya gambaran "plateau" dari potensial aksi ventrikel itu disebabkan terutama oleh lambatnya pembukaan kanal lambat natrium-kalsium, yang berlangsung selama sekitar 0,3 detik. Akhirnya, pembukaan kanal kalium memungkinkan difusi sebagian besar ion-ion kalium yang bermuatan positif ke arah luar dari membran serat tersebut dan mengembalikan potensial

Tetapi ada suatu perbedaan fungsi dari kanal-kanal ini dalam serat nodus sinus akibat sangat kurangnya kenegatifan selama potensial "istirahat" yakni hanya sebesar –55 milivolt di serat nodus dibandingkan dengan –90 milivolt pada serat otot ventrikel. Pada tingkat –55 milivolt ini, sebagian besar kanal cepat natrium sudah menjadi "inaktif," yang berarti bahwa kanal ini sudah dihambat. Penyebabnya, bahwa setiap kali potensial membran tetap kurang negatif dari –55 milivolt selama lebih dari beberapa milidetik, gerbang inaktivasi di dalam membran sel yang menutup kanal cepat natrium akan menjadi tertutup, dan akan tetap demikian. Oleh karena itu, hanya kanal lambat natrium-kalsium yang dapat membuka (yakni yang dapat menjadi "aktif") sehingga dapat menyebabkan




**Gambar 10-2** Pelepasan ritmis dari serat nodus sinus, juga, potensial aksi nodus sinus dibandingkan dengan potensial aksi serat otot ventrikel.

timbulnya potensial aksi. Hasilnya, pembentukan potensial aksi nodus atrium menjadi lebih lambat daripada yang terjadi pada otot ventrikel. Selain itu, setelah terjadi potensial aksi, pengembalian potensial ke keadaan negatif akan pulih dengan kecepatan yang lebih lambat ketimbang potensial aksi dalam serat ventrikel yang pulih dengan tiba-tiba.

**Self-Excitation Serat-Serat Nodus Sinus.** Oleh karena tingginya konsentrasi ion natrium di dalam cairan ekstraselular di luar serat nodus, begitu juga dengan sejumlah kanal natrium yang sudah terbuka, ion-ion natrium bermuatan positif dari luar serat biasanya cenderung akan masuk ke dalam serat. Oleh karena itu, masuknya ion-ion natrium bermuatan positif di antara denyut jantung menyebabkan peningkatan potensial membran istirahat ke arah positif secara lambat. Jadi, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 10-2, potensial "istirahat" secara perlahan-lahan akan meningkat dan berkurang kenegatifi-tasannya di antara dua denyut jantung. Saat potensial mencapai ambang batas voltase kira-kira sebesar –40 milivolt, kanal natrium-kalsium menjadi aktif, sehingga menimbulkan potensial aksi. Oleh karena itu, pada dasarnya, sifat pembocoran dari serat-serat nodus sinus terhadap ion-ion natrium dan kalsium menyebabkan timbulnya self-excitation.

Mengapa bocornya ion natrium dan kalsium tidak menyebabkan serat-serat nodus sinus tetap dalam keadaan depolarisasi sepanjang waktu? Jawabannya ialah bahwa ada dua peristiwa yang terjadi selama berlangsungnya potensial aksi untuk mencegah hal tersebut. Pertama, kanal natrium-kalsium menjadi tidak aktif (misalnya, kanal tersebut menjadi tertutup) dalam waktu kira-kira 100 sampai 150 milidetik setelah dibuka, dan kedua, kira-kira pada waktu yang bersamaan, sejumlah kanal kalium yang jumlahnya semakin banyak menjadi terbuka. Oleh karena itu, masuknya ion kalsium dan natrium bermuatan positif melalui kanal natrium-kalsium akan berhenti. Sementara pada saat yang sama sejumlah besar ion kalium bermuatan positif akan berdifusi keluar dari serat. Kedua hal tersebut mengurangi potensial intrasel sehingga kembali ke tingkat istirahat yang negatif sehingga mengakhiri potensial aksi. Lebih lanjut, kanal kalium akan tetap terbuka selama seperbeberapa puluh detik, menyebabkan berlanjutnya pergerakan muatan positif ke luar dari sel untuk sementara waktu, sehingga terjadi kenegatifan yang berlebihan di dalam serat; keadaan ini disebut sebagai *hiperpolarisasi*. Pada awalnya, keadaan hiperpolarisasi akan menyebabkan potensial membran "istirahat" turun sampai kira-kira –55 hingga –60 milivolt pada akhir dari potensial aksi.

Mengapa keadaan hiperpolarisasi yang baru ini tidak berlangsung terus-menerus? Alasannya adalah selama seperbeberapa puluh detik sesudah potensial aksi berakhir, secara bertahap makin lama makin banyak kanal kalium yang menutup. Kebocoran yang menyebabkan masuknya ion-ion natrium dan kalsium yang bermuatan positif ke arah dalam sekali lagi akan mengganggu keseimbangan aliran keluar ion kalium, sehingga menyebabkan potensial "istirahat" akan menyimpang ke atas lagi, akhirnya mencapai nilai ambang batas untuk pelepasan potensial aksi sebesar kira-kira –40 milivolt. Selanjutnya seluruh proses dimulai kembali, yakni: *self-excitation* untuk menyebabkan potensial aksi, pemulihan dan potensial aksi, hiperpolarisasi sesudah potensial aksi berakhir, penyimpangan ke atas dan pote-

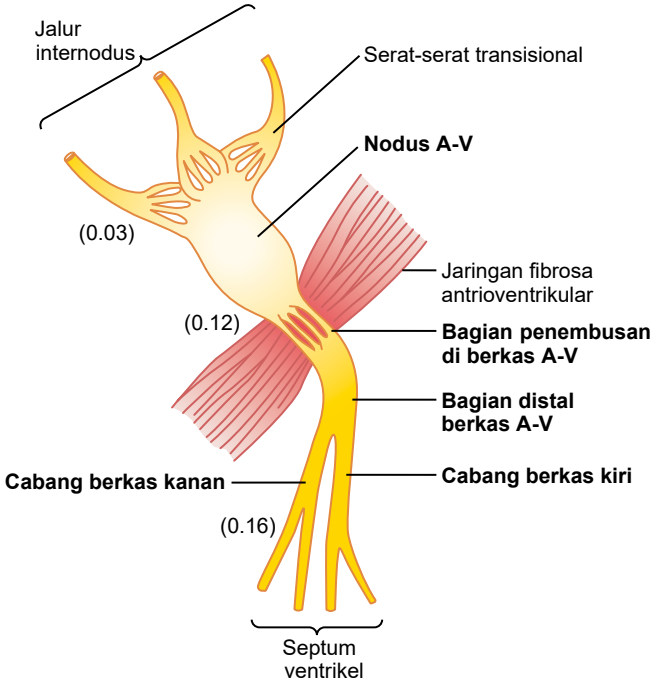
nsial "istirahat" ke nilai ambang, dan akhirnya terjadi proses eksitasi kembali (re-excitation) agar dapat timbul siklus yang lain. Proses ini berlangsung terus secara tidak terbatas selama kehidupan seseorang.

### Jalur Internodus dan Penjalaran Impuls Jantung melalui Atrium

Ujung serat-serat nodus sinus berhubungan lansung dengan serat-serat otot atrium di sekelilingnya. Oleh karena itu, potensial aksi yang berasal dari nodus sinus akan menjalar keluar dan masuk ke dalam serat-serat otot atrium. Dengan cara inilah, potensial aksi menyebar ke seluruh massa otot atrium dan akhirnya, ke nodus A-V. Kecepatan konduksi di sebagian besar otot atrium kira-kira 0,3 m/detik, tetapi konduksi lebih cepat sekitar 1 m/detik, di beberapa pita serat otot atrium yang kecil. Salah satu dari pita ini, disebut pita antar atrium anterior (*anterior interatrial band*), berjalan di sepanjang dinding anterior atrium menuju ke atrium kiri. Selain itu, ada tiga pita kecil lain yang melalui dinding anterior, lateral dan posterior atrium dan berakhir di dalam nodus A-V, seperti yang digambarkan pada Gambar 10-1 dan 10-3, yang secara berurutan disebut, *jalur internodus anterior*, media, dan posterior. Penyebab kecepatan konduksi yang lebih tinggi dalam pita-pita ini adalah adanya serat-serat konduksi khusus. Serat-serat ini mirip dengan serabut-serabut konduksi Purkinje dalam ventrikel bahkan lebih cepat, yang dibahas sebagai berikut.

### Nodus Atrioventrikular dan Penundaan Konduksi Impuls dari Atrium ke Ventrikel

Sistem konduksi atrium diatur sedemikian rupa sehingga impuls jantung tidak menjalar terlalu cepat dari atrium menuju ke ventrikel; dengan demikian penundaan ini akan memberi waktu yang cukup bagi atrium untuk mengosongkan darah ke dalam ventrikel sebelum kontraksi ventrikel dimulai. Nodus A-V dan serat-serat konduksi yang berdekatanlah yang terutama memperlambat penjalaran impuls ini ke ventrikel.




**Gambar 10-3** Organisasi nodus A-V. Angka-angka mewakili interval waktu dari tempat asal impuls di dalam nodus sinus. Nilai tersebut telah diekstrapolasikan ke manusia.

Nodus A-V terletak pada dinding posterior atrium kanan, tepat di belakang katup trikuspid, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 10-1. Gambar 10-3 menggambarkan berbagai bagian nodus yang berbeda dan hubungannya dengan masuknya serat jalur internodus atrium dan keluarnya berkas A-V. Gambar tersebut juga menunjukkan perkiraan interval waktu dalam sepersekian detik antara awal dimulainya impuls jantung di dalam nodus sinus dan pemunculan selanjutnya dalam sistem nodus A-V. Perhatikan bahwa setelah berjalan melalui jalur-jalur internodus, impuls akan mencapai nodus A-V kira-kira 0,03 detik sesudah keluar dari asalnya yakni dari nodus sinus. Kemudian, penundaan lain terjadi selama 0,09 detik di dalam nodus A-V sendiri sebelum impuls masuk ke bagian penembusan dari berkas A-V (*penetrating portion*), tempat impuls memasuki ventrikel. Penundaan terakhir selama 0,04 detik terjadi terutama dalam bagian penembusan di berkas A-V ini, yang terdiri atas fasikulus kecil multipel yang melewati jaringan fibrosa yang memisahkan atrium dan ventrikel.

Dengan demikian, total penundaan dalam nodus A-V dan sistem berkas A-V adalah sekitar 0,13 detik. Hal tersebut, ditambah penundaan konduksi yang pertama selama 0,03 detik dari nodus sinus ke nodus A-V, menyebabkan jumlah penundaan seluruhnya adalah 0,16 detik, sebelum akhirnya sinyal eksitasi menyebabkan kontraksi otot ventrikel.

**Penyebab Konduksi yang Lambat**. Penyebab utama konduksi yang sangat lambat pada serat transisional, serat nodus sinus, dan bagian penembusan di serat berkas A-V, adalah hilangnya sejumlah *gap junction* di antara sel-sel yang saling berderet dalam jalur konduksi, sehingga terdapat tahanan yang sangat besar terhadap konduksi ion-ion yang tereksitasi dari satu serat ke serat berikutnya. Oleh karena itu, dengan mudah dapat dipahami mengapa setiap sel berikutnya lambat tereksitasi.

### Penjalaran Cepat di Dalam Sistem Purkinje Ventrikel

Serabut Purkinje khusus berjalan dari nodus A-V melalui berkas A-V dan masuk ke dalam ventrikel. Kecuali untuk bagian awal serat ini yang menembus sawar fibrosa A-V, serabut Purkinje memiliki karakteristik fungsional yang berlawanan dengan fungsi serat nodus A-V. Serabut Purkinje merupakan serat yang sangat besar, bahkan lebih besar daripada serat otot ventrikel normal, dan serat ini menjalarkan potensial aksi dengan kecepatan 1 ,5 sampai 4,0 m/detik, yang kira-kira 6 kali kecepatan dalam otot ventrikel biasanya, dan 150 kali kecepatan dalam serat nodus A-V. Keadaan ini memungkinkan penjalaran impuls jantung secara cepat ke seluruh otot ventrikel yang tersisa.

Penjalaran potensial aksi yang sangat cepat oleh serabut Purkinje diyakini disebabkan oleh tingkat permeabilitas *gap junction* yang sangat tinggi pada diskus interkalatus yang terdapat di antara sel-sel yang saling berderet menyusun serabut-serabut Purkinje. Oleh karena itu, ion-ion dihantarkan dengan mudah dari satu sel ke sel yang lain, sehingga meningkatkan kecepatan penjalaran. Serabut Purkinje juga mempunyai sangat sedikit miofibril, yang berarti bahwa serat ini sedikit atau tidak berkontraksi sama sekali selama perjalanan penjalaran impuls.

Konduksi Satu Arah melalui Berkas A-V. Sebuah karakteristik khusus dari berkas A-V adalah ketidakmampuan potensial aksi untuk berjalan kembali dari ventrikel ke atrium, kecuali pada keadaan abnormal. Keadaan ini akan mencegah masuknya kembali impuls jantung melalui jalur ini dari ventrikel ke atrium, sehingga yang terjadi hanya konduksi dari atrium ke ventrikel.

Lebih jauh lagi, hendaknya diingat kembali bahwa di mana saja kecuali pada berkas A-V, otot atrium dipisahkan dari otot ventrikel oleh sebuah sawar fibrosa berkesinambungan, yaitu sebuah bagian yang ditunjukkan pada Gambar 10-3. Sawar ini biasanya bekerja sebagai suatu insulator untuk mencegah impuls jantung lewat di antara otot atrium ke ventrikel melalui jalur lain selain konduksi maju melalui berkas A-V itu sendiri. (Pada kasus yang jarang, sebuah jembatan otot yang abnormal dapat menembus sawar fibrosa di mana saja selain pada berkas A-V. Pada keadaan yang demikian, impuls jantung dapat masuk kembali ke atrium dari ventrikel dan menyebabkan aritmia jantung yang berat.)

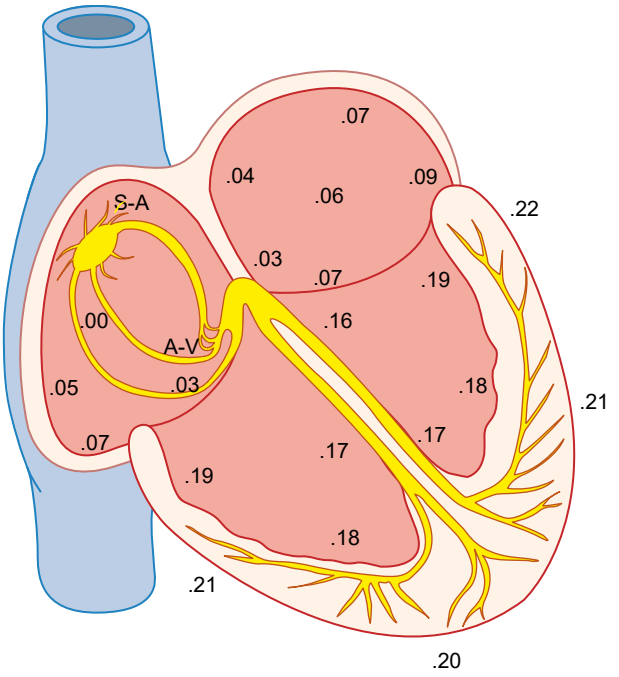
**Distribusi Serabut-Serabut Purkinje di Dalam Ventrikel-Cabang Berkas Kiri dan Kanan.** Setelah menembus jaringan fibrosa di antara otot atrium dan ventrikel, bagian distal dari berkas A-V akan berjalan ke bawah di dalam septum ventrikel sepanjang 5 sampai 15 mm menuju apeks jantung, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 10-1 dan 10-3. Kemudian berkas A-V ini membagi diri menjadi cabang berkas kiri dan kanan yang terletak di bawah endokardium pada kedua sisi septum ventrikel. Tiap-tiap cabang menyebar ke bawah menuju apeks ventrikel, dan secara bertahap akan membagi diri menjadi cabang-cabang lebih kecil. Cabang-cabang ini selanjutnya, berjalan menyamping mengelilingi tiap rongga ventrikel dan kembali menuju basis jantung. Ujung serabut-serabut Purkinje menembus pada kira-kira sepertiga dari perjalanan, ke dalam massa otot dan akhirnya bersinambung dengan serat-serat otot jantung.

Jumlah total waktu yang diperlukan sejak impuls jantung memasuki cabang berkas di dalam septum ventrikel sampai mencapai akhir dari serabut Purkinje, rata-rata hanya 0,03 detik; Oleh karena itu, sekali impuls jantung itu masuk ke dalam sistem konduksi Purkinje di ventrikel, impuls tersebut segera akan menyebar ke seluruh massa otot ventrikel.

### Penjalaran Impuls Jantung di Dalam Otot Ventrikel

Sekali impuls mencapai ujung serabut Purkinje, impuls akan dihantarkan ke massa otot ventrikel oleh serat-serat otot ventrikel itu sendiri. Kecepatan penjalaran itu sekarang hanya 0,3 sampai 0,5 m/detik, yakni seperenam dari kecepatan dalam serabut Purkinje.

Otot jantung membungkus sekeliling jantung dalam suatu spiral ganda, disertai septa fibrosa di antara lapisan-lapisan berspiral; oleh karena itu, impuls jantung tidak perlu langsung menjalar keluar menuju ke permukaan jantung tetapi sebaliknya berbelok menuju ke permukaan di sepanjang spiral-spiral tersebut. Oleh karena hal ini, penjalaran dari permukaan endokardium ke permukaan epikardium ventrikel membutuhkan waktu 0,03 detik, kira-kira hampir sama dengan waktu yang dibutuhkan untuk penjalaran sistem Purkinje ke seluruh bagian ventrikel. Sehingga, total waktu yang dibutuhkan untuk




**Gambar 10-4** Penjalaran impuls jantung ke seluruh jantung, menunjukkan waktu munculnya impuls (dalam sepersekian detik setelah pemunculan awal di nodus S-A) pada berbagai bagian jantung.

penjalaran impuls jantung dari tempat awal di cabang berkas hingga ke bagian akhir dari serat otot ventrikel pada jantung yang normal adalah kira-kira 0,06 detik.

### Ringkasan Penyebaran Impuls Jantung ke Seluruh Jantung

Gambar 10-4 menjelaskan secara ringkas penjalaran impuls jantung pada jantung manusia. Angka-angka dalam gambar menunjukkan interval waktu dalam sepersekian detik, yang dibutuhkan oleh impuls jantung dari tempat asal di dalam nodus sinus sampai muncul pada tiap titik yang sesuai pada jantung. Perhatikan bahwa impuls menyebar dengan kecepatan sedang melalui atrium, tetapi impuls itu diperlambat lebih dari 0,1 detik di daerah nodus A-V, sebelum muncul pada berkas A-V di septum ventrikel. Sekali impuls masuk ke dalam berkas ini, impuls dengan sangat cepat menyebar melalui serabut-serabut Purkinje menuju ke seluruh permukaan endokardium ventrikel. Selanjutnya impuls tersebut sekali lagi menyebar dengan kecepatan yang sedikit lebih lambat melalui otot ventrikel menuju ke permukaan epikardium.

Penting bagi mahasiswa untuk mempelajari secara lebih detail mengenai penjalaran impuls jantung melalui jantung dan waktu tepat yang dibutuhkan agar impuls tersebut dapat muncul pada tiap bagian jantung, sebab pengetahuan yang menyeluruh mengenai proses ini penting untuk memahami elektrokardiografi, yang dibahas dalam Bab 11 sampai 13.

## Pengendalian Eksitasi dan Konduksi di Dalam Jantung

### Nodus Sinus sebagai Picu Jantung

Pada pembahasan kita sejauh ini mengenai pembentukan dan penjalaran impuls jantung di jantung, kita telah melihat bahwa normal nya impuls timbul di dalam nodus sinus. Pada beberapa

kondisi yang abnormal, hal ini tidak berlaku. Bagian lain dari jantung juga dapat mencetuskan eksitasi ritmis intrinsik dengan cara yang sama seperti yang dilakukan oleh serat nodus sinus; hal ini terutama terjadi di dalam serat nodus A-V dan serabut Purkinje.

Serat-serat nodus A-V, bila tidak mendapat rangsangan dari sumber di luar, akan melepaskan impuls dengan frekuensi ritmis intrinsik sebesar 40 sampai 60 kali per menit, dan serabut Purkinje akan melepaskan impuls dengan frekuensi sebesar 15 sampai 40 kali per menit. Frekuensi ini berlainan dengan frekuensi normal dari nodus sinus yakni 70 sampai 80 kali per menit.

Mengapa nodus sinus yang mengatur irama jantung dan bukan nodus A-V atau serabut-serabut Purkinje? Jawabannya diperoleh dari kenyataan bahwa frekuensi pelepasan impuls dari nodus sinus jauh lebih cepat daripada frekuensi pelepasan alami baik dari nodus A-V atau serabut Purkinje. Setiap kali nodus sinus melepaskan impuls, impulsnya akan dihantarkan ke nodus A-V dan serabut Purkinje, yang juga akan merangsang membran nodus A-V dan serabut Purkinje yang mudah tereksitasi. Tetapi nodus sinus melepaskan impuls kembali sebelum salah satu, baik nodus A-V maupun serabut Purkinje dapat mencapai nilai ambangnya untuk *self-excitation*. Oleh karena itu, impuls yang baru dari nodus sinus akan merangsang nodus A-V dan serabut Purkinje sebelum terjadi *self-excitation* di kedua bagian tersebut.

Jadi, nodus sinus mengatur denyut jantung, sebab frekuensi pelepasan impuls yang ritmis tersebut lebih cepat daripada setiap bagian lain di jantung. Oleh karena itu, nodus sinus sebenarnya selalu merupakan picu jantung dari jantung normal.

**Picu Jantung Abnormal—Picu Jantung "Ektopik.** Kadang-kadang beberapa bagian lain dari jantung mencetuskan frekuensi rangsangan ritmis yang lebih cepat daripada yang dicetuskan oleh nodus sinus. Hal ini kadang terjadi pada nodus A-V atau serabut Purkinje, bila salah satu dari keduanya menjadi abnormal. Pada kedua kasus ini, picu jantung akan beralih dari nodus sinus ke nodus A-V atau ke serabut Purkinje yang peka rangsang. Pada keadaan yang jarang, salah satu tempat dalam otot atrium atau otot ventrikel akan menjadi sangat mudah dirangsang dan dapat menjadi picu jantung.

Picu jantung yang terletak di tempat lain selain nodus sinus disebut sebagai *picu jantung "ektopik"*. Suatu picu jantung ektopik dapat menyebabkan timbulnya serangkaian kontraksi abnormal dari bagian-bagian berbeda dalam jantung dan dapat menyebabkan melemahnya pemompaan jantung.

Penyebab lain beralihnya picu jantung adalah bila terjadi penghambatan penjalaran impuls jantung dari nodus sinus ke bagian lain dari jantung. Picu jantung yang baru kemudian terjadi, paling sering pada nodus A-V atau dalam bagian penembusan di berkas A-V dalam perjalanan menuju ventrikel.

Bila terjadi blok A-V yaitu, bila impuls jantung gagal lewat dari atrium ke ventrikel melalui nodus A-V dan sistem berkas-atrium akan terus berdenyut dengan frekuensi irama nodus sinus normal, sedangkan di serabut Purkinje dalam ventrikel biasanya timbul suatu picu jantung baru dan akan menggerakkan otot ventrikel dengan suatu frekuensi baru yakni antara 15 dan 40 kali per menit. Setelah terjadi blok di berkas A-V yang tiba-tiba, sistem Purkinje tidak akan mulai memancarkan impuls ritmis intrinsiknya hingga 5 sampai 20 detik kemudian, karena sebelum penghambatan, serabut Purkinje telah "dikesampingkan" oleh impuls sinus yang cepat dan, sebagai akibatnya serabut Purkinje akan berada dalam keadaan tertekan. Dalam 5 sampai 20 detik ini, ventrikel gagal memompakan darah, dan orang akan jatuh pingsan sesudah 4 sampai 5 detik pertama karena otak mengalami kekurangan aliran darah. Keadaan denyut jantung yang terlambat ini disebut sebagai *sindrom Stokes-Adams*. Bila waktu penundaan ini terlalu lama, maka dapat menimbulkan kematian.

## Peranan Sistem Purkinje dalam Menyebabkan Kontraksi Otot Ventrikel yang Sinkron

Dari uraian terdahulu mengenai sistem Purkinje sudah jelas bahwa normalnya impuls jantung mencapai hampir semua bagian ventrikel dalam waktu yang sangat singkat, dan akan merangsang serat otot ventrikel pertama hanya dalam waktu 0,03 sampai 0,06 detik sebelum perangsangan serat otot ventrikel terakhir. Keadaan ini akan menyebabkan semua bagian otot ventrikel di kedua ventrikel akan mulai berkontraksi pada saat yang hampir bersamaan dan kemudian melanjutkan kontraksi selama sekitar 0,3 detik.

Daya pompa efektif oleh kedua rongga ventrikel membutuhkah jenis kontraksi sinkron ini. Bila impuls jantung harus menjalar ke sepanjang ventrikel dengan lambat, sebagian besar massa ventrikel akan berkontraksi mendahului kontraksi yang ditimbulkan oleh massa ventrikel sisanya, sehingga secara keseluruhan daya pompa jantung akan sangat tertekan. Tentu saja, pada beberapa macam kelemahan jantung, yang beberapa di antaranya akan dibicarakan dalam Bab 12 dan 13, penjalaran lambat memang terjadi, dan efektivitas pemompaan ventrikel akan menurun sebanyak 20 hingga 30 persen.

## Pengaturan Irama Jantung dan Konduksi Impuls oleh Saraf Jantung: Saraf Simpatis dan Parasimpatis

Seperti telah ditunjukkan dalam Gambar 9-10 pada Bab 9, jantung dipersarafi oleh saraf simpatis dan saraf parasimpatis. Saraf parasimpatis (saraf vagus) terutama tersebar di nodus S-A dan nodus A-V, sebagian kecil tersebar di otot kedua atrium, dan sangat sedikit yang langsung ke otot ventrikel. Sebaliknya, saraf simpatis tersebar di semua bagian jantung, dengan pengaruh yang kuat terlihat pada otot ventrikel demikian juga dengan semua bagian lain.

**Perangsangan Parasimpatis (Vagus) Dapat Memperlambat atau Bahkan Menghambat Irama Jantung dan Konduksi "*Ventri-cular Escape*" (Ventrikel Lepas).** Perangsangan saraf-saraf para simpatis yang menuju ke jantung (vagus) akan menyebabkan pelepasan hormon *asetilkolin* pada ujung saraf vagus. Hormon ini mempunyai dua pengaruh utama pada jantung. Pertama, hormon ini akan menurunkan frekuensi irama nodus sinus, dan kedua, hormon ini akan menurunkan eksitabilitas serat-serat penghubung A-V yang terletak di antara otot-otot atrium dan nodus A-V, sehingga akan memperlambat penjalaran impuls jantung menuju ke ventrikel.

Perangsangan lemah sampai sedang saraf vagus akan memperlambat kecepatan pemompaan jantung sering sampai setengah dari normal. Perangsangan kuat saraf vagus dapat me-

nghentikan eksitasi ritmis dari nodus sinus atau menghambat total penjalaran impuls jantung dari atrium ke ventrikel melalui nodus A-V. Pada kedua kasus di atas, sinyal-sinyal eksitasi ritmis itu tidak lagi dijalarkan ke ventrikel. Ventrikel akan berhenti berdenyut selama 5 sampai 20 detik, tapi kemudian beberapa area kecil dalam serabut Purkinje, umumnya pada bagian septum ventrikel dari berkas A-V, akan mencetuskan iramanya sendiri dan menythabkan kontraksi ventrikel dengan frekuensi 15 sampai 40 denyut per menit. Fenomena ini disebut sebagai *ventrikel lepas (ventricular escape)*.

**Mekanisme Pengaruh Vagus**. Asetilkolin yang dilepaskan pada ujung saraf vagus sangat meningkatkan permeabilitas membran serat terhadap ion kalium, sehingga akan mempermudah terjadinya kebocoran kalium yang cepat dari serat-serat konduksi. Hal ini akan menyebabkan peningkatan kenegatifan di dalam serat, dan pengaruh ini disebut sebagai *hiperpolarisasi*, yang membuat jaringan yang mudah tereksitasi ini menjadi kurang peka, seperti telah dijelaskan dalam Bab 5.

Di dalam nodus sinus, keadaan hiperpolarisasi akan menurunkan potensial membran "istirahat" dari serat nodus sinus ke suatu nilai yang jauh lebih negatif daripada biasanya, yaitu sampai pada suatu nilai serendah –65 sampai –75 milivolt dibanding nilai normal sebesar –55 sampai –60 milivolt. Oleh karena itu, awal peningkatan potensial membran nodus sinus yang disebabkan oleh masuknya natrium dan kebocoran kalsium membutuhkan waktu lebih lama untuk mencapai nilai ambang potensial untuk eksitasi. Keadaan ini akan sangat memperlambat irama ritmis dari serat-serat nodus tersebut. Jika perangsangan saraf vagus ini cukup kuat, maka mungkin akan benar-benar menghentikan seluruh irama *self-excitation* dari nodus ini.

Di dalam nodus A-V, keadaan hiperpolarisasi akibat perangsangan saraf vagus akan menyulitkan serat-serat kecil atrium yang memasuki nodus untuk mencetuskan aliran listrik dalam jumlah cukup untuk merangsang serat-serat nodus. Oleh karena itu, akan terjadi penurunan faktor keamanan (*safety factor*) bagi penjalaran impuls jantung yang melewati serat penghubung untuk masuk ke dalam serat-serat nodus A-V. Penurunan yang derajatnya sedang hanya akan memperlambat konduksi impuls, tetapi penurunan yang besar akan menghambat konduksi secara keseluruhan.

**Pengaruh Perangsangan Simpatis pada Irama dan Konduksi Jantung.** Pada dasarnya, perangsangan saraf simpatis pada jantung akan menimbulkan pengaruh yang berlawanan dengan pengaruh yang ditimbulkan akibat perangsangan oleh saraf vagus, seperti yang diuraikan sebagai berikut. Pertama, perangsangan ini akan meningkatkan kecepatan pelepasan impuls darinodus sinus. Kedua, perangsangan ini akan meningkatkan kecepatan konduksi demikian juga dengan tingkat eksitabilitas di semua bagian jantung. Ketiga, perangsangan ini akan sangat meningkatkan kekuatan kontraksi semua otot-otot jantung, baik otot atrium maupun otot ventrikel, seperti yang telah dijelaskan dalam Bab 9.

Ringkasnya, perangsangan saraf simpatis akan meningkatkan seluruh aktivitas jantung. Perangsangan maksimal dapat meningkatkan frekuensi denyut jantung sampai tiga kali lipat dan dapat meningkatkan seluruh kekuatan kontraksi jantung sampai dua kali lipat.

**Mekanisme Pengaruh Simpatis**. Perangsangan saraf simpatis akan melepaskan hormon *norepinefrin* pada ujung saraf simpatis. Norepinefrin selanjutnya merangsang *reseptor adrenergik beta-1*, yang memengaruhi frekuensi denyut jantung. Sampai sekarang masih belum diketahui dengan jelas bagaimana mekanisme yang tepat mengenai kerja perangsangan adrenergik beta-1 pada serat-serat otot jantung, tetapi diyakini bahwa reseptor ini meningkatkan permeabilitas membran serat terhadap ion natrium dan kalsium. Di dalam nodus sinus, peningkatan permeabilitas natrium-kalsium akan menyebabkan potensial membran istirahat menjadi lebih positif dan juga menyebabkan peningkatan kecepatan penyimpangan ke atas potensial membran diastolik menuju ke nilai ambang agar timbul *self-excitation*, sehingga mempercepat *self-excitation* dan, oleh karena itu, akan meningkatkan frekuensi denyut jantung.

Di dalam nodus A-V dan berkas A-V, peningkatan permeabilitas natrium-kalsium akan membuat potensial aksi lebih mudah merangsang setiap berkas serat berikutnya, sehingga akan menurunkan waktu konduksi dari atrium menuju ke ventrikel.

Di bawah pengaruh perangsangan saraf simpatis, peningkatan permeabilitas terhadap ion kalsium, paling tidak sebagiannya, bertanggung jawab atas peningkatan kekuatan kontraksi otot jantung, sebab ion kalsium mempunyai peran yang sangat kuat dalam merangsang proses kontraksi miofibril.

## Daftar Pustaka


Barbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease, *Ann N Y Acad* Sci 1123:213, 2008.

Baruscotti M, Robinson RB: Electrophysiology and pacemaker function of the developing sinoatrial node, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2613, 2007.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks,*Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Chien KR, Domian IJ, Parker KK: Cardiogenesis and the complex biology of regenerative cardiovascular medicine, Science 322:1494, 2008.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome, *Circulation* 115:1921, 2007.

James TN: Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part 1—structure, *Prog Cardiovasc Dis* 45:235, 2002.

James TN: Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part II—function, *Prog Cardiovasc Di*s 45:327, 2003.

Kiber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, *Physiol Rev* 84:431, 2004.

Lakatta EG, Vinogradova TM, Maltsev VA: The missing link in the mystery of normal automaticity of cardiac pacemaker cells, Ann N Y Acad Sci 1123:41, 2008.

Leclercq C, Hare JM:Ventricular resynchronization: current state of the art, *Circulation* 109:296, 2004.

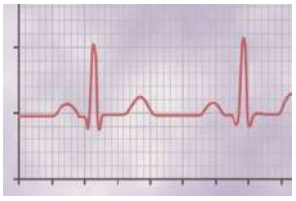
Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.

Mazgalev TN, Ho SY, Anderson RH: Anatomic-electrophysiological correlations concerning the pathways for atrioventricular conduction, *Circulation* 103:2660, 2001.

Schram G, Pourrier M, Melnyk P, et Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function, *Circ Res* 90:939, 2002.

Yasuma F, Hayano J: Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest* 125:683, 2004.

# Elektrokardiogram Normal



Sewaktu impuls jantung melewati jantung, arus listrik juga akan menyebar dari jantung ke dalam jaringan di dekatnya di sekeliling jantung. Sebagian kecil dari arus listrik ini akan menyebar ke segala arah mencapai permukaan tubuh. Bila ditempatkan elektroda pada kulit di sisi berlawanan dari jantung, maka potensial listrik yang dicetuskan oleh arus tersebut akan dapat direkam; rekaman ini dikenal sebagai elektrokardiogram. Elektrokardiogram normal yang didapatkan dari dua denyut jantung diperlihatkan pada Gambar 11-1.

## Karakteristik Elektrokardiogram Normal

Elektrokardiogram normal (lihat Gambar 11-1) terdiri atas sebuah gelombang P, sebuah kompleks QRS, dan sebuah gelombang T. Sering kali tetapi tidak selalu, kompleks QRS itu terdiri atas tiga gelombang yang terpisah, yakni gelombang Q, gelombang R, dan gelombang S.

Gelombang P disebabkan oleh potensial listrik yang dicetuskan sewaktu atrium berdepolarisasi sebelum kontraksi atrium dimulai. Kompleks QRS disebabkan oleh potensial listrik yang dicetuskan sewaktu ventrikel berdepolarisasi sebelum berkontraksi, yaitu sewaktu gelombang depolarisasi menyebar melewati ventrikel. Oleh karena itu, baik gelombang P maupun komponen komponen kompleks QRS disebut sebagai *gelombang depolarisasi.*

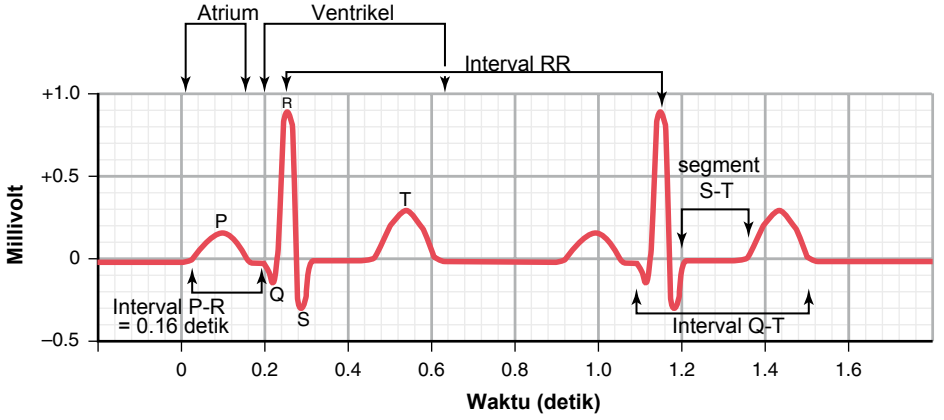
Gelombang T disebabkan oleh potensial listrik yang dicetuskan sewaktu ventrikel pulih dari keadaan depolarisasi. Di dalam otot ventrikel proses ini normalnya terjadi 0,25 sampai 0,35 detik sesudah depolarisasi, dan gelombang T dikenal sebagai *gelombang repolarisasi.*

Jadi, gambaran etektrokardiogram terdiri atas gelombang depolarisasi dan gelombang repolarisasi. Prinsip-prinsip depolarisasi dan repolarisasi ini telah dibicarakan dalam Bab 5. Perbedaan antara gelombang depolarisasi dan gelombang repolarisasi begitu pentingnya dalam gambaran elektrokardiografi sehingga diperlukan penjelasan yang lebih lanjut.

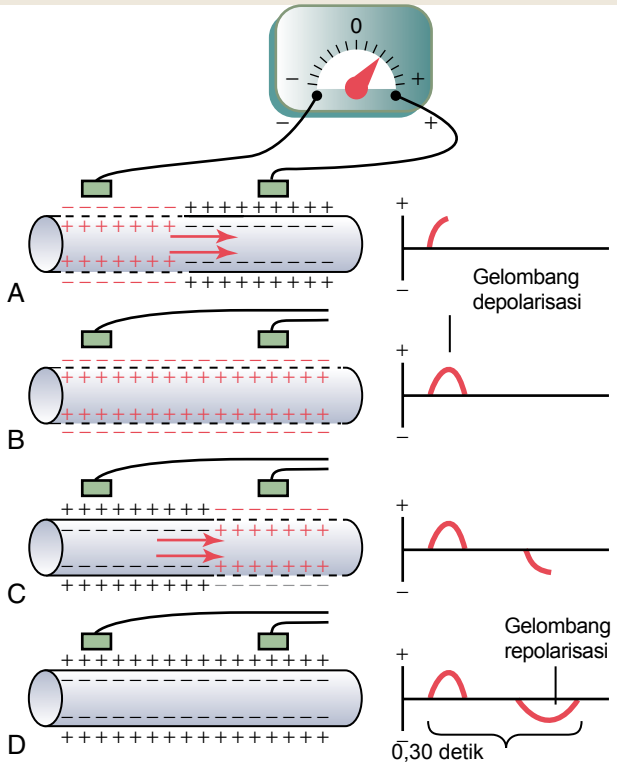
### Gelombang Depolarisasi vs Gelombang Repolarisasi

Gambar 11-2 menjelaskan empat tahap proses depolarisasi dan repolarisasi yang terjadi pada satu serat otot jantung. Selama berlangsungnya proses depolarisasi, potensial negatif normal di dalam serat akan membalik sehingga menjadi sedikit positif di sisi dalam dan sedikit negatif di sisi luar.

Pada Gambar 11-2*A*, proses depolarisasi diperlihatkan sebagai muatan positif di sisi dalam dan muatan negatif di sisi luar, sedang berjalan dari kiri ke kanan. Separuh bagian pertama dari serat sudah terdepolarisasi, sementara separuh sisanya masih dalam keadaan polarisasi. Oleh karena itu, elektroda kiri yang terletak di luar serat berada pada daerah kenegatifan dan elektroda kanan berada pada daerah kepositifan; keadaan ini akan membuat rekaman pada alat pengukur menjadi positif. Di sebelah kanan serabut serabut otot ditunjukkan rekaman potensial listrik antara kedua elektroda, seperti yang direkam oleh alat perekam berkecepatan tinggi. Dalam Gambar 11-2A




**Gambar 11-1** Elektrokardiogram normal.




**Gambar 11-2** Rekaman gelombang depolarisasi (*A* dan *B*) dan gelombang repolarisasi (*C* dan *D*) yang berasal dari serat otot jantung.

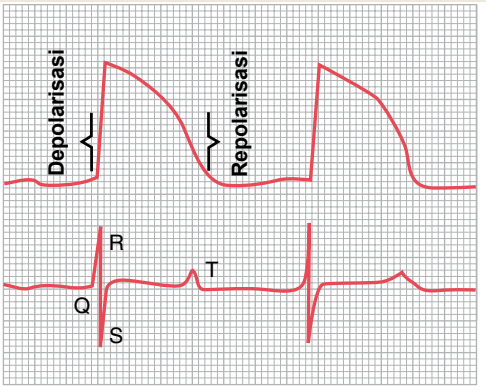
hendaknya diperhatikan bahwa pada saat depolarisasi telah mencapai setengah jalan, rekaman tersebut sudah naik sampai nilai positif maksimum.

Pada Gambar 11-2*B*, proses depolarisasi telah menyebar ke seluruh serat otot, dan rekaman di sebelah kanan sudah kembali ke garis dasar nol lagi karena kedua elektroda sekarang terletak pada daerah yang memiliki kenegatifan yang sama. Gelombang yang telah mengakhiri penjalarannya disebut *gelombang depolarisasi,* karena gelombang ini timbul dari penyebaran *depolarisas*i ke sepanjang membran serat otot.

Gambar 11-2*C* menunjukkan proses repolarisasi pada separuh bagian yang terjadi di dalam serabut otot yang sama, dengan kepositifan kembali ke sisi luar dari serat. Pada titik ini, elektroda kiri berada pada daerah kepositifan, dan elektroda kanan berada pada daerah kenegatifan. Keadaan ini berlawanan dengan polaritas yang tampak dalam Gambar 11-2A. Akibatnya, rekaman yang ditunjukkan di sebelah kanan akan menjadi negatif.

Dalam Gambar 11-2*D*, serabut otot telah seluruhnya mengalami repolarisasi, dan kedua elektroda sekarang berada dalam daerah kepositifan, sehingga tidak ada perbedaan potensial listrik yang dapat direkam di antara kedua elektroda ini. Jadi, pada rekaman yang di sebelah kanan, sekali lagi potensial kembali menjadi nol. Gelombang negatif yang telah mengakhiri perjalanan disebut gelombang repolarisasi sebab gelombang ini berasal dari penyebaran proses repolarisasi di sepanjang membran serabut otot.

Hubungan antara Potensial Aksi Monofasik pada Otot Ventrikel dengan Gelombang QRS dan Gelombang T pada Elektrokardiogram Standar. Potensial aksi monofasik yang terdapat pada otot ventrikel, seperti yang telah dibicarakan dalam Bab 10, dalam keadaan normal berlangsung




**Gambar 11-13** Atas, Potensial aksi monofasik yang berasal dari serat otot ventrikel selama fungsi jantung normal, menunjukkan proses depolarisasi yang cepat dan selanjutnya proses repolarisasi yang terjadi secara lambat selama stadium peateau, namun menjadi cepat sewaktu menuju ke bagian akhir. Bawah, gambaran elektrokardiogram yang direkam secara bersamaan.

antara 0,25 sampai 0,35 detik. Bagian puncak pada Gambar 11-3 menunjukkan sebuah rekaman potensial aksi monofasik yang berasal dari sebuah mikroelektroda yang disisipkan di bagian dalam satu serat otot ventrikel. Bagian potensial aksi yang melengkung ke atas disebabkan oleh depolarisasi, dan kembalinya potensial aksi ke garis dasar disebabkan oleh repolarisasi,

Perhatikan bagian bawah gambar yang memperlihatkan sebuah rekaman elektrokardiogram secara serentak dari ventrikel yang sama, yang menunjukkan bahwa gelombang QRS muncul pada awal potensial monofasik dan gelombang T muncul di bagian akhir. Perhatikan terutama *sewaktu otot ventrikel dalam keadaan polarisasi lengkap atau depolarisasi lengkap ternyata sama sekali tidak ada potensial yang terekam pada elektrokardiogram.* Potensial tersebut akan terekam hanya bila sebagian otot dalam keadaan polarisasi dan sebagian lagi terdepolarisasi sehingga aliran arus listrik tersebut mengalir dari satu bagian ventrikel menuju ke bagian ventrikel yang lain, dan oleh karena itu arus listrik juga akan mengalir ke permukaan tubuh untuk menimbulkan gambaran elektrokardiogram.

## Hubungan antara Kontraksi Atrium dan Kontraksi Ventrikel terhadap Gelombang Elektrokardiogram

Sebelum kontraksi otot dapat terjadi, proses depolarisasi harus menyebar ke seluruh otot untuk mengawali proses kimiawi dan kontraksi. Merujuk kembali pada Gambar 11-1, gelombang P terjadi pada permulaan kontraksi atrium, dan gelombang kompleks QRS terjadi pada awal kontraksi ventrikel. Ventrikel akan tetap berkontraksi sampai sesudah proses repolarisasi terjadi, yakni sampai gelombang T berakhir.

Atrium mengalami repolarisasi sekitar 0,15 sampai 0,2 detik setelah gelombang P berakhir. Saat ini bertepatan dengan terjadinya kompleks QRS yang direkam dalam elektrokardiogram. Oleh karena itu, gelombang repolarisasi atrium, yang dikenal dengan *gelombang T atrium,* biasanya menjadi tertutup oleh besarnya kompleks QRS. Oleh karena alasan tersebut, gelombang T atrium jarang dapat dilihat dalam elektrokardiogram.

Dalam gambar elektrokardiogram normal, gelombang T adalah gelombang repolarisasi ventrikel. Biasanya, beberapa serat otot ventrikel mulai berepolarisasi kira-kira 0,20 detik sesudah permulaan gelombang depolarisasi (kompleks QRS), namun pada kebanyakan serat lainnya, proses repolarisasi membutuhkan waktu sampai 0,35 detik. Jadi, proses repolarisasi ventrikel akan memerlukan waktu yang lama, kira-kira 0,15 detik. Dengan

alasan inilah, gelombang T dalam gambar elektrokardiogram normal merupakan gelombang yang memanjang, namun voltase gelombang T itu sangat kecil dibandingkan dengan voltase kompleks QRS, sebagian disebabkan oleh perpanjangan proses repolarisasi tadi.

### Kalibrasi Voltase dan Waktu pada Elektrokardiogram

Semua rekaman elektrokardiogram dibuat dengan garis kalibrasi yang tepat pada kertas rekaman. Garis kalibrasi ini dapat sudah digariskan pada sebuah kertas, seperti bila mempergunakan alat pena rekaman, atau dapat juga dibuat di atas kertas pada waktu yang bersamaan dengan perekaman elektrokardiogram, yang akan ditemukan bila menggunakan elektrokardiograf tipe fotografik.

Seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 11-1, garis kalibrasi horizontal diatur sedemikian rupa sehingga sepuluh kotak kecil ke atas atau ke bawah dalam elektrokardiogram standar menunjukkan voltase sebesar 1 milivolt, dengan kepositifan ke arah atas, dan kenegatifan ke arah bawah.

Garis vertikal yang terdapat pada elektrokardiogram menunjukkan garis kalibrasi waktu. Sebuah elektrokardiogram lazimnya dijalankan pada kertas dengan kecepatan 25 milimeter per detik, meskipun kadang-kadang kecepatan yang lebih tinggi juga digunakan. Oleh sebab itu, tiap 25 milimeter ke arah horizontal adalah sebesar 1 detik dan setiap 5 milimeter segmen, ditunjukkan oleh garis vertikal tebal, menunjukkan waktu sebesar 0,20 detik. Interval 0,20 detik ini ini dibagi lagi menjadi lima interval yang lebih kecil oleh garis tipis, dan setiap interval yang kecil ini besarnya 0,04 detik.

**Voltase Normal dalam Elektrokardiogram.** Rekaman besarnya voltase gelombang yang terdapat dalam elektrokardiogram normal bergantung kepada cara pemasangan elektroda pada permukaan tubuh dan jarak elektroda ke jantung. Bila salah satu elektroda dipasang tepat di atas ventrikel dan elektroda yang kedua ditempatkan di bagian tubuh lain yang jauh dari jantung, voltase kompleks QRS mungkin sebesar 3 sampai 4 milivolt. Voltase ini pun masih kecil bila dibandingkan dengan potensial aksi monofasik sebesar 110 milivolt yang direkam secara langsung pada membran otot jantung. Bila elektrokardiogram direkam dengan memasang elektroda pada kedua lengan atau pada satu lengan dan satu tungkai, voltase kompleks QRS biasanya sebesar 1 sampai 1,5 milivolt, mulai dari puncak gelombang R sampai ke dasar gelombang S; besarnya voltase gelombang P antara 0,1 dan 0,3 milivolt; dan voltase gelombang T antara 0,2 dan 0,3 milivolt.

**Interval P-Q atau Interval P-R.** Lama waktu antara permulaan gelombang P dan permulaan kompleks QRS adalah interval waktu antara permulaan eksitasi listrik atrium dan permulaan eksitasi ventrikel. Periode waktu ini disebut sebagai *interval P-Q*. Interval P-Q normal adalah kira-kira 0,16 detik. (Sering kali interval ini juga disebut sebagai *interval P-R* sebab gelombang Q sering tidak ada).

Interval **Q-T.** Kontraksi ventrikel berlangsung hampir dari permulaan gelombang Q (atau gelombang R, jika gelombang Q tidak ada) sampai akhir gelombang T. Interval ini disebut sebagai *interval Q-T* dan biasanya kira-kira 0,35 detik. Penentuan Frekuensi Denyut Jantung dengan Elektrokardiogram. Frekuensi denyut jantung dapat dengan mudah ditentukan dengan bantuan elektrokardiogram, sebab frekuensi denyut jantung berbanding terbalik dengan interval waktu di antara dua denyut jantung yang berurutan. Bila interval di antara dua denyut jantung seperti yang ditentukan dengan garis kalibrasi waktu adalah 1 detik, maka frekuensi denyut jantung adalah 60 kali/menit. Interval normal di antara dua kompleks QRS yang berurutan pada orang dewasa kira-kira 0,83 detik. Jadi frekuensi denyut jantung sebesar 60/0,83 kali per menit, atau 72 kali/menit.

## Metode Perekaman Elektrokardiogram

Kadang arus listrik yang dicetuskan oleh otot jantung selama satu denyut jantung dapat mengubah besarnya potensial listrik dan polaritas pada sisi-sisi yang berurutan dari jantung dalam waktu kurang dari 0,01 detik. Oleh karena itu, penting kiranya ditekankan bahwa setiap alat perekam elektrokardiogram harus mampu menanggapi dengan cepat setiap perubahan potensial listrik ini.

### Alat Perekam Elektrokardiograf

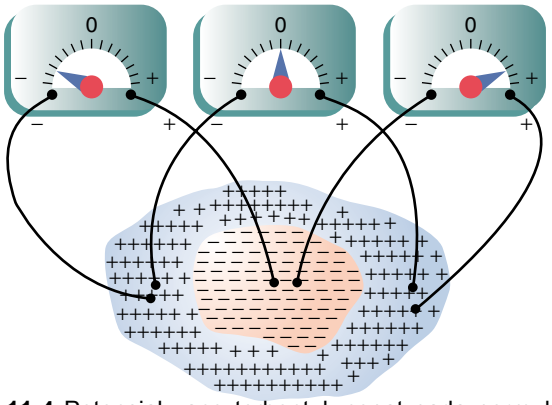
Sebagian besar elektrokardiograf klinik modern menggunakan sistem berbasis komputer dan gambaran elektronik, sementara yang lainnya menggunakan sebuah pena perekam langsung, yang akan menulis gambaran elektrokardiogram dengan sebuah pena langsung pada lapisan kertas yang berjalan. Kadang-kadang pena merupakan sebuah pipa kecil yang satu ujungnya dihubungkan dengan tempat penampungan tinta, dan ujung bagian perekam dihubungkan dengan sistem elektromagnetik kuat yang mampu menggerakkan pena maju dan mundur pada kecepatan tinggi. Sewaktu kertas bergerak ke depan, pena akan merekam elektrokardiogram. Pergerakan pena dikendalikan dengan penguat elektronik yang sesuai, yang dihubungkan ke elektroda elektrokardiografik pada pasien.

Sistem pena perekam lainnya, menggunakan kertas khusus yang tidak membutuhkan tinta dalam jarum perekamnya. Kertas sejenis itu akan menjadi hitam bila terpapar dengan panas; jarum itu sendiri dibuat menjadi sangat panas oleh arus listrik yang mengalir melalui ujungnya. Jenis kertas yang lain akan menjadi hitam sewaktu arus listrik mengalir dari ujung jarum melalui kertas menuju ke elektroda yang terdapat di balik kertas itu. Cara ini akan meninggalkan suatu garis hitam pada kertas di tempat yang disentuh oleh jarum.

## Aliran Listrik di Seketiling Jantung Selama Siklus Jantung

### Perekaman Potensial Listrik dari Massa Sinsitium Otot Jantung yang Mengalami Depolarisasi Sebagian

Gambar 11-4 menunjukkan massa sinsitium otot jantung yang telah terangsang pada titik pusatnya. Sebelum terangsang, semua bagian luar sel otot itu bermuatan positif dan bagian dalam bermuatan negatif. Oleh karena alasan-alasan yang telah dijelaskan dalam Bab 5 sewaktu membahas membahas potensial membran, begitu suatu daerah sinsitium jantung ter-



**Gambar 11-4** Potensial yang terbentuk cepat pada permukaan massa otot jantung yang telah mengalami depolarisasi di bagian pusatnya.

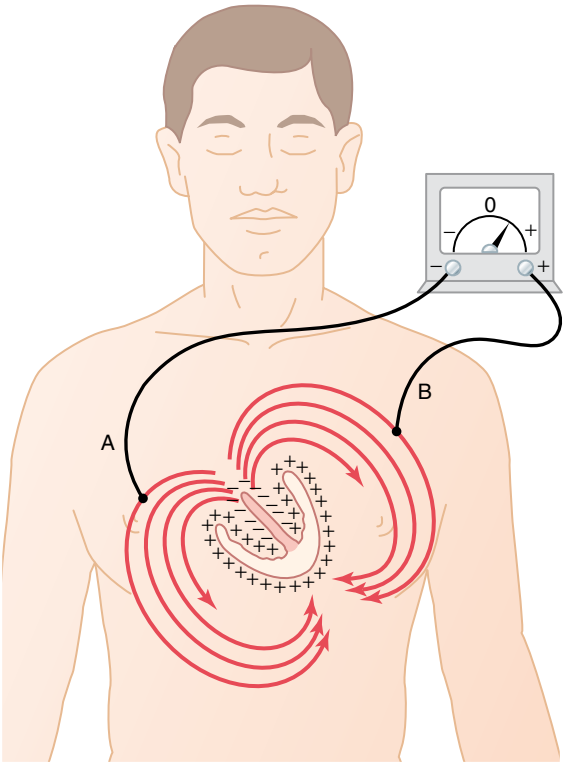
depolarisasi, muatan negatif akan bocor keluar dari serabut otot yang mengalami depolarisasi, sehingga daerah permukaan ini menjadi elektronegatif, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 11-4 dengan tanda negatif. Sisa permukaan jantung yang masih tetap dalam keadaan polarisasi, ditunjukkan dengan tanda positif. Oleh karena itu, bila alat pengukur yang ujung negatifnya dihubungkan ke daerah yang mengalami depolarisasi dan ujung positifnya dihubungkan ke daerah yang masih mengalami polarisasi, seperti yang ditunjukkan di bagian kanan gambar tersebut, maka rekaman yang didapat akan positif.

Dalam Gambar 11-4, juga digambarkan dua tempat yang dapat dipakai untuk menempatkan elektroda dan pembacaan alat pengukur. Hal ini hendaknya dipelajari secara teliti, dan pembaca diharapkan dapat menerangkan sendiri penyebab dari apa yang terbaca pada alat pengukur. Oleh karena proses depolarisasi menyebar ke segala arah melalui jantung, perbedaan potensial yang tampak dalam gambar hanya menetap selama seperbeberapa ribu detik, dan perhitungan voltase yang sebenarnya hanya dapat dilakukan dengan alat perekam yang berkecepatan tinggi.

### Aliran Arus Listrik yang Mengelilingi Jantung pada Dada

Gambar 11-5 menunjukkan otot ventrikel yang terletak di dalam dada. Bahkan paru, walaupun sebagian besar terisi dengan udara, dapat menghantarkan arus listrik yang cukup besar, dan cairan yang terdapat dalam jaringan lain di sekeliling jantung juga dapat menghantarkan aliran listrik dengan mudah. Oleh karena itu, sebenarnya jantung terendam di dalam media yang konduktif. Bila satu bagian ventrikel mengalami depolarisasi dan oleh karena itu, menjadi elektronegatif dibandingkan bagian lainnya, aliran listrik akan mengalir dari daerah yang terdepolarisasi menuju ke daerah yang terpolarisasi melalui jalur melingkar yang besar, seperti yang dilukiskan dalam gambar ini.

Dari pembicaraan mengenai sistem Purkinje dalam Bab 10 dapat diingat kembali bahwa impuls jantung mula-mula akan sampai di bagian septum ventrikel dan selanjutnya segera menyebar ke permukaan dalam dan sisa ventrikel lainnya, seperti yang digambarkan sebagai daerah berarsir dan diberi tanda negatif dalam Gambar 11-5. Keadaan ini akan menyebabkan kenegatifan di bagian dalam ventrikel, sedangkan di bagian luar dinding ventrikel akan mengalami kepositifan, dengan arus listrik akan mengalir melewati cairan yang terdapat di sekeliling ventrikel menurut jalur elips, seperti yang diperli-




**Gambar 11-5** Aliran listrik pada dada di sekeliling ventrikel yang terdepolarisasi sebagian.

hatkan oleh anak panah yang melengkung dalam gambar ini. Bila semua garis aliran listrik dirata-ratakan menurut perhitungan aljabar (jalur elips), maka kita akan menjumpai bahwa arus listrik rata-rata dengan kenegatifan mengalir ke basal jantung dan arus listrik rata-rata *dengan kepositifan akan mengalir ke bagian apeks.*

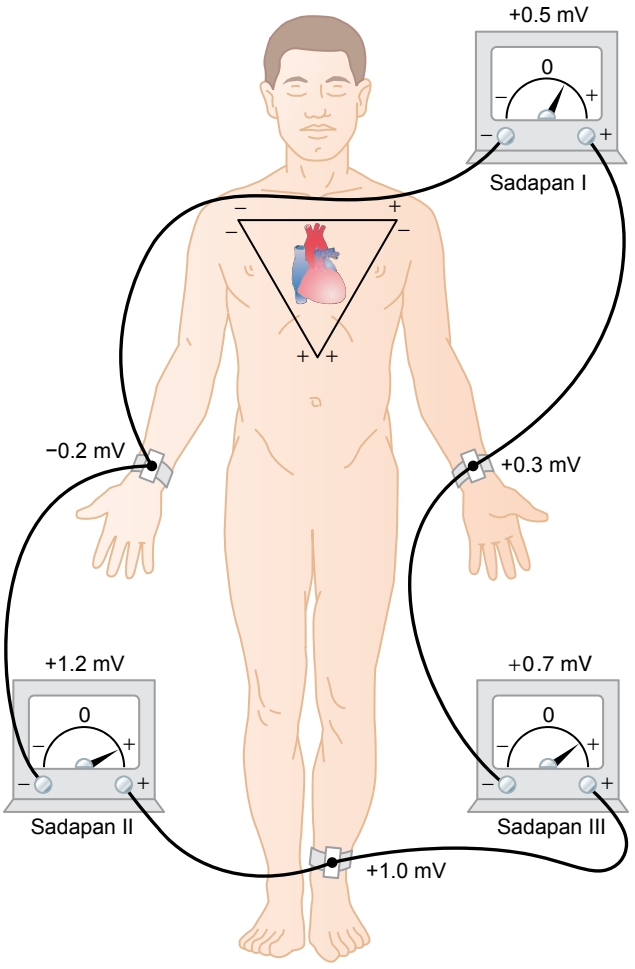
Selama berlangsungnya sebagian besar sisa proses depolarisasi, arus juga tetap mengalir menurut arah penyebaran yang sama, sementara depolarisasi menyebar dari permukaan endokardium keluar melalui massa otot ventrikel. Kemudian, sesaat sebelum proses depolarisasi selesai melintasi ventrikel, selama kira-kira 0,01 detik, rata-rata arah aliran arus listrik ini akan terbalik, yakni akan mengalir dari apeks ventrikel menuju ke bagian basal, sebab bagian jantung yang paling akhir terdepolarisasi adalah dinding bagian luar ventrikel yang dekat dengan basal jantung

Dengan demikian, pada ventrikel jantung yang normal, selama hampir seluruh siklus depolarisasi, arus mengalir dari negatif ke positif, terutama dari arah basal jantung menuju ke apeks, kecuali pada bagian paling akhir dari proses depolarisasi. Bila alat pengukur dihubungkan dengan elektroda di permukaan tubuh, seperti yang terdapat dalam Gambar 11-5, elektroda yang terletak dekat dengan bagian basal akan menjadi negatif, sedangkan yang dekat dengan apeks akan menjadi positif, dan alat perekam akan memperlihatkan rekaman yang positif dalam elektrokardiogram.

## Sadapan-Sadapan Elektrokardiografik

### Ketiga Sadapan Anggota Badan Bipolar

Gambar 11-6 menggambarkan hubungan listrik antara anggota badan dengan alat elektrokardiograf yang dipakai untuk merekam elektrokardiogram yang disebut *sebagai sadapan anggota badan bipolar standar.* lstilah "bipolar" berarti bahwa elektrokardiogram




**Gambar 11-6** Susunan elektroda yang lazim dipakai untuk merekam sadapan-sadapan elektrokardiografik standar. Tampak segitiga Einthoven yang digambarkan di dada.

yang disebut sebagai *sadapan anggota badan bipolar standar.* lstilah "bipolar" berarti bahwa elektrokardiogram yang direkam itu berasal dari dua elektroda yang terletak pada bagian jantung yang berbeda, dalam hal ini pada anggota badan. Jadi, sebuah "sadapan" bukan merupakan sebuah kabel tunggal yang dihubungkan dari tubuh, tetapi merupakan gabungan dari dua kabel dan elektrodanya untuk membentuk sebuah sirkuit yang menyeluruh antara tubuh dan elektrokardiograf. Pada masing-masing contoh di bawah ini, elektrokardiograf digambarkan sebagai alat pengukur listrik dalam bentuk diagram, walaupun sebenarnya elektrokardiograf merupakan alat perekam berkecepatan tinggi dengan kertas yang berjalan.

**Sadapan I.** Sewaktu merekam sadapan anggota badan ujung negatif elektrokardiograf dihubungkan ke lengan kanan dan ujung positifnya pada lengan kiri. Oleh karena itu, kalau titik yang menghubungkan lengan kanan dengan dada bersifat elektronegatif, dibanding dengan titik yang menghubungkan lengan kiri, maka rekaman elektrokardiografnya akan menjadi positif, yakni, di atas garis voltase nol pada elektrokardiogram. Jika terjadi sebaliknya, rekaman elektrokardiografnya akan berada di bawah garis tersebut.

**Sadapan II.** Untuk merekam sadapan anggota badan ujung negatif elektrokardiograf dihubungkan ke lengan kanan dan ujung positifnya pada tungkai kiri. Oleh karena itu, bila lengan kanan bersifat negatif dibanding dengan tungkai kiri, maka rekaman elektrokardiografnya akan positif.

**Sadapan III.** Untuk merekam sadapan anggota badan III, ujung negatif elektrokardiograf dihubungkan ke lengan kiri dan ujung positifnya dihubungkan pada tungkai kiri. Ini berarti bahwa rekaman elektrokardiograf akan menjadi positif bila lengan kiri bersifat negatif dibanding dengan tungkai kirinya.

**Segitiga Einthoven.** Dalam Gambar 11-6, tampak sebuah segitiga yang disebut sebagai **segitiga Einthoven,** yang digambarkan mengelilingi daerah jantung. Segitiga ini mengilustrasikan bahwa kedua lengan dan tungkai kiri membentuk puncak dari sebuah segitiga yang mengelilingi jantung. Kedua puncak di bagian atas segitiga itu menunjukkan titik-titik tempat kedua lengan berhubungan secara listrik dengan cairan yang terdapat di sekeliling jantung, dan puncak bawah merupakan titik tempat tungkai kiri berhubungan dengan cairan.

**Hukum Einthoven.** Hukum Einthoven menyatakan bahwa bila besar potensial listrik dapat diketahui setiap saat pada dua dari tiga sadapan anggota badan bipolar, besar potensial pada sadapan ketiga dapat ditentukan secara matematik hanya dengan menjumlahkan besar kedua potensial pertama. Namun, sewaktu menjumlahkan hendaknya benar-benar diperhatikan letak tanda positif dan tanda negatif pada berbagai sadapan yang berbeda.

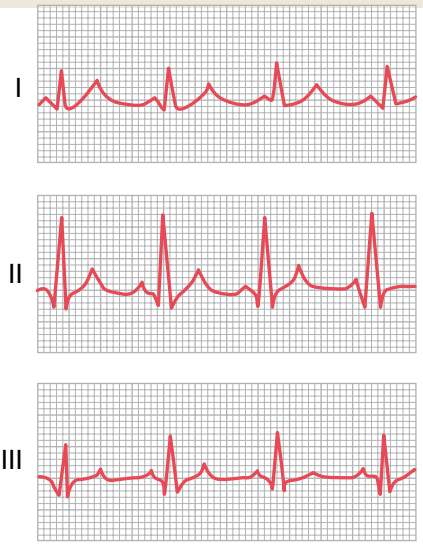
Sebagai contoh, marilah kita menganggap untuk sementara, seperti yang dituliskan dalam Gambar 11-6, bahwa lengan kanan −0,2 milivolt (negatif) dibandingkan dengan potensial rata-rata dalam tubuh, lengan kiri +0,3 milivolt (positif), dan tungkai kiri +1,0 milivolt (positif). Bila kita perhatikan alat pengukur yang tertera dalam gambar tersebut, tampak bahwa sadapan I akan merekam potensial positif sebesar +0,5 milivolt, sebab nilai ini merupakan selisih antara −0,2 milivolt yang terdapat pada lengan kanan dan +0,3 milivolt yang terdapat pada lengan kiri. Demikian pula, sadapan III merekam potensial positif sebesar +0,7 milivolt, dan sadapan II merekam potensial positif sebesar +1,2 milivolt sebab nilai-nilai ini merupakan selisih potensial yang segera terjadi di antara pasangan anggota badan yang sesuai.

Sekarang, perhatikan bahwa jumlah voltase pada sadapan I dan sadapan III sesuai dengan voltase pada sadapan II; yakni, 0,5 ditambah 0,7 sesuai dengan 1,2. Secara matematik, asas ini disebut sebagai hukum Einthoven, dan ternyata hukum ini berlaku pada setiap saat perekaman elektrokardiogram yang menggunakan ketiga bipolar "standar':

**Gambaran Elektrokardiogram Normal yang Direkam dari Ketiga Sadapan Anggota Badan Bipolar Standar.** Gambar 11-7 memperlihatkan rekaman elektrokardiogram pada sadapan I, II dan III. Jelas bahwa gambaran elektrokardiogram pada ketiga sadapan serupa satu sama lainnya, sebab semua sadapan tersebut merekam gelombang P yang positif dan gelombang T yang positif, dan bagian utama dari kompleks QRS juga direkam positif dalam setiap elektrokardiogram.

Pada analisis ketiga elektrokardiogram, dengan cara pengukuran yang teliti dan pengamatan polaritas yang cermat, dapat ditunjukkan bahwa pada setiap saat, jumlah potensial dalam sadapan I dan III sesuai dengan besar potensial dalam sadapan II, sehingga menggambarkan keabsahan dari hukum Einthoven tersebut.

Oleh karena hasil rekaman yang didapat dari semua sadapan anggota badan bipolar sama satu dengan yang lainnya, tidak begitu menjadi masalah sadapan yang mana yang akan direkam bila kita ingin mendiagnosis bermacam-macam aritmia jantung, sebab diagnosis aritmia jantung terutama bergantung pada




**Gambar 11-7** Elektrokardiogram normal yang direkam dari ketiga sadapan elektrokardiografi standar.

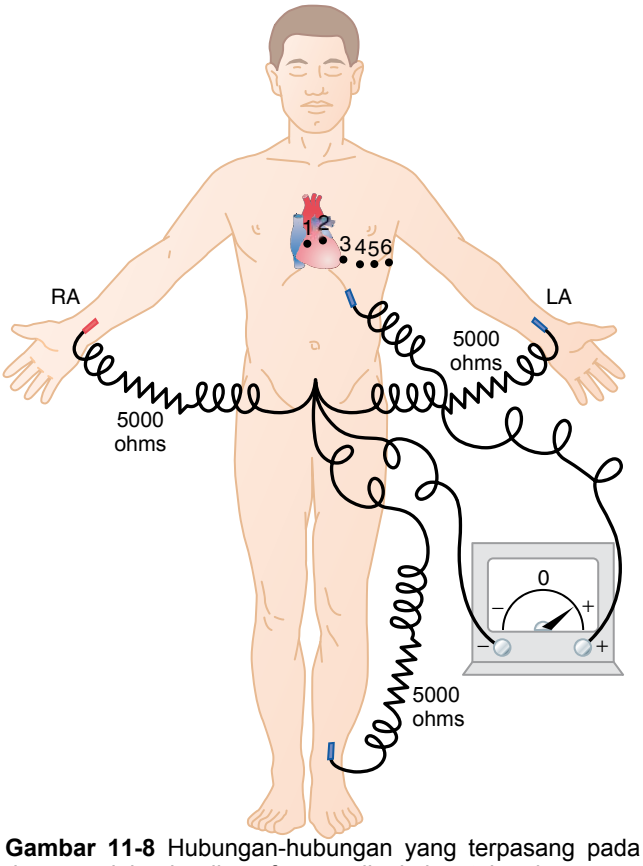
waktu di antara gelombang yang berbeda dalam siklus jantung. Tetapi bila kita ingin mendiagnosis kerusakan pada otot ventrikel atau otot atrium atau pada sistem konduksi Purkinje, sadapan yang akan dipakai untuk merekam sangat menentukan, sebab kelainan kontraksi otot jantung atau konduksi impuls jantung akan sangat mengubah pola elektrokardiogram yang terekam pada beberapa sadapan, walaupun bisa tidak memengaruhi sadapan yang lain. Interpretasi elektrokardiografik pada kedua tipe kondisi berikut ini kardiomiopati dan aritmia jantung akan dibicarakan secara terpisah dalam Bab 12 dan 13.

### Sadapan Dada (Sadapan Prekordial)

Sering kali gambaran elektrokardiogram direkam dengan cara menempatkan sebuah elektroda pada permukaan anterior dada langsung di atas jantung, yakni pada salah satu titik yang tampak dalam Gambar 11-8. Elektroda ini dihubungkan dengan ujung positif pada elektrokardiograf, sedangkan elektroda negatif yang disebut sebagai *elektroda indiferen,* dihubungkan melalui tahanan listrik yang sama ke lengan kanan, lengan kiri, dan tungkai kiri, semuanya pada saat yang bersamaan seperti yang tampak dalam gambar tersebut. Biasanya dari dinding anterior dada dapat direkam enam macam sadapan dada standar, satu per satu, keenam elektroda dada diletakkan secara berurutan pada enam titik seperti dalam diagram. Macam-macam rekaman tersebut dikenal sebagai sadapan $V_1$, $V_2$, $V_3$, $V_4$, $V_5$ dan $V_6$.

Gambar 11-9 menggambarkan elektrokardiogram jantung sehat yang direkam dengan keenam sadapan dada standar ini. Oleh karena permukaan jantung terletak dekat dengan dinding dada, maka tiap-tiap sadapan dada terutama merekam potensial listrik dari otot-otot jantung yang tepat berada di bawah elektroda. Oleh karena itu, kelainan-kelainan ventrikel yang relatif kecil, terutama sekali yang ada di dalam dinding ventrikel anterior, dapat menyebabkan, perubahan-perubahan yang nyata pada rekaman elektrokardiogram yang direkam dari masing-masing sadapan dada ini.

Pada sadapan dan $V_2$, rekaman QRS dari jantung normal terutama negatif, sebab seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 11-8, elektroda dada pada sadapan-sadapan ini terletak lebih dekat dengan basal jantung daripada apeks, dan

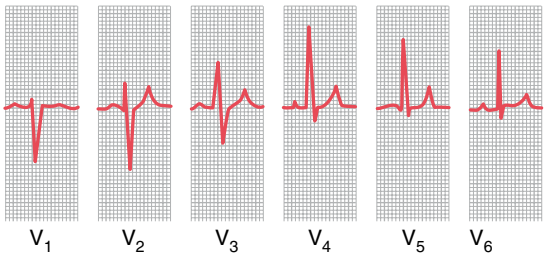



**Gambar 11-8** Hubungan-hubungan yang terpasang pada tubuh dengan elektrokardiograf yang dipakai untuk rekaman sadapan dada. LA, lengan kiri; RA, lengan kanan.

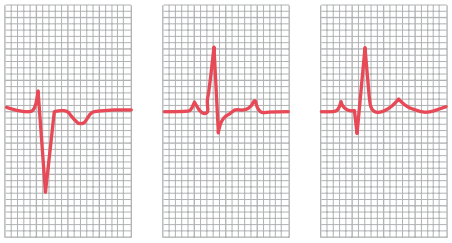
basal jantung merupakan arah kenegatifan selama berlangsungnya sebagian besar proses depolarisasi ventrikel. Sebaliknya, kompleks QRS dalam sadapan $V_4$, $V_5$ dan $V_6$ terutama positif sebab elektroda dada dalam sadapan-sadapan ini terletak lebih dekat dengan apeks jantung yang merupakan arah kepositifan selama berlangsungnya sebagian besar proses depolarisasi.

### Sadapan Anggota Badan Unipolar yang Diperbesar (Augmented)

Sistem sadapan lain yang pemakaiannya sudah meluas yaitu sadapan anggota badan unipolar yang diperbesar (*augmented unipolar limb lead*). Pada tipe perekaman ini, kedua anggota badan dihubungkan melalui tahanan listrik dengan ujung negatif alat elektrokardiograf, sedangkan anggota badan yang ketiga dihubungkan dengan ujung positif. Bila ujung positif terletak pada lengan kanan, maka sadapan dikenal sebagai sadapan aVR; bila pada lengan kiri, maka disebut sebagai sadapan aVL; dan bila pada tungkai kiri, maka disebut sebagai sadapan aVF.




**Gambar 11-9** Elektrokardiogram normal yang direkam dari keenam sadapan dada standar.s.




**Gambar 11-10** Elektrokardiogram normal yang direkam dari ketiga sadapan anggota badan unipolar yang diperbesar

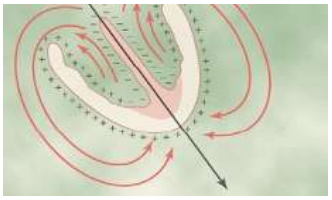
Rekaman yang normal dari sadapan anggota badan unipolar yang diperbesar itu ditunjukkan dalam Gambar 11-10. Rekaman ini serupa dengan rekaman yang didapat dari sadapan anggota badan yang standar, kecuali bahwa rekaman yang berasal dari sadapan aVR tampak terbalik. (Mengapa terjadi inversi seperti ini? Pelajari tentang hubungan polaritas dengan elektrokardiograf untuk mengetahui hal ini)

## Daftar Pustaka

Lihat daftar pustaka pada Bab 13.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Penafsiran Elektrokardiografi Kelainan Otot Jantung dan Kelainan Aliran Darah Koroner: Suatu Analisis Vektor



Dari pembahasan pada Bab 10 tentang penghantaran impuls di jantung, sudah jelas bahwa setiap perubahan dalam pola penghantaran ini dapat menimbulkan potensial listrik yang abnormal di sekeliling jantung dan, akibatnya, dapat mengubah bentuk gelombang elektrokardiogram. Dengan alasan inilah, sebagian besar kelainan otot jantung yang serius dapat didiagnosis dengan menganalisis kontur gelombang pada berbagai sadapan elektrokardiografi.

## Prinsip-Prinsip Analisis Vektor pada Etektrokardiogram

### Penggunaan Vektor untuk Menggambarkan Potensial Listrik

Untuk memahami bagaimana kelainan jantung memengaruhi kontur gelombang elektrokardiogram, terlebih dahulu kita harus mengenal dengan baik pengertian tentang *vektor* dan *analisis vektor* yang berlaku bagi potensial listrik di dalam dan di sekeliling jantung.

Di dalam Bab 11, sebenarnya beberapa kali telah ditekankan bahwa arus listrik jantung menjalar dengan arah tertentu di dalam jantung dalam waktu sekejap pada setiap siklus jantung. Sebuah vektor adalah anak panah yang menunjukkan arah potensial listrik yang dibangkitkan oleh arus listrik tersebut, dengan kepala *panah menunjukkan arah positif*. Juga, sesuai kesepakatan, panjang panah digambarkan setara dengan tegangan *potensial listrik tersebut.*

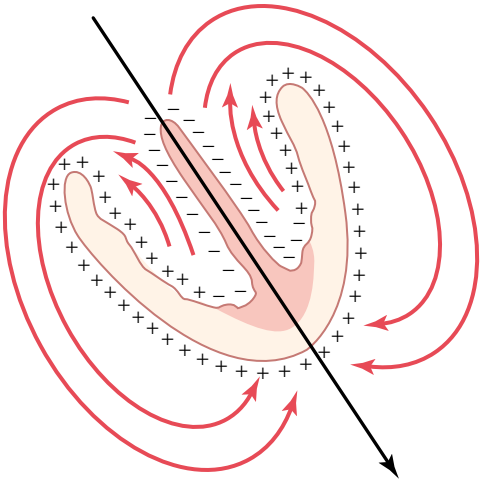
### Vektor "Resultan" di Jantung pada Sembarang Waktu

Gambar 12-1 memperlihatkan depolarisasi septum ventrikel dan bagian-bagian dinding endokardium di apeks kedua ventrikel, diperlihatkan melalui bidang berbayang abu-abu dan tanda negatif. Pada eksitasi jantung sesaat ini, arus listrik mengalir di antara daerah terdepolarisasi di dalam jantung dan daerah tak-terdepolarisasi di luar jantung yang ditunjukkan dengan panah panjang berbentuk elips. Sedikit arus listrik juga mengalir di dalam rongga-rongga jantung, langsung dari daerah terdepolarisasi menuju ke daerah yang masih terpolarisasi. Secara keseluruhan, arus listrik yang mengalir ke bawah dari basis ventrikel menuju ke apeks jauh lebih banyak daripada yang mengalir ke arah atas. Oleh karena itu, penjumlahan vektor sesaat untuk potensial yang dibangkitkan ini disebut sebagai vektor rata-rata sesaat, digambarkan dengan anak panah hitam panjang yang ditarik melalui tengah-tengah ventrikel, dengan arah dari basis menuju apeks jantung. Lebih lanjut, karena penjumlahan arus ini sangat besar, potensial listrik juga besar, dan vektornya panjang.

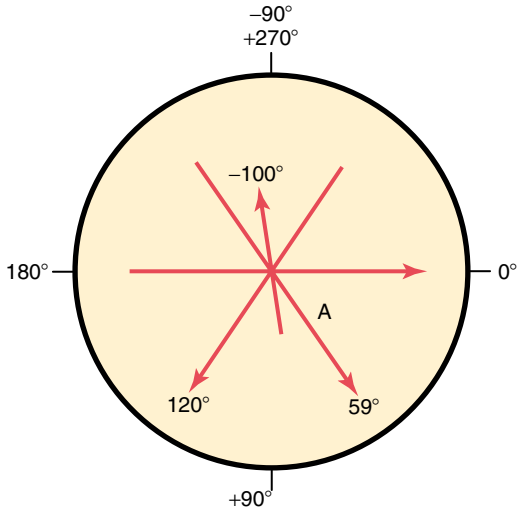
### Arah Vektor Dinyatakan dalam Derajat

Bila sebuah vektor terletak horizontal dan mengarah ke sisi kiri orang tersebut, vektor itu dikatakan menunjuk ke arah 0 derajat, seperti yang digambarkan pada Gambar 12-2. Dari titik nol ini, skala vektor berputar searah jarum jam; bila vektor berasal dari atas lurus ke bawah, vektor tersebut menunjuk ke arah +90 derajat; bila vektor itu berjalan dari sisi kiri ke sisi kanan subjek, vektor tersebut mempunyai arah +180 derajat; dan bila vektor bergerak ke atas, vektor tersebut mempunyai arah —90 (atau +270) derajat.

Pada jantung yang normal, arah vektor rata-rata selama penyebaran gelombang depolarisasi melalui ventrikel, yang disebut vektor QRS rata-rata, besarnya kira-kira +59 derajat. Vektor ini ditunjukkan oleh garis vektor A yang melalui titik pusat dengan arah +59 derajat pada Gambar 12-2. Artinya, pada sebagian besar gelombang depolarisasi, bagian apeks jantung tetap positif dibandingkan dengan bagain basis jantung, seperti yang akan dibicarakan kemudian dalam bab ini



**Gambar 12-1** Vektor rata-rata pada ventrikel yang terdepolarisasi parsial.



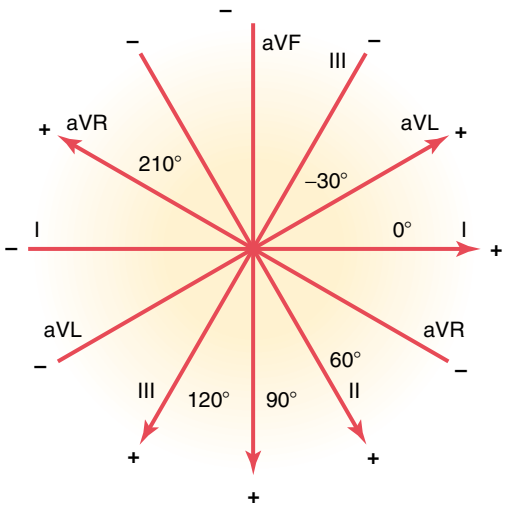

**Gambar 12-2** Vektor-vektor yang dilukiskan untuk memperhatikan potensial dari beberapa jantung dan "sumbu" potensialnya (dinyatakan dalam derajat) untuk masing-masing jantung.

## Sumbu untuk Masing-Masing Sadapan Bipolar Standar dan Sadapan Anggota Badan Unipolar

Dalam Bab 11, telah dijelaskan ketiga sadapan bipolar standar dan tiga sadapan anggota badan unipolar. Setiap sadapan ini sebenarnya berupa sepasang elektroda yang dihubungkan ke badan pada tempat yang berseberangan terhadap jantung, dan arah dari elektroda negatif ke elektroda positif itu disebut "sumbu" sadapan. Sadapan I direkam dari dua elektroda yang masing-masing diletakkan pada lengan kiri dan kanan. Oleh karena kedua elektroda ini terletak tepat horizontal dan elektroda positif terletak di sebelah kiri, sumbu sadapan I itu adalah 0 derajat.

Pada perekaman sadapan II, elektroda dipasang pada lengan kanan dan tungkai kiri. Lengan kanan berhubungan dengan batang tubuh pada sudut kanan atas dan tungkai kiri berhubungan dengan badan pada sudut kiri bawah. Oleh karena itu, arah sadapan ini kira-kira +60 derajat.

Dengan analisis yang serupa, dapat dilihat bahwa sadapan III mempunyai sumbu kira-kira +120 derajat; sadapan aVR, +210 derajat; aVF, +90 derajat; dan aVL, —30 derajat. Arah sumbu untuk semua sadapan ini diperlihatkan pada Gambar *12-3*, yang dikenal sebagai *sistem rujukan heksagonal.* Polaritas elektroda ditunjukkan dengan tanda plus dan minus pada gambar tersebut. *Pembaca harus mempelajari sumbu-sumbu ini dan polaritasnya, terutama tentang sadapan anggota badan bipolar I, lI, dan 111, supaya dapat mengerti apa yang akan diterangkan selanjutnya dalam bab ini.*



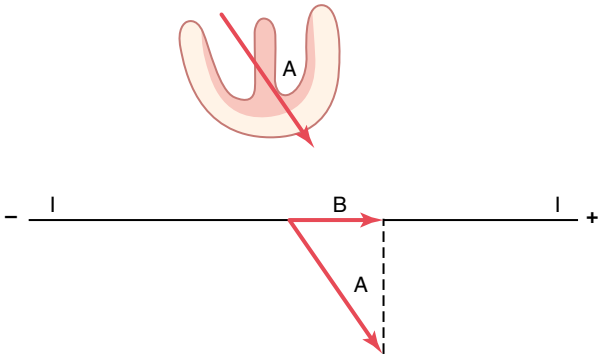

**Gambar 12-3** Sumbu untuk tiga sadapan bipolar dan tiga sadapan unipolar.

## Analisis Vektor terhadap Potensial yang Direkam pada Berbagai Sadapan

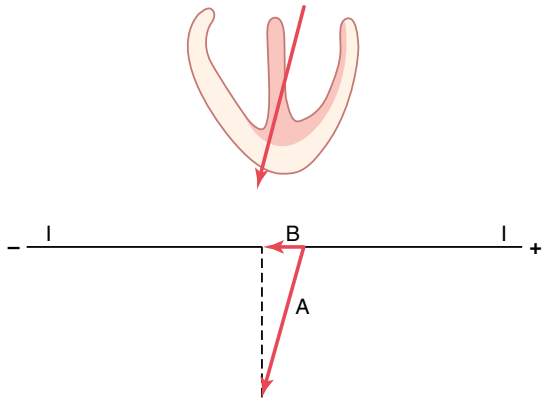
Jadi sampai sekarang kita telah membicarakan, pertama, ketentuan-ketentuan yang dipakai untuk menunjukkan berbagai potensial pada jantung dengan bantuan vektor dan, kedua, sumbu-sumbu sadapan. Dengan demikian, kita dapat menggunakan keduanya untuk menentukan potensial sesaat yang akan terekam pada elektrokardiogram setiap sadapan untuk suatu vektor tertentu di dalam jantung, sebagai berikut.

Gambar 12-4 menggambarkan jantung yang terdepolarisasi sebagian; vektor A mewakili arah rata-rata arus listrik seketika di dalam ventrikel. Dalain contoh ini, arah vektornya adalah +55 derajat, dan tegangan potensialnya, yang diwakili oleh panjang vektor *A*, adalah 2 mv. Pada diagram di bawah jantung, vektor A diperlihatkan lagi, dan sebuah garis ditarik untuk menggambarkan sumbu sadapan I dengan arah 0-derajat. Untuk menentukan sebe-rapa besar tegangan di dalam vektor A yang akan terekam pada sadapan 1, ditarik sebuah garis yang tegak lurus terhadap sumbu sadapan I dari ujung vektor *A* menuju sumbu sadapan I, dan sebuah vektor, yang disebut *vektor proyeksi (B)*, digambar di sepanjang sumbu sadapan I tersebut. Kepala vektor proyeksi ini menunjuk ke arah positif pada sumbu sadapan I; berarti, rekaman yang terekam seketika pada elektrokardiogram sadapan I adalah positif. Tegangan seketika yang terekam akan sama dengan panjang vektor B dibagi panjang vektor A dikalikan 2 milivolt, atau kira-kira 1 milivolt.

Gambar 12-5 menunjukkan contoh lain tentang analisis vektor. Pada contoh ini, vektor A menggambarkan potensial listrik dan sumbunya pada suatu saat tertentu selama depolarisasi ventrikel pada sebuah jantung yang sisi kirinya lebih cepat terdepolarisasi daripada sisi kanannya. Dalam contoh ini, vektor seketikanya mempunyai arah 100 derajat, dan tegangannya juga 2 milivolt. Untuk menentukan potensial yang sebenarnya terekam pada sadapan I, kita tarik sebuah garis tegak lurus dari ujung vektor A ke sumbu sadapan I dan diperoleh vektor proyeksi B.



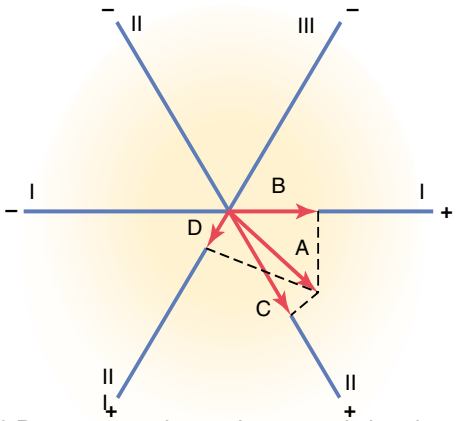

**Gambar 12-4** Penentuan vektor proyeksi B pada sumbu sadapan I, sementara vektorA menunjukkan potensial seketika di ventrikel.




**Gambar 12-5** Penentuan vektor proyeksi B pada sumbu sadapan I, sementara vektorA menunjukkan potensial seketika di ventrikel

Vektor B ini sangat pendek dan kali ini menunjuk ke arah negatif, menunjukkan bahwa di dalam contoh khusus ini perekaman dalam sadapan I akan negatif (di bawah garis nol pada elektrokardiogram), dan tegangan yang terekam itu kecil saja, sekitar- 0,3 milivolt. Gambar ini memperlihatkan bahwa *bila vektor di jantung mempunyai arah hampir tegak lurus terhadap sumbu sadapan, tegangan yang terekam pada elektrokardiogram sadapan ini menjadi sangat rendah. Sebaliknya, bila arah vektor jantung hampir sama dengan sumbu sadapan, hampir seluruh tegangan dalam vektor itu akan terekam.*

**Analisis Vektor untuk Potensial-Potensial pada Tiga Sadapan Anggota Badan Bipolar Standar.** Pada Gambar 12-6, vektor A menggambarkan potensial listrik seketika pada jantung yang terdepolarisasi sebagian. Untuk menetapkan besarnya potensial yang terekam seketika pada elektrokardiogram dari masing-masing ketiga sadapan anggota badan bipolar standar, ditarik garis-garis tegak lurus (garis putus-putus) dari ujung vektor A menuju ke ketiga garis yang mewakili sumbu ketiga sadapan standar itu, seperti yang ditunjukkan pada gambar. Vektor proyeksiB menentukan besarnya potensial yang terekam pada saat itu pada vektor proyeksi *C* menggambarkan besarnya potensial pada sadapan II, dan vektor proyeksi *D* menggambarkan potensial pada sadapan III. Pada masing-masing vektor ini, rekaman pada elektrokardiogram adalah positif yakni, di atas garis nol sebab vektor-vektor proyeksi itu menunjuk ke arah positif pada sumbu semua sadapan tersebut. Besarnya potensial pada sadapan I (vektor B) kira-kira setengah dari potensial yang sebenarnya melewati jantung (vektor A); pada sadapan II (vektor C), besarnya hampir sama dengan besar potensial pada jantung; dan pada sadapan III (vektor D), besarnya kira-kira sepertiga dari besar potensial pada jantung.




**Gambar 12-6** Penentuan vektor-vektor proyeksi pada sadapan I, II, dan III, sementara vektor A menunjukkan potensial seketika di ventrikel.

Analisis yang sama dapat juga dipergunakan untuk menentukan besarnya potensial yang direkam pada sadapan anggota badan diperkuat (*augmented limb leads*), kecuali bahwa masing-masing sumbu sadapan diperkuat (lihat Gambar 12-3) dipergunakan sebagai pengganti sumbu-sumbu sadapan anggota badan bipolar standar yang dipergunakan untuk Gambar 12-6.

## Analisis Vektor pada Gambaran Elekrokardiogram Normal

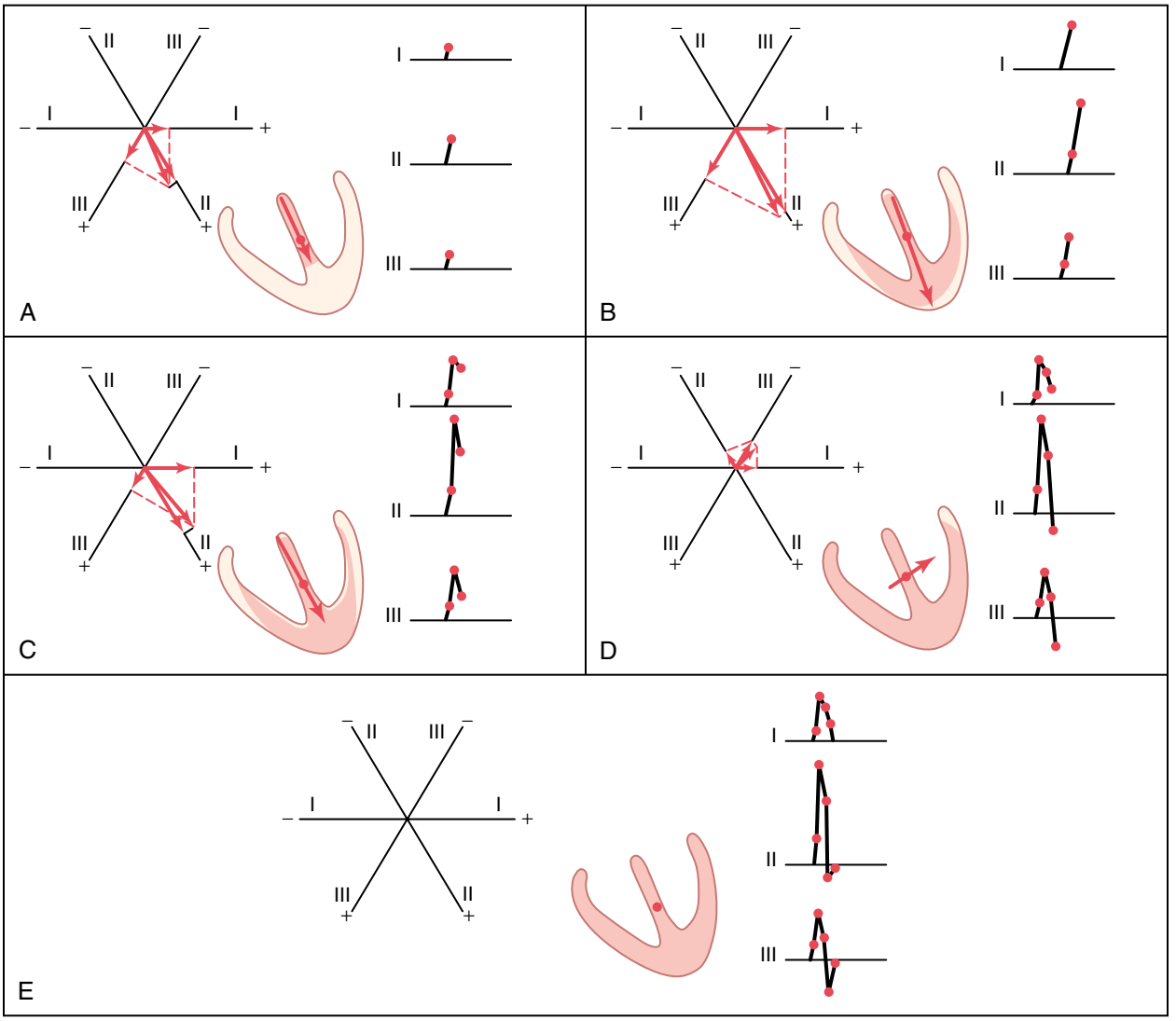
### Vektor-Vektor yang Terbentuk pada Interval- Interval yang Berurutan Selama Depolarisasi Ventrikel—Kompleks QRS

Ketika impuls jantung masuk ke ventrikel melalui berkas atrioventrikular, bagian ventrikel yang pertama terdepolarisasi adalah permukaan endokardium septum sebelah kiri. Kemudian depolarisasi ini dengan cepat menyebar dan mengenai kedua permukaan endokardium septum, diperliha diperlihat perlihatkan dengan bagian ventrikel yang agak gelap pada Gambar 12-7A. Selanjutnya, depolarisasi akan menyebar di sepanjang permukaan endokardial sisanya pada kedua ventrikel, seperti tampak pada Gambar 12-7B dan C. Akhir nya, depolarisasi akan menyebar melewati otot ventrikel menuju ke bagian luar jantung, seperti tampak secara berurutan dalam Gambar 12-7C, D, dan E.

Pada setiap tahap dalam Gambar 12-7, bagian A sampai E, potensial listrik rata-rata seketika di ventrikel diwakili oleh sebuah vektor berbentuk panah yang diletakkan di atas (superimposed) ventrikel pada setiap gambar tersebut. Setiap vektor ini kemudian dianalisis dengan metode yang telah dijelaskan di atas untuk menetapkan besarnya tegangan yang akan terekam setiap saat pada ketiga sadapan elektrokardiografi standar. Pada sisi kanan masing-masing gambar diperlihatkan perkembangan pembentukan kompleks QRS pada elektrokardiografi. Harus diingat bahwa sebuah vektor positif pada satu sadapan akan menghasilkan rekaman elektrokardiogram di atas garis nol, sedangkan vektor negatif akan menghasilkan rekaman di bawah garis nol.

Sebelum berlanjut pada penjelasan lebih dalam tentang analisis vektor, kiranya penting dipahami lebih dahulu analisis vektor-vektor normal berurutan yang disajikan dalam Gambar 12-7 ini. Masing-masing analisis ini hendaknya dipelajari secara lebih detail berdasarkan cara-cara yang dibahas di sini. Ringkasan singkat mengenai urut-urutan tersebut adalah sebagai berikut.

Pada Gambar 12-7A, otot ventrikel baru saja terdepolarisasi, menggambarkan saat kira-kira 0,01 detik sesudah mulainya depolarisasi. Pada saat tersebut, vektornya pendek sebab hanya sebagian kecil ventrikel yakni septum yang terdepolarisasi. Oleh karena itu, semua tegangan elekrokardiografiknya rendah, seperti yang terekam untuk bagian kanan otot ventrikel pada setiap sadapan. Tegangan pada sadapan II lebih besar daripada tegangan dalam sadapan I dan III, karena vektor jantung terutama bergerak dengan arah yang sama dengan sumbu sadapan II.




**Gambar 12-7** Daerah berbayang menunjukkan ventrikel yang sudah terdepolarisasi (-); daerah berwarna putih adalah ventrikel yang masih terpolarisasi (+). Vektor ventrikel dan kompleks QRS 0,01 detik setelah dimulainya depolarisasi ventrikel (A); 0,02 detik setelah mulainya depolarisasi (8); 0,035 detik setelah mulainya depolarisasi (C); 0,05 detik setelah mulainya depolarisasi (D); dan setelah depolarisasi ventrikel selesai, 0,06 detik setelah mulainya depolarisasi (E).

Pada Gambar 12-7*B*, yang mewakili waktu kira-kira 0,02 detik sesudah mulainya depolarisasi, vektor jantung panjang, karena banyak massa ventrikel mengalami depolarisasi. Oleh karena ini, tegangan pada semua sadapan elektrokardiografik sudah meningkat.

Pada Gambar 12-7*C*, yang terjadi kira-kira 0,035 detik sesudah mulainya depolarisasi, vektor jantung memendek, dan tegangan pada rekaman EKG lebih rendah karena bagian luar apeks jantung sekarang menjadi elektronegatif, sehingga menetralkan banyak bagian bermuatan positif pada permukaan epikardium jantung lainnya. Sumbu vektor juga mulai bergeser ke sisi kiri dada karena ventrikel kiri sedikit lebih lambat terdepolarisasi daripada ventrikel kanan. Oleh karena itu, perbandingan tegangan pada sadapan I terhadap tegangan pada sadapan III akan meningkat

Pada Gambar 12-7*D,* kira-kira 0,05 detik sesudah mulainya depolarisasi, vektor jantung menunjuk ke arah basis ventrikel kiri, dan vektor ini pendek karena tinggal sedikit saja otot ventrikel yang masih positif terpolarisasi. Oleh karena arah vektor pada saat ini, tegangan yang terekam dalam sadapan II dan III sama-sama negatif yakni, di bawah garis nol sementara tegangan di sadapan I tetap positif.

Dalam Gambar 12-7*E,* kira-kira 0,06 detik sesudah mulainya depolarisasi, seluruh massa otot ventrikel sudah terdepolarisasi sehingga tidak ada arus listrik di sekeliling jantung dan tidak ada potensial listrik yang dibangkitkan. Vektornya menjadi nol, dan tegangan pada semua sadapan menjadi nol.

Dengan demikian, lengkaplah kompleks QRS pada ketiga sadapan anggota badan bipolar standar.

Kadang-kadang pada bagian awal kompleks QRS terdapat sedikit depresi negatif pada satu atau beberapa sadapan, yang tidak tampak dalam Gambar 12-7; depresi ini adalah gelombang Q. Bila terdapat gelombang Q, penyebabnya adalah depolarisasi awal pada bagian sisi kiri septum yang mendahului sisi kanan, sehingga menimbulkan vektor lemah dari sisi kiri ke sisi kanan selama sepersekian detik sebelum muncul vektor yang biasa dari basis ke apeks. Defleksi positif besar yang tampak pada Gambar 12-7 adalah gelombang R, dan defleksi negatif di bagian akhir adalah gelombang S.

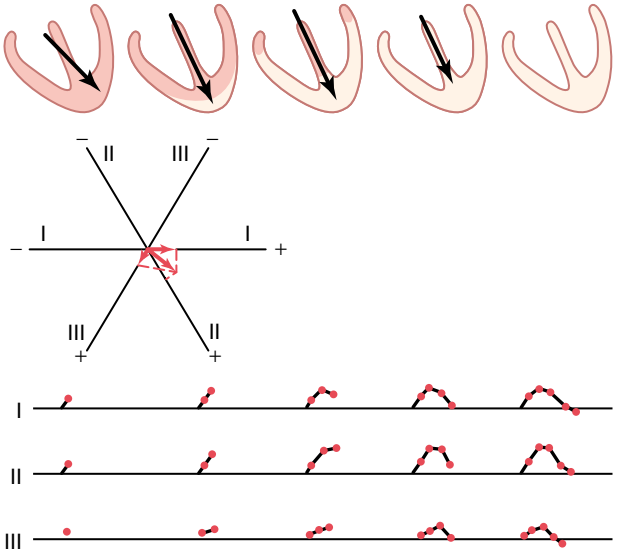
## Elektrokardiogram Selama Repolarisasi— Gelombang T

Setelah otot ventrikel terdepolarisasi, kira-kira 0,15 detik kemudian, repolarisasi dimulai dan berlangsung sampai selesai kira-kira dalam 0,35 detik. Repolarisasi ini menghasilkan gelombang T pada elektrokardiogram.

Oleh karena yang pertama kali terdepolarisasi adalah septum dan sisi endokardium otot ventrikel, tampaknya masuk akal bahwa daerah ini juga mengalami repolarisasi terlebih dulu. Namun, biasanya yang terjadi bukan demikian, karena septum dan daerah endokardium lainnya mempunyai periode kontraksi yang lebih panjang dibandingkan sebagian besar permukaan eksternal jantung. Dengan demikian, b*agian terbesar massa otot ventrikel yang lebih dahulu terepolarisasi adalah seluruh permukaan luar ventrikel, khususnya di dekat apeks jantung.* Sebaliknya, daerah endokardium biasanya terepolarisasi paling akhir. Urutan repolarisasi ini diperkirakan disebabkan oleh tekanan darah yang tinggi di dalam ventrikel selama kontraksi, yang sangat mengurangi aliran darah koroner menuju ke endokardium sehingga memperlambat repolarisasi di daerah endokardium

Oleh karena permukaan luar apeks ventrikel terepolarisasi sebelum permukaan dalam, ujung positif vektor ventrikel secara keseluruhan selama repolarisasi menuju ke apeks jantung. *Sebagai akibatnya, gelombang T normal pada ketiga sadapan anggota badan bipolar adalah positif yang juga merupakan polaritas pada sebagian besar kompleks QRS normal*

Dalam Gambar 12-8, lima stadium repolarisasi ventrikel ditunjukkan dengan semakin meluasnya daerah berbayang yakni daerah repolarisasi. Pada setiap stadium, vektor bergerak dari basis jantung menuju ke apeks sampai akhirnya menghilang pada stadium akhir. Pada awalnya, vektor itu relatif kecil sebab daerah yang mengalami repolarisasi juga kecil. Kemudian, vektor menjadi semakin kuat karena derajat repolarisasi semakin besar. Akhirnya, vektor akan menjadi kecil kembali karena daerah depolarisasi yang masih ada menjadi sedemikian sedikit




Gambar 12-8 **Pembentukan gelombang T selama proses** repolarisasi ventrikel, yang menunjukkan juga analisis vektor untuk tahap pertama repolarisasi. Jumlah waktu totat dari permulaan gelombang T sampai akhir gelombang T adalah kira-kira 0,15 detik.

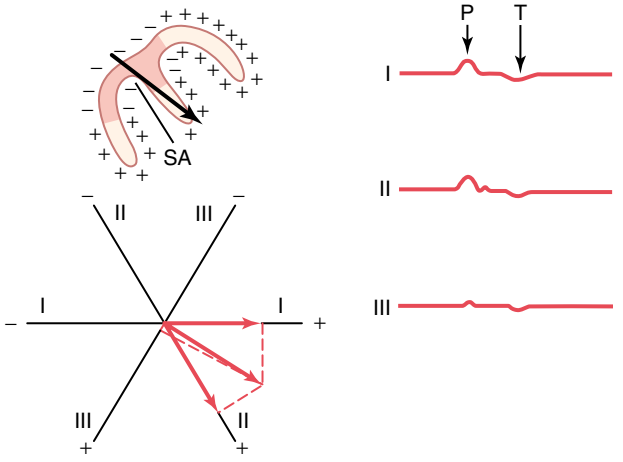
sehingga jumlah keseluruhan aliran listrik yang mengalir mulai mengecil. Rangkaian perubahan ini juga memperlihatkan bahwa vektor tersebut paling besar ketika kira-kira setengah bagian jantung mengalami keadaan polarisasi dan kira-kira setengahnya lagi dalam keadaan depolarisasi

Perubahan pada gambaran elektrokardiogram ketiga sadapan anggota badan standar selama proses repolarisasi berlangsung, terlihat di bawah masing-masing ventrikel, melukiskan rangkaian progresifitas stadium repolarisasi. Dengan demikian, sesudah kira-kira 0,15 detik, yaitu waktu yang dibutuhkan untuk berlangsungnya seluruh proses repolarisasi, gelombang T dalam elektrokardiogram terbentuk.

## Depolarisasi Atrium—Gelombang P

Depolarisasi kedua atrium mulai di nodus sinus dan menyebar ke seluruh penjuru atrium. Oleh karena itu, titik elektronegatif awal di atrium kira-kira terletak pada tempat masuknya vena cava superior, yang merupakan tempat nodus sinus, dan arah depolarisasi awal dapat dilihat sebagai vektor hitam pada Gambar 12-9. Selanjutnya, secara umum vektor tersebut akan tetap pada arah ini di sepanjang berlangsungnya proses depolarisasi atrium normal. Oleh karena arahnya sama dengan arah positif sumbu ketiga sadapan anggota badan bipolar standar I, II, dan III, gambaran elektrokardiogram yang terekam dari atrium selama proses depolarisasi biasanya juga positif pada ketiga sadapan tersebut, seperti terlihat pada Gambar 12-9. Rekaman depolarisasi atrium ini dikenal sebagai gelombang P.

**Repolarisasi Atrium—Gelombang T Atrium.** Penyebaran depolarisasi melalui otot atrium *jauh lebih lambat daripada penyebaran di ventrikel* karena atrium tidak mempunyai sistem Purkinje untuk penghantaran sinyal depolarisasi secara cepat. Oleh karena itu, otot-otot di sekeliling nodus sinus akan terdepolarisasi jauh sebelum otot-otot di bagian distal atrium. Oleh karena itulah, *daerah di dalam atrium yang juga pertama kali terepolarisasi adalah daerah nodus sinus, yaitu daerah yang memang pertama kali mengalami depolarisasi.* Jadi, ketika repolarisasi mulai, daerah sekitar nodus sinus menjadi positif dibanding dengan bagian atrium lainnya Oleh karena itu,




Gambar 12-9 Depolarisasi atria dan pembentukan gelombang P, memperlihatkan vektor maksimum melewati atria dan vektor resultan pada ketiga sadapan standar. Di bagian kanan, tampak gelombang P dan gelombangT atrium. SA, nodus sinoatrial.

vektor repolarisasi atrium *berjalan berlawanan terhadap vektor depolarisasi*. (Perhatikan bahwa hal ini berlawanan dengan efek yang terjadi pada ventrikel). Oleh karena itu, pada bagian kanan Gambar 12-9, gelombang yang disebut sebagai gelombang T atrium akan mengikuti kira-kira 0,15 detik setelah gelombang P atrium, namun gelombang T ini terletak pada sisi berlawanan terhadap garis nol dengan gelombang P; normalnya, gelombang ini negatif pada ketiga sadapan anggota badan bipolar standar, bukan positif.

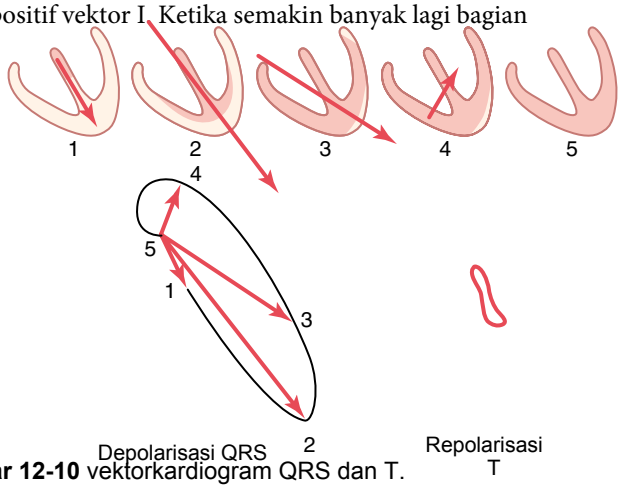
Pada gambaran elektrokardiogram normal, gelombang T *atrium* muncul kira-kira pada waktu yang bersamaan dengan munculnya kompleks QRS ventrikel. Oleh karena itu, gelombang ini hampir selalu dikaburkan oleh kompleks QRS ventrikel yang besar, walaupun pada beberapa keadaan yang sangat abnormal, gelombang ini muncul jelas pada rekaman elektrokardiogram.

### Vektorkardiogram

Sampai di sini, telah ditekankan dalam pembicaraan bahwa vektor aliran arus listrik yang melewati jantung berubah dengan cepat ketika impuls menyebar melewati miokardium. Perubahan ini terjadi pada dua aspek: Pertama, vektor memanjang dan memendek karena tegangan vektor meninggi dan menurun. Kedua, arah vektor berubah karena ada perubahan rata-rata arah potensial listrik jantung. *Vektorkardiogram* menggambarkan perubahan-perubahan vektor ini pada saat-saat berbeda di sepanjang siklus jantung, seperti diperlihatkan pada Gambar 12-10.

Pada vektorkardiogram besar di Gambar 12-10, titik 5 adalah *titik referensi nol*, dan titik ini merupakan ujung negatif dari semua vektor yang berurutan. Selama otot jantung terpolarisasi di antara denyut-denyut jantung, ujung positif vektornya masih berada di titik nol karena tidak ada potensial listrik vektorial. Namun, segera sesudah arus listrik mulai mengaliri ventrikel pada permulaan depolarisasi ventrikel, ujung positif vektor akan meninggalkan titik referensi nol.

Bila septum terdepolarisasi terlebih dahulu, vektor akan berjalan ke bawah menuju ke apeks jantung, namun vektor ini relatif lemah sehingga menimbulkan bagian awal pada gambaran vektorkardiogram ventrikel, dilukiskan dengan ujung positif vektor I. Ketika semakin banyak lagi bagian jantung terdepolarisasi, vektor makin lama akan makin kuat, dan biasanya sedikit bergeser ke salah satu sisi. Jadi, vektor 2 pada Gambar 12-10 menunjukkan keadaan depolarisasi yang dialami ventrikel kira-kira 0,02 detik sesudah vektor 1. Sesudah 0,02 detik berikutnya, vektor 3 melukiskan potensial listriknya, dan vektor 4 terjadi 0,01 detik berikutnya. Akhirnya, seluruh ventrikel terdepolarisasi, dan vektornya menjadi nol kembali, seperti yang ditunjukkan pada titik 5.




**Gambar 12-10** vektorkardiogram QRS dan T.

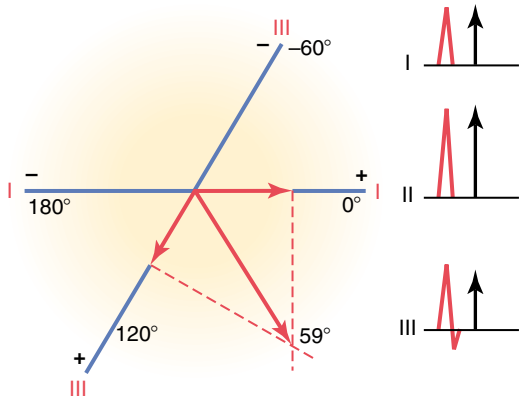
Gambaran elips yang terbentuk dari ujung positif vektor-vektor ini disebut sebagai *vektorkardiogram QRS*. Dengan bantuan sebuah osiloskop, vektorkardiogram dapat direkam dengan cara menghubungkan elektroda-elektroda permukaan tubuh dari leher dan abdomen bagian bawah dengan lempeng-lempeng vertikal osiloskop dan menghubungkan elektroda-elektroda permukaan dada dari kedua sisi jantung dengan lempeng horizontal. Bila ada perubahan vektor, titik lampu pada osiloskop akan mengikuti arah ujung positif vektor yang berubah itu, sehingga akan melukiskan vektorkardiogram pada layar osiloskop.

## Sumbu Listrik Rata-Rata QRS Ventrikel— dan Maknanya

Vektorkardiogram utuk depolarisasi ventrikal (vektorkargiogram QRS), yang diperlihatkan pada Gambar 12-10, adalah vektor-kardiogram pada jantung normal. Dari vektorkardiogram ini dapat dicatat bahwa arah vektor-vektor ventrikel yang predominan normalnya menuju ke apeks jantung selama depolarisasi. Berarti, selama berlangsungnya sebagian besar siklus depolarisasi ventrikel, arah potensial listrik (negatif ke positif) adalah dari basis ventrikel menuju ke apeks. Arah potensial listrik yang predominan selama proses depolarisasi ini disebut *sumbu listrik ventrikel rata-rata*. Sumbu listrik rata-rata pada ventrikel normal adalah sebesar 59 derajat. Pada banyak kondisi patologis jantung, arah potensial listrik ini berubah sama sekali kadang-kadang bahkan berbalik ke arah kutub jantung yang berlawanan.

### Menentukan Sumbu Listrik dan Elektrokardiogram Sadapan Standar

Secara klinis, sumbu listrik jantung biasanya dapat diperkirakan dari elektrokardiogram sadapan anggota badan bipolar standar, bukan dengan vektorkardiogram. Gambar 12-11 menjelaskan suatu cara untuk melakukan hal ini. Sesudah melakukan perekaman sadapan standar, kita dapat menentukan besarnya potensial dan polaritas neto rekaman pada sadapan I dan III. Pada sadapan I Gambar 12-11, rekamannya positif, dan pada sadapan III, rekamannya sebagian besar positif, namun negatif pada bagian tertentu siklus. Bila ada bagian rekaman yang negatif, *potensial negatif ini dikurangkan terhadap potensial positif untuk dapat menetapkan besarnya potensial neto* sadapan tersebut, seperti yang ditunjukkan dengan anak panah di sebelah kanan kompleks QRS untuk sadapan III. Kemudian, setiap potensial neto untuk sadapan I dan III digambarkan pada masing-masing sumbu sadapannya, dengan pangkal potensial pada titik perpotongan sumbu-sumbu sadapan, seperti yang terlihat pada Gambar 12-11.




**Gambar 12-11** Pemetaan sumbu listrik ventrikel rata-rata dari dua sadapan elektrokardiografik (sadapan I dan III).

Bila potensial neto sadapan I positif, potensial itu digambarkan dengan arah positif pada garis yang melukiskan sadapan I. Sebaliknya, bila negatif, potensial ini digambarkan dengan arah negatif. Demikian juga, untuk sadapan III, potensial neto digambarkan dengan pangkal pada titik perpotongan, dan, bila positif, digambarkan dengan arah positif pada garis yang mewakili sadapan III. Bila negatif, potensial neto ini digambarkan dengan arah negatif.

Untuk menetapkan besarnya vektor potensial listrik rata-rata QRS ventrikel total, kita dapat menarik garis-garis tegak lurus (garis putus-putus pada gambar dari masing-masing ujung sadapan I dan III. Dengan analisis vektor, titik potong kedua garis tegak lurus ini akan mewakili puncak vektor QRS *rata-rata* pada ventrikel, dan titik potong sumbu sadapan I dan III menunjukkan ujung negatif vektor rata-rata. Oleh karena itu, *vektor Qgi rata-rata* dapat ditarik di antara kedua titik ini. Perkiraan potensial rata-rata yang ditimbulkan oleh ventrikel selama mengalami depolarisasi itu ditunjukkan oleh panjang vektor QRS rata-rata ini, dan sumbu listrik rata-rata ditunjukkan oleh arah vektor rata-rata. Jadi, orientasi sumbu listrik rata-rata pada ventrikel yang normal, seperti yang ditentukan pada Gambar 12-11, adalah 59 derajat positif (+59 derajat).

## Kondisi-Kondisi Kelainan Ventrikel yang Dapat Menyebabkan Penyimpangan Sumbu

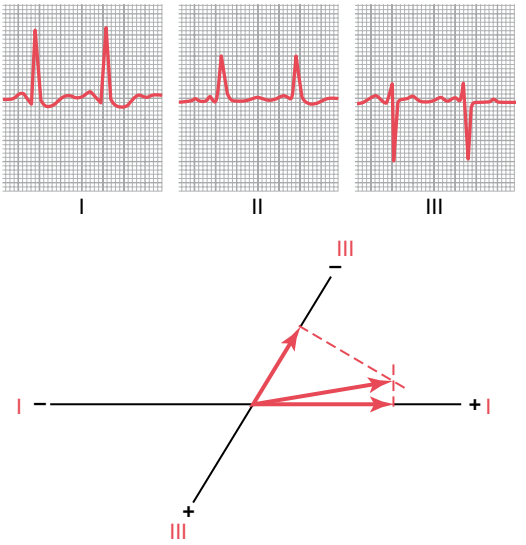
Walaupun sumbu listrik rata-rata ventrikel kira-kira berkisar 59 derajat, pada jantung yang normal pun, sumbu ini dapat menyimpang dari kira-kira 20 derajat sampai kira-kira 100 derajat. Penyebab timbulnya penyimpangan normal ini terutama adalah perbedaan anatomi pada sistem distribusi Purkinje atau susunan ototnya sendiri pada jantung yang berbeda. Walaupun begitu, sejumlah kondisi kelainan jantung dapat menyebabkan penyimpangan sumbu keluar dari batas-batas normal, seperti berikut.

**Perubahan Kedudukan Jantung.** Bila jantungnya sendiri melengkung ke kiri, sumbu listrik rata-rata jantung *juga bergeser ke kiri.* Pergeseran ini terjadi (1) pada akhir ekspirasi dalam, (2) ketika orang berbaring, karena isi perut akan menekan diafragma ke atas, dan (3) sangat sering pada orang gemuk, yang bisanya diafragmanya menekan jantung ke atas akibat penambahan lemak organ visera.

Demikian pula, jantung yang melengkung ke kanan menyebabkan sumbu listrik rata-rata ventrikel *bergeser ke kanan.* Keadaan ini terjadi (1) pada akhir inspirasi dalam, (2) ketika orang berdiri, dan (3 biasanya pada orang tinggi semampai yang jantungnya bergantung ke bawah.

**Hipertrofi Salah Satu Ventrikel.** Bila salah satu ventrikel sangat hipertrofik, sumbu jantung bergeser menuju ke ventrikel yang hipertrofi karena dua alasan. Pertama, jumlah otot pada jantung yang hipertrofik jauh lebih besar daripada sisi lainnya, dan keadaan ini memungkinkan pembangkitan arus listrik yang berlebihan pada sisi tersebut. Kedua, waktu yang dibutuhkan oleh gelombang depolarisasi untuk menjalar melewati ventrikel hipertrofik lebih lama daripada melewati ventrikel normal. Akibatnya, ventrikel normal akan terdepolarisasi jauh mendahului ventrikel yang hipertrofi, dan keadaan ini akan menghasilkan vektor yang kuat dari sisi jantung normal menuju ke sisi hipertrofik, yang masih amat bermuatan positif. Jadi, sumbunya menyimpang ke arah ventrikel hipertrofik.

**Analisis Vektor pada Penyimpangan Sumbu ke Kiri yang Di sebabkan oleh Hipertrofi Ventrikel Kiri**. Gambar 12-12 memperlihatkan ketiga sadapan anggota badan bipolar standar pada sebuah elektrokardiogram. Analisis vektor mem-memperlihatkan penyimpangan sumbu ke kiri dengan sumbu listrik rata menunjukkan ke arah –15 derajat. Elekrokordiogram ini merupakan elekrokardiogram khas yang disebabkan oleh *hipertensi* (tekanan darah arteri yang tinggi), menyebabkan ventrikel kiri mengalami hipertrofi sehingga mampu memompa darah untuk melawan tekanan darah sistemik yang tinggi. Gambaran penyimpangan sumbu ke kiri yang serupa dapat terjadi bila ventrikel kiri mengalami

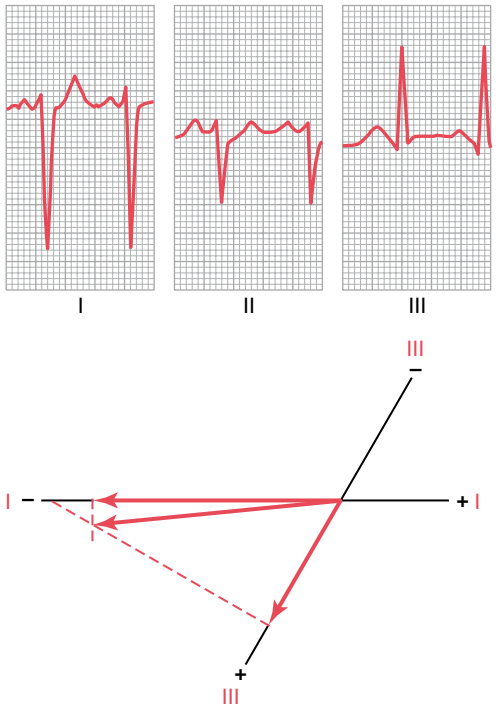



Gambar 12-12 Penyimpangan sumbu ke kiri pada penyakit jantung *hipertensif* (*hipertrofi ventrikel kiri*). Perhatikan juga pemanjangan sedikit kompleks QRS.

hipertrofi akibat *stenosis katup aorta, regurgitasi katup aorta, atau sejumlah kelainan jantung kongenital*, yang menyebabkan ventrikel kiri membesar, sedangkan ventrikel kanan relatif berukuran normal.

**Analisis Vektor pada Penyimpangan Sumbu ke Kanan yang Disebabkan oleh Hipertrofi Ventrikel Kanan.** Elektrokardiogram pada Gambar 12-13 melukiskan penyimpanan sumbu ke kanan yang hebat, sampai sumbu listrik kira-kira 170 derajat, yaitu bergeser 111 derajat ke sebelah kanan dari sumbu QRS ventrikel rata-rata 59 derajat yang normal. Penyimpangan sumbu ke kanan yang terlihat pada gambar ini disebabkan oleh hipertrofi ventrikel kanan sebagai akibat dari stenosis katup pulmonalis kongenital. Penyimpangan sumbu ke kanan juga dapat terjadi pada kelainan jantung kongenital lain yang menyebabkan hipertrofi ventrikel kanan, seperti *tetralogi Fallot dan kelainan septum interventrikular*.

**Blok Cabang Berkas (Bundle Branch Block) Menyebabkan Penyimpangan Sumbu.** Pada umumnya, dinding lateral kedua ventrikel terdepolarisasi pada saat hampir bersamaan, sebab kedua cabang berkas kanan dan kiri sistem Purkinje menjalarkan impuls jantung menuju dinding kedua ventrikel pada saat hampir bersamaan. Sebagai akibatnya, potensial listrik yang dibangkitkan oleh kedua ventrikel (pada kedua sisi jantung) hampir saling menetralkan. Namun, bila hanya salah satu cabang berkas utama mengalami blokade, impuls jantung yang menyebar melewati ventrikel normal akan berlangsung jauh sebelum impuls itu menyebar melalui ventrikel yang lain. Oleh karena itu, depolarisasi kedua ventrikel tidak bisa terjadi secara bersamaan, dan potensial depolarisasinya tidak saling menetralkan. Sebagai akibatnya, terjadi penyimpangan sumbu sebagai berikut.

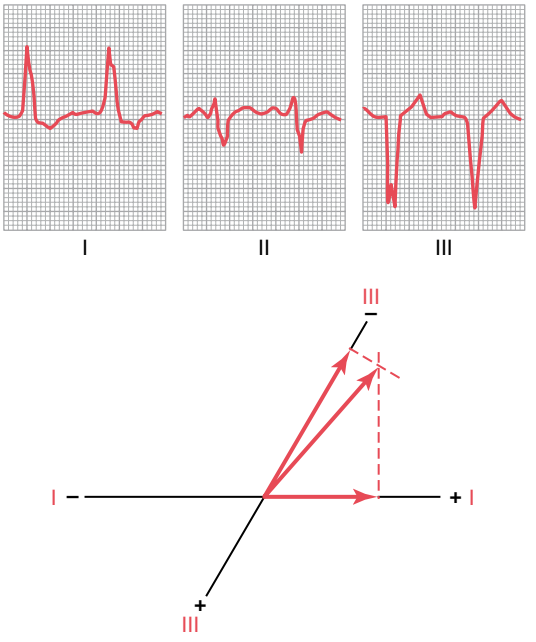



**Gambar 12-13** Elektrokardiogram tegangan-tinggi pada *stenosis katup pulmonalis kongenital disertai hipertrofi ventrikel kanan.* Penyimpangan sumbu ke kanan yang hebat dan sedikit pemanjangan kompleks QRS juga terlihat.

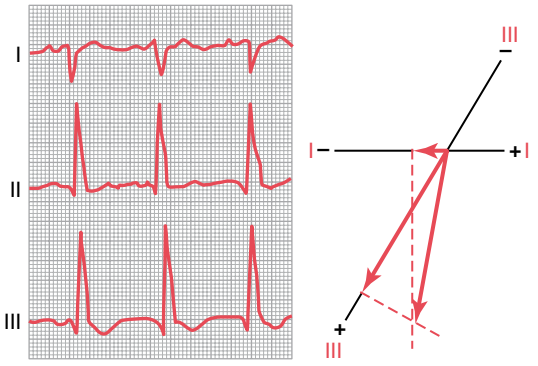
**Analisis Vektor untuk Penyimpangan Sumbu ke Kiri pada Blok Cabang Berkas Kiri.** Bila cabang berkas kiri terblok, depolarisasi jantung yang menyebar melewati ventrikel kanan dua sampai tiga kali lebih cepat daripada yang melewati ventrikel kiri. Akibatnya, banyak bagian ventrikel kiri tetap terpolarisasi sampai selama 0,1 detik setelah seluruh ventrikel kanan terdepolarisasi total. Dengan demikian, ventrikel kanan menjadi elektronegatif, sementara ventrikel kiri tetap elektropositif selama berlangsungnya sebagian besar proses depolarisasi, dan timbul vektor dengan kekuatan yang sangat besar dari ventrikel kanan mengarah ke ventrikel kiri. Dengan kata lain, terjadi penyimpangan kuat sumbu ke kiri sekitar –50 derajat karena ujung positif vektor mengarah ke ventrikel kiri. Hal ini diperlihatkan dalam Gambar 12-14, yang menunjukkan penyimpangan sumbu ke kiri yang khas akibat blok pada cabang berkas kiri.

Oleh karena lambatnya penjalaran impuls bila ada blok pada sistem Purkinje, selain terjadi penyimpangan sumbu, durasi kompleks QRS menjadi amat memanjang, karena depolarisasi di sisi jantung yang terblok berjalan amat lambat. Kita dapat mengetahuinya dengan menemukan gelombang QRS yang sangat lebar pada Gambar 12-14. Hal ini akan dibicarakan secara lebih detail nanti dalam bab ini. Kompleks QRS yang sangat memanjang ini membedakan blok cabang berkas dari penyimpangan sumbu akibat hipertrofi.

**Analisis Vektor dan Penyimpangan Sumbu ke Kanan pada Blok Cabang Berkas Kanan.** Bila cabang berkas kanan terblok, ventrikel kiri akan berdepolarisasi jauh lebih cepat daripada ventrikel kanan sehingga sisi kiri ventrikel menjadi elektronegatif selama 0,1 detik mendahului ventrikel kanan. Oleh karena itu, timbul vektor yang sangat besar, dengan ujung negatif mengarah ke ventrikel kiri dan ujung positif mengarah ke ventrikel kanan. Dengan kata lain, terjadilah penyimpangan sumbu ke kanan yang besar. Penyimpangan sumbu ke kanan yang disebabkan oleh blok pada cabang berkas kanan digambarkan, dan vektornya




**Gambar 12-14** Penyimpangan sumbu ke kiri yang disebabkan oleh *blok cabang berkas kiri*. Perhatikan kompleks QRS yang sangat memanjang.




**Gambar 12-15** Penyimpangan sumbu ke kanan akibat *blok cabang berkas kanan*. Perhatikan kompleks QRS yang sangat memanjang.

dianalisis, pada Gambar 12-15, yang memperlihatkan sebuah sumbu sekitar 105 derajat, bukan sumbu normal 59 derajat, dan pemanjangan kompleks QRS karena konduksi yang lambat.

## Kondisi-Kondisi yang Dapat Menyebabkan Tegangan Abnormal pada Kompleks QRS

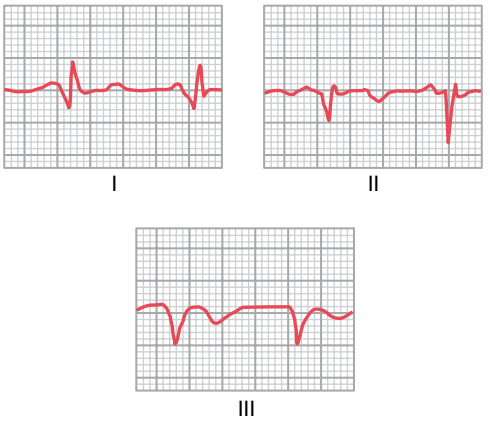
### Peningkatan Tegangan pada Sadapan Anggota Badan Bipolar Standar

Biasanya, tegangan pada ketiga sadapan anggota badan bipolar standar yang diukur dari puncak gelombang R ke bagian paling bawah gelombang S bervariasi antara 0,5 dan 2,0 milivolt; sadapan III biasanya merekam tegangan terendah dan sadapan II tertinggi. Namun, gambaran tersebut bukannya tidak dapat berubah, bahkan pada jantung normal sekalipun. Secara umum, bila penjumlahan tegangan dari seluruh kompleks QRS pada ketiga sadapan standar lebih besar dari 4 milivolt, pasien dapat dianggap mempunyai elektrokardiogram dengan tegangan tinggi.

Penyebab tersering timbulnya kompleks QRS tegangan tinggi adalah bertambahnya massa otot jantung, yang biasanya disebabkan oleh *hipertrofi* otot sebagai respons terhadap kelebihan beban pada salah satu bagian jantung. Contohnya, hipentrofi ventrikel kanan terjadi kalau jantung harus memompa darah melalui katup pulmonalis yang stenotik, dan hipertrofi ventrikel kiri terjadi bila seseorang menderita tekanan darah tinggi. Jumlah otot yang meningkat ini akan menyebabkan pembangkitan listrik yang lebih besar di sekeliling jantung. Sebagai akibatnya, potensial listrik yang terekam pada sadapan elektrokardiografik jauh lebih besar daripada normal, seperti yang tampak pada Gambar 12-12 dan 12-13.

### Penurunan Tegangan pada Elektrokardiogram

**Penurunan Tegangan Akibat Kardiomiopati.** Salah satu penyebab penurunan tegangan pada kompleks QRS yang paling sering adalah serangkaian *infark miokardium* lama yang mengakibatkan *berkurangnya massa otot*. Keadaan ini juga menyebabkan gelombang depolarisasi bergerak lambat melalui ventrikel dan mencegah sebagian besar jantung mengalami depolarisasi secara bersama-sama sekaligus. Akibatnya, kondisi ini akan menyebabkan pemanjangan sedikit kompleks QRS bersama dengan penurunan tegangan. Gambar 12-16 memperlihatkan elektrokardiogram dengan tegangan rendah khas disertai pemanjangan kompleks QRS,




**Gambar 12-16** Elektrokardiogram tegangan-rendah setelah terjadi kerusakan lokal di seluruh ventrikel akibat dari infark miokard sebelumnya.

yang sering dijumpai sesudah infark jantung multipel kecil, yang sudah menimbulkan perlambatan lokal penghantaran impuls dan penurunan tegangan akibat kehilangan massa otot di seluruh ventrikel.

**Penurunan Tegangan Akibat Kondisi-Kondisi di Sekeliling Jantung.** Salah satu penyebab terpenting yang dapat menurunkan tegangan pada sadapan-sadapan elektrokardiografik adalah cairan di dalam perikardium. Oleh karena cairan ekstrasel mudah sekali menjalarkan arus listrik, sebagian besar arus listrik yang mengalir ke luar darijantung akan dihantarkan dari satu bagian jantung ke bagian jantung lainnya lewat cairan perikardium. Jadi, cairan efusi ini secara efektif inerupakan "jalur pendek" potensial listrik yang dibangkitkan oleh jantung, sehingga menurunkan tegangan elektrokardiografik yang mencapai permukaan badan. Efusi pleura, dengan derajat yang lebih ringan, juga dapat "memintaskan" arus listrik ke sekeliling jantung, sehingga tegangan pada permukaan badan dan elektrokardiogram akan menurun.

*Emfisema* paru dapat menurunkan potensial elekrokardiografik, tetapi dengan alasan yang berbeda daripada efusi perikardium. Pada emfisema paru, penghantaran arus listrik melewati paru sangat tertekan karena jumlah udara di dalam paru-paru terlalu banyak. Rongga dada juga membesar, dan paru cenderung lebih menutupi jantung daripada biasanya. Oleh karena itu, paru-paru bekerja sebagai isolator yang menghambat penjalaran tegangan listrik dari jantung ke permukaan tubuh, dan hal ini menyebabkan penurunan potensial elektrokardiografik pada berbagai macam sadapan.

## Pola-Pola Kompteks QRS yang Aneh *(Bizarre)* dan Memanjang

### Pemanjangan Kompleks QRS Akibat Hipertrofi atau Dilatasi Jantung

Kompleks QRS berlangsung selama depolarisasi terus menyebar melewati ventrikel yakni, selama sebagian ventrikel terdepolarisasi dan bagian lainnya dalam keadaan terpolarisasi. Oleh karena itu, *pemanjangan konduksi* impuls melalui ventrikel selalu menyebabkan timbulnya pemanjangan kompleks QRS. Pemanjangan seperti itu sering kali terjadi bila

salah satu atau kedua ventrikel mengalami hipertrofi atau dilatasi karena jalan yang harus dilewati impuls menjadi lebih panjang. Kompleks QRS normal berlangsung selama 0,06 sampai 0,08 detik, sedangkan pada hipertrofi atau dilatasi ventrikel kiri atau kanan, kompleks QRS dapat memanjang menjadi 0,09 sampai 0,12 detik.

### Pemanjangan Kompleks QRS Akibat Blok pada Sistem Purkinje

Bila ada blok pada serat-serat Purkinje, impuls jantung harus dijalarkan oleh otot ventrikel, dan bukan melalui sistem Purkinje. Hal ini menurunkan kecepatan penjalaran impuls sampai kira-kira sepertiga kecepatan normal. Oleh karena itu, bila ada blok total pada salah satu cabang berkas, durasi kompleks QRS biasanya akan memanjang sampai 0,14 detik atau lebih.

Pada umumnya, kompleks QRS dianggap abnormal memanjang bila berlangsung lebih dari 0,09 detik; bila kompleks ini berlangsung lebih dari 0,12 detik, pemanjangan itu hampir pasti disebabkan oleh blok patologis di suatu tempat pada sistem konduksi di dalam ventrikel, seperti yang diperlihatkan oleh elektrokardiogram untuk blok cabang berkas pada Gambar 12-14 dan 12-15.

### Kondisi-kondisi yang Dapat Menyebabkan Timbulnya Kompleks QRS yang Aneh

Pola-pola aneh kompleks QRS paling sering disebabkan oleh dua keadaan: (1) kerusakan otot jantung di beberapa daerah di seluruh sistem ventrikular, yang disertai penggantian otot dengan jaringan parut, dan (2) blok lokal kecil multipel di banyak tempat pada sistem Purkinje. Sebagai akibatnya, konduksi impuls jantung menjadi tidak teratur, sehingga menyebabkan perubahan tegangan dengan cepat dan penyimpangan sumbu. Keadaan ini sering menyebabkan terdapatnya dua bahkan tiga kali lipat puncak gelombang pada beberapa sadapan elektrokardiografik, seperti yang terlihat pada Gambar 12-14.

## Arus-Cedera (*Current of Injury*)

Banyak macam kelainan jantung, khususnya yang merusak otot jantung, sering kali menyebabkan sebagian jantung tetap *terdepolarisasi sepanjang waktu*, total atau parsial. Bila keadaan ini terjadi, arus listrik mengalir di antara daerah terdepolarisasi patologis dan daerah terpolarisasi normal, bahkan pada selang antar denyut jantung sekalipun. Keadaan ini disebut arus cedera (*current of injury). Perhatikan secara khusus bahwa daerah jantung yang cedera bersifat negatif karena bagian inilah yang mengalami depolarisasi dan mengeluarkan muatan negatif ke cairan di sekitarnya, sedangkan daerah jantung lainnya mempunyai polaritas netral atau positif.*

Beberapa kelainan yang dapat menimbulkan arus-cedera ini ialah (1) trauma mekanis, yang membuat membran tetap sedemikian permeabel sehingga tidak dapat terjadi repolarisasi sempurna; (2) *proses infeksi* yang merusak membran otot dan(3) *hiskemia daerah-daerah setempat pada otot jantung yang disebabkan oleh oklusi pembuluh darah koroner setempat,* yang sejauh ini merupakan penyebab paling sering untuk arus-cedera di jantung. Pada iskemia, tidak tersedia cukup nutrien bagi jantung dari suplai darah koroner untuk mempertahankan polarisasi membran normal.

### Pengaruh Arus-Cedera terhadap Kompleks QRS

Dalam Gambar 12-17, suatu daerah kecil di basis ventrikel kiri baru saja mengalami infark (kehilangan aliran darah koroner). Oleh karena itu, selama interval T-P yakni, ketika otot ventrikel terpolarisasi total masih ada arus *negatif* abnormal yang mengalir dari daerah infark di basis ventrikel kiri dan menyebar ke bagian ventrikel lainnya.

Vektor untuk "arus-cedera" ini, seperti yang digambarkan pada jantung pertama pada Gambar 12-17, mempunyai arah kira-kira 125 derajat, dan basis vektornya, ujung negatif inengarah ke otot yang mengalami cedera. Seperti diperlihatkan pada bagian bawah gambar, bahkan sebelum kompleks QRS dimulai, *vektor ini menimbulkan rekaman awal pada sadapan I di bawah gards potensial nol*, karena vektor yang keluar dari daerah cedera pada sadapan I menuju ke ujung negatif sumbu sadapan I. Pada sadapan II, rekamannya berada di atas garis karena vektor yang keluar lebih menuju ke ujung positif sadapan II. Pada sadapan III, vektor yang keluar mempunyai arah yang sama dengan ujung positif sadapan III, sehingga rekamannya positif. Selanjutnya, karena vektor tersebut terletak hampir searah dengan sumbu sadapan III, tegangan arus-cedera pada sadapan IIIjauh lebih besar daripada tegangan pada sadapan I atau sadapan II.

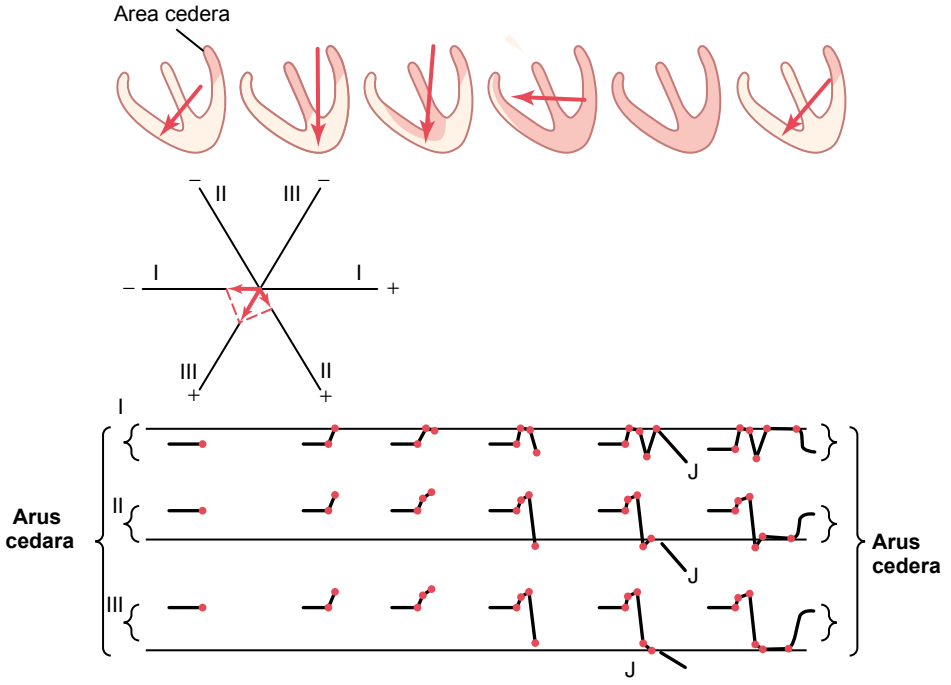
Ketika kemudian jantung terus menjalani proses depolarisasinya yang normal, septumlah yang mula-mula terdepolarisasi; kemudian depolarisasi ini menyebar turun ke apeks dan kembali ke arah basis ventrikel. Bagian ventrikel terakhir yang mengalami depolarisasi total adalah basis ventrikel kanan, karena basis ventrikel kiri sudah seluruhnya terdepolarisasi secara permanen. Dengan analisis vektor, urutan tahap-tahap pembentukan elektrokardiogram oleh gelombang depolarisasi yang menjalar melewati ventrikel dapat dibangun secara grafis, seperti yang diperlihatkan di bagian bawah Gambar 12-17.

Bila jantung terdepolarisasi total, pada akhir proses depolarisasi (seperti yang ditunjukkan pada satu tahap sebelum akhir pada Gambar 12-17), semua otot ventrikel berada dalam keadaan negatif. Oleh karena itu, dalam gambaran elektrokardiogram saat ini, sama sekali tidak ada arus listrik yang mengalir di ventrikel ke elektroda elektrokardiografi karena sekarang otot jantung yang cedera dan otot yang sedang berkontraksi dalam keadaan terdepolarisasi.

Selanjutnya, sewaktu terjadi repolarisasi, akhirnya seluruh jantung mengalami repolarisasi, kecuali daerah yang mengalami depolarisasi permanen, yakni basis ventrikel kiri yang cedera. Jadi, repolarisasi menyebabkan timbulnya kembali arus-cedera pada setiap sadapan, seperti yang digambarkan pada ujung kanan Gambar 12-17.

### Titik J—Potensial Rujukan Nol untuk Menganalisis Arus-Cedera

Siapa pun akan menduga bahwa mesin elektrokardiografi untuk merekam elektrokardiogram dapat menentukan kapan tidak ada




**Gambar 12-17** Pengaruh suatu arus-cedera pada gambaran elektrokardiogram..

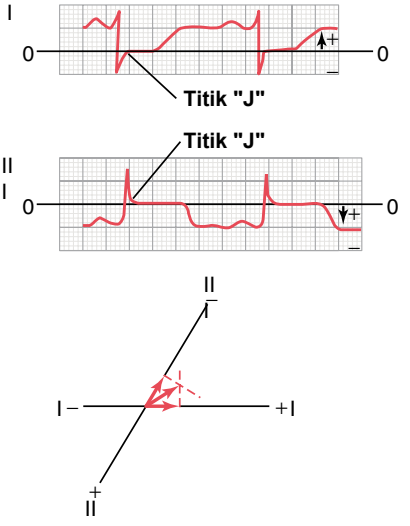
kapan tidak ada arus mengalir di sekeliling jantung. Namun, sebenarnya di dalam tubuh terdapat banyak arus menyimpang, misalnya arus yang berasal dari "potensial kulit" dan yang timbul akibat perbedaan konsentrasi ion pada berbagai cairan tubuh. Oleh karena itu, bila ada dua elektroda yang terhubung di antara kedua lengan atau antara lengan dan kaki, arus-arus menyimpang ini tidak memungkinkan untuk menetapkan nilai rujukan nol secara tepat pada elektrokardiogram.

Dengan alasan ini, harus dipakai prosedur berikut untuk menetapkan nilai potensial nol tersebut: Pertama, kita harus menentukan lebih dahulu *secara pasti titik yang menunjukkan bahwa gelombang depolarisasi baru saja selesai melewati seluruh jantung*, yang terdapat pada akhir kompleks QRS. Tepat pada titik ini, seluruh bagian ventrikel telah terdepolarisasi, baik bagian cedera maupun bagian normal, sehingga tidak ada arus mengalir di sekeliling jantung. Pada titik ini, arus cedera pun hilang. Oleh karena itu, potensial elektrokardiogram pada saat ini adalah pada tegangan nol. Pada elektrokardiogram, titik ini dikenal sebagai "titik J;' seperti yang diperlihatkan pada Gambar 12-18.

Selanjutnya, untuk menganalisis sumbu listrik potensial-cedera yang disebabkan oleh arus-cedera, pada elektrokardiogram ditarik sebuah garis horizontal untuk masing-masing sadapan setinggi titik J. Garis ini selanjutnya dijadikan nilai potensial nol dalam elektrokardiogram, yang akan dipakai untuk mengukur semua potensial yang dihasilkan oleh arus-cedera.

**Penggunaan Titik J untuk Menggambarkan Sumbu Potensial-**Cedera. Gambar 12-18 memperlihatkan elektrokardiogram (sadapan I dan III) dari jantung yang mengalami cedera. Kedua rekaman memperlihatkan potensial-cedera. Dengan kata lain, titik J pada masing-masing elektrokardiogram ini tidak berada pada garis yang sama dengan segmen T-P. Dalam gambar ini, ditarik sebuah garis horizontal melalui titik J untuk menunjukkan nilaitegangan nol pada masing-masing rekaman. Potensial-cedera pada masing-masing sadapan merupakan selisih antara tegangan elektrokardiogram tepat sebelum onset gelombang P dan nilai tegangan nol yang ditetapkan dari titik J. Pada sadapan I, tegangan potensial cedera yang terekam berada di atas nilai potensial nol, maka nilainya positif. Sebaliknya, pada sadapan III, potensial cedera terletak di bawah garis tegangan nol, maka nilainya negatif.

Di bagian bawah Gambar 12-18, masing-masing potensial-cedera pada sadapan I dan III digambarkan pada koordinat ke-dua sadapan ini, dan vektor resultan dari potensial cedera untuk dari potensial-cedera untuk seluruh massa ventrikel dapat ditetapkan dengan analisis vektor yang telah dijelaskan.




**Gambar 12-18** Titik J yang dianggap sebagai potensial rujukan nol elektrokardiogram untuk sadapan I dan III. Juga, di sini digambarkan cara pemetaan sumbu potensial-cedera pada panel paling bawah.

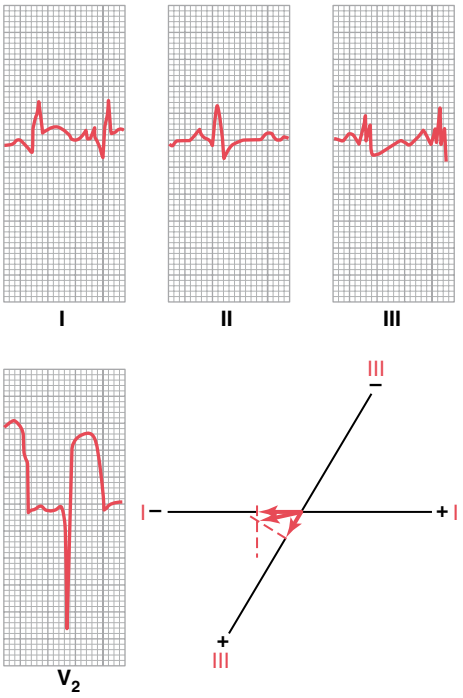
Dalam contoh ini, vektor resultan berasal dari sisi kanan ventrikel menuju ke kiri dan sedikit ke atas, dengan sumbu kira-kira —30 derajat. Bila kita letakkan vektor potensial-cedera ini langsung di atas ventrikel, ujung negatif vektor akan mengarah ke daerah "cedera" ventrikel yang terdepolarisasi permanen. Pada contoh yang diperlihatkan pada Gambar 12-18, daerah cedera berada pada dinding lateral ventrikel kanan.

Analisis ini jelas kompleks. Namun, mahasiswa harus membacanya berkali-kali sampai ia memahaminya dengan baik. Tidak ada aspek lain dalam analisis elektrokardiografi yang lebih pentirig daripada hal ini

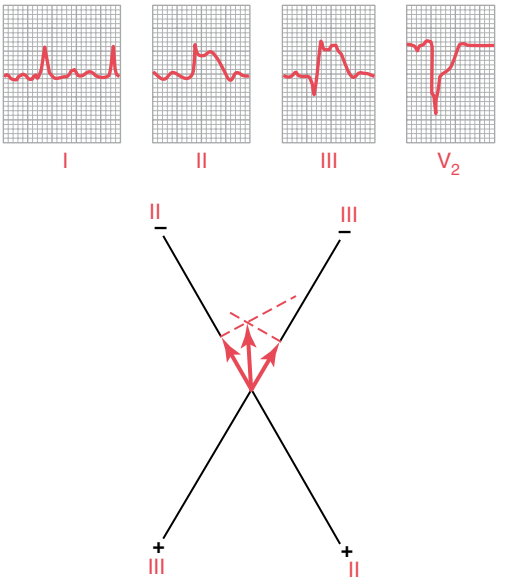
## Iskemia Koroner sebagai Penyebab Potensial- Cedera

Kekurangan aliran darah yang mengalir ke otot jantung akan menurunkan metabolisme otot karena tiga alasan: (1) kekurangan oksigen, (2) akumulasi karbon dioksida yang berlebihan, dan (3) kekurangan nutrien dari makanan. Sebagai akibatnya, tidak dapat terjadi repolarisasi pada membran otot di daerah yang mengalami iskemia miokard berat. Sering kali, otot jantung tidak mati karena aliran darah masih cukup untuk mempertahankan kehidupan otot, walaupun tidak cukup untuk menimbulkan repolarisasi membran. Selama kondisi ini masih berlangsung, potensial-cedera (injury potential) terus mengalir pada bagian diastolik (bagian T-P) setiap denyut jantung.

Iskemia otot jantung yang parah terjadi sesudah oklusi koroner, dan selama interval T-P antar denyut jantung, arus-cedera yang kuat akan mengalir dari daerah ventrikel yang mengalami infark, seperti tampak pada Gambar 12-19 dan 12-20. Oleh karena itu, salah satu gambaran diagnostik penting pada elektrokardiogram yang direkam sesudah terjadi trombosis koroner akut adalah arus-cedera (current of injury) ini.




**Gambar 12-19** Arus-cedera pada infark dinding anterior akut. Perhatikan potensial-cedera yang kuat pada sadapan V.




**Gambar 12-20** Potensial cedera pada infark apikal, dinding posterlor akut.

Infark Dinding Anterior Akut. Gambar 12-19 memperlihatkan elektrokardiogram pada tiga sadapan anggotanya badan dipolar standar dan satu sadapan dada (sadapan V2) yang direkam dari seorang pasien yang mengalami infark dinding anterior jantung akut. Gambaran diagnostik paling penting ialah potensial-cedera yang sangat kuat pada sadapan dada VZ. Bila kita tarik sebuah garis potensial nol horizontal melewati titik J pada elekrokardiogram ini, dapat dijumpai potensial-cedera negatif yang kuat selama interval T-P, yang berarti bahwa elektroda dada pada bagian depan jantung berada pada suatu daerah berpotensial negatif kuat. Dengan kata lain, ujung negatif vektor potensial-cedera pada jantung ini menempel pada dinding depan dada. Hal ini berarti bahwa arus-cedera ke luar dari dinding anterior ventrikel, yang menegakkan diagnosis kondisi ini sebagai infark dinding anterior.

Dengan melakukan analisis arus-cedera pada sadapan I dan III, kita dapat menjumpai suatu potensial negatif pada sadapan I dan potensial positif pada sadapan III. Hal ini berarti bahwa vektor resultan potensial-cedera pada jantung ini adalah kira-kira +150 derajat, dengan ujung negatif inenjurus ke ventrikel kiri dan ujung positifnya menjurus ke ventrikel kanan. Jadi, pada elektrokardiogram yang khusus ini, arus-cedera terutama datang dari ventrikel kiri dan dari dinding anterior jantung. Oleh karena itu, kita dapat menyimpulkan bahwa infark dinding anterior ini hampir pasti disebabkan oleh trombosis cabang desenden anterior arteri koronaria kiri.

Infark Dinding Posterior. Gambar 12-20 memperlihatkan tiga sadapan anggota badan bipolar standar dan satu sadapan dada (sadapan V2) dari seorang pasien yang mengalami infark dinding posterior. Gambaran diagnostik utama pada elektrokardiogram ini juga terdapat pada sadapan dada. Bila ditarik sebuah garis rujukan potensial nol melalui titik J pada sadapan ini, tampak jelas bahwa selama interval T-P, potensial arus-cederanya positif. Ini berarti bahwa ujung positif vektornya mengarah ke dinding dada anterior, dan ujung negatif (ujung-cedera vektor) menjauhi dinding dada. Dengan kata lain, arus-

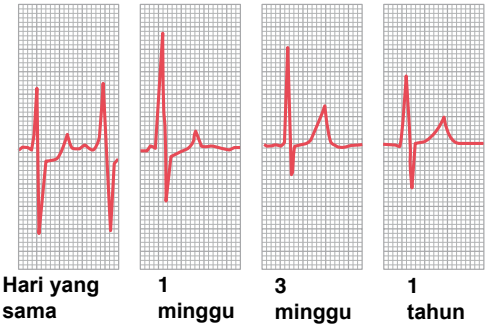
cedera berasal dari sisi jantung yang berlawanan dengan dinding dada anterior; dan ini merupakan alasan mengapa tipe elektrokardiogram ini dipakai sebagai dasar untuk mendiagnosis infark dinding posterior.

Bila kita menganalisis potensial-cedera pada sadapan II dan III pada Gambar 12-20, tampak jelas bahwa potensial-cedera bermuatan negatif pada kedua sadapan tersebut. Dengan analisis vektori, seperti yang tampak pada gambar ini, dapat diketahui bahwa vektor resultan potensial-cedera adalah kira-kira —95 derajat, dengan ujung negatif menjurus ke bawah dan ujung positifnya menjurus ke atas. Jadi, karena infarknya berada di dinding posterior jantung (yang ditunjukkan oleh sadapan dada) dan di bagian apeks jantung (yang ditunjukkan oleh potensial-cedera pada sadapan II dan sadapan III), kita dapat menduga bahwa infark ini berada di dekat apeks pada dinding posterior ventrikel kiri.

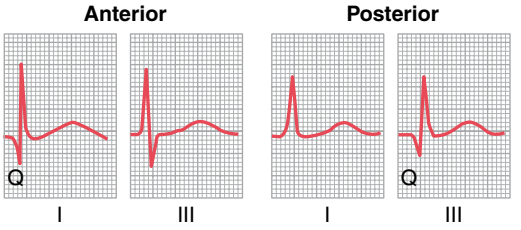
**Infark di Bagian Jantung Lainnya**. Dengan prosedur sama seperti yang telah dijelaskan dalam pembahasan terdahulu mengenai infark pada dinding posterior dan dinding anterior, tempat daerah infark yang memancarkan arus cedera dapat ditentukan, tanpa menghiraukan bagian jantung mana yang sakit. Untuk membuat analisis vektor seperti itu, hendaknya selalu diingat bahwa *ujung positif vektor potensial-cedera menjurus ke arah otot jantung normal, dan ujung negatif inengarah ke bagian jantung cedera yang memancarkan arus-cedera.*

**Pemulihan dari Trombosis Koroner Akut.** Gambar 12-21 memperlihatkan sadapan dada V, dari seorang pasien dengan infark dinding posterior akut, yang memperlihatkan perubahan elektrokardiogram dari hari pertama serangan, 1 minggu kemudian, 3 minggu kemudian, sampai akhirnya 1 tahun kemudian. Dari elektrokardiogram ini, dapat terlihat bahwa potensial-cedera kuat segera sesudah serangan akut (segmen T-P bergeser dari segmen S-T ke arah positif). Namun, setelah kira-kira 1 minggu, potensial-cedera sangat berkurang dan, 3 minggu sesudahnya, benar-benar hilang sama sekali. Sesudah itu, gambaran elektrokardiogram tidak begitu berubah sepanjang tahun berikutnya. Inilah pola pemulihan yang biasanya terjadi sesudah infark miokardium akut dengan derajat menengah, yang memperlihatkan bahwa *aliran darah koroner kolateral baru cukup* berkembang untuk menyediakan kembali kebutuhan nutrisi sebagian besar daerah infark.

Sebaliknya, pada beberapa pasien infark miokardium, daerah infark tidak pernah mendapat kembali suplai darah koroner secara adekuat. Sering kali, sebagian otot jantung akan mati,




**Gambar 12-21** Pemulihan miokardium sesudah mengalami infark sedang pada dinding posterior, memperlihatkan hilangnya potensial-cedera yang terdapat pada hari pertama setelah infark dan masih tampak sedikit pada minggu 1.




**Gambar 12-22** Elektrokardiogram infark dinding anterior dan posterior yang terjadi 1 tahun sebelumnya; tampak gelombang Q di sadapan I pada infark dinding anterior dan gelombang Q di sadapan I II pada infark dinding posterior.

tetapi kalau otot tidak mati, jantung ini akan terus memperlihatkan potensial-cedera selama iskeminya masih ada, khususnya sewaktu aktivitas kerja fisik saat jantung sangat terbebani.

**Infark Miokard-Pulih Lama.** Gambar 12-22 menampilkan sadapan I dan III setelah infark anterior serta sadapan I dan III setelah *infark posterior* kira-kira setahun sesudah serangan jantung akut. Rekaman ini memperlihatkan apa yang disebut sebagai konfigurasi "ideal" kompleks QRS tipe-tipe pemulihan infark miokard ini. Biasanya sebuah gelombang Q sudah muncul pada awal kompleks QRS di sadapan I pada infark anterior karena terjadi kehilangan massa otot pada dinding anterior ventrikel kiri, tetapi pada infark posterior, gelombang Q sudah timbul pada permulaan kompleks QRS pada sadapan III, karena terjadi kehilangan otot pada bagian apeks posterior ventrikel.

Tentu saja, gambaran ini tidak dijumpai pada semua kasus infark jantung lama. Kehilangan otot setempat dan titik-titik lokal blok konduksi sinyal jantung dapat menyebabkan pola-pola kompleks QRS yang sangat aneh (*bizarre*) (khususnya gelombang Q yang mencolok, misalnya), penurunan tegangan, dan pemanjangan kompleks QRS.

**Arus-Cedera pada Angina Pektoris.** 'Angina pektoris" berarti rasa nyeri yang berasal dari jantung dan dirasakan di daerah pektoral dada bagian atas. Rasa nyeri ini biasanya menyebar ke daerah leher dan turun ke lengan kiri. Nyeri biasanya disebabkan oleh iskemia jantung sedang. Bila pasien tenang, nyeri biasanya tidak terasa, tetapi begitu dia bekerja membebani jantung, nyeri akan timbul kembali.

Kadang-kadang suatu potensial-cedera muncul pada elektrokardiogram sewaktu terjadi serangan angina pektoris berat, karena insufisiensi koronernya menjadi cukup besar untuk menghambat repolarisasi beberapa daerah jantung secara adekuat selama diastolik.

## Kelainan Gelombang T

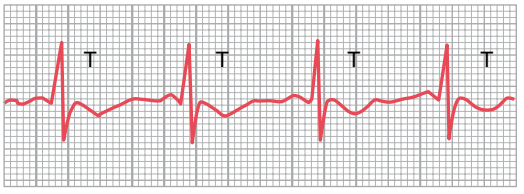
Pada bagian awal bab ini, telah disebutkan bahwa gelombang T normalnya positif pada semua sadapan anggota badan bipolar standar, dan gelombang ini dihasilkan oleh repolarisasi pada apeks dan permukaan- luar ventrikel sebelum repolarisasi di permukaan-dalam ventrikel. Dengan demikian, Gelombang T menjadi abnormal bila tidak terjadi urut-urutan repolarisasi yang normal. Beberapa faktor dapat mengubah urutan repolarisasi ini.

### Pengaruh Perlambatan Penghantaran Gelombang Depolarisasi Terhadap Gelombang T

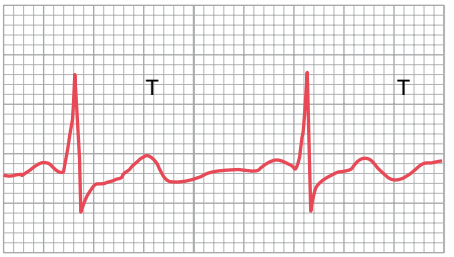
Bila dilihat Gambar 12-14, perhatikan bahwa kompleks QRS sangat memanjang. Alasan mengapa terjadi pemanjangan ini adalah *perlambatan penghantaran di dalam ventrikel kiri* sebagai akibat dari blok pada cabang kiri berkas. Perlambatan ini menyebabkan ventrikel kiri terdepolarisasi kira-kira 0,08 detik sesudah depolarisasi ventrikel kanan, sehingga akan menghasilkan vektor QRS rata-rata yang kuat ke *arah kiri.* Namun, periode refrakter massa otot ventrikel kanan dan kiri sebenarnya tidak banyak berbeda satu sama lainnya. Oleh karena itu, ventrikel kanan inulai mengalami repolarisasi jauh sebelum ventrikel kiri; hal ini menyebabkan ventrikel kanan bermuatan positif kuat dan ventrikel kiri bermuatan negatif pada saat sedang terbentuk gelombang T. Dengan kata lain, sumbu rata-rata gelombang T sekarang bergeser ke kanan, yang berlawanan dengan arah sumbu listrik rata-rata kompleks QRS pada elektrokardiogram yang sama. Jadi, bila penghantaran impuls depolarisasi yang melewati ventrikel sangat terlambat, gelombang T hampir selalu memiliki polaritas berlawanan dengan polaritas kompleks QRS.

### Pemendekan Depolarisasi di Bagian Otot Ventrikel Sebagai Penyebab Kelainan Gelombang T

Bila basis ventrikel sampai memperlihatkan periode depolarisasi yang amat pendek, yakni pemendekan potensial aksi, repolarisasi ventrikel tidak akan dimulai di bagian apeks seperti pada keadaan normal. Sebaliknya, basis ventrikel akan mengalami repolarisasi lebih dahulu daripada bagian apeks, dan vektor repolarisasi akan mengarah dari apeks menuju ke basis jantung, berlawanan dengan vektor repolarisasi standar. Sebagai akibatnya, gelombang T yang terekam pada ketiga sadapan standar akan negatif, dan bukan positif seperti biasanya. Jadi, fakta sederhana bahwa basis ventrikel mempunyai periode depolarisasi yang memendek sudah cukup untuk menyebabkan perubahan nyata pada gelombang T, bahkan sampai mengubah polaritas seluruh gelombang T, seperti diperlihatkan pada Gambar 12-23.




**Gambar 12-23** Inversi gelombang T sebagai akibat dari *iskemia ringan pada apeks* ventrikel.




**Gambar 12-24** Gelombang T bifasik yang disebabkan oleh *keracunan digitalis.*

Sejauh ini, *iskemia ringan* merupakan penyebab paling sering pemendekan depolarisasi otot jantung, karena iskemia ringan meningkatkan aliran arus listrik melalui kanal kalium. Kalau iskemia hanya terjadi pada satu daerah jantung, periode depolarisasi di daerah tersebut jauh memendek dibanding dengan daerah jantung lainnya. Sebagai akibatnya, dapat terjadi perubahan gelombang T yang nyata. Iskemia dapat terjadi akibat oklusi koroner progresif kronik, oklusi koroner akut, atau insufisiensi koroner relatif yang terjadi sewaktu kerja fisik.

Suatu cara untuk mengetahui insufisiensi koroner ringan adalah menyuruh pasien melakukan kerja fisik dan merekam elektrokardiogram, sambil melihat apakah ada perubahan pada gelombang T atau tidak. Perubahan pada gelombang T tidak perlu spesifik, sebab setiap perubahan pada gelombang T di sadapan mana pun misalnya gelombang inversi atau bifasik sering kali cukup menjadi bukti bahwa beberapa bagian otot ventrikel mempunyai periode depolarisasi yang jauh lebih pendek daripada bagian jantung lainnya; dan ini mungkin disebabkan oleh insufisiensi koroner ringan sampai sedang.

**Pengaruh Obat Digitalis terhadap Gelombang T.** Seperti dibahas dalam Bab 22, digitalis adalah sejenis obat yang dapat diberikan pada insufisiensi koroner untuk meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung. Namun, kalau diberikan digitalis dalam dosis berlebih, durasi depolarisasi pada satu bagian ventrikel dapat meningkat jauh dibanding dengan bagian lainnya. Sebagai akibatnya, dapat terjadi perubahan nonspesifik, misalnya inversi gelombang T atau gelombang T bifasik, pada salah satu atau beberapa sadapan elektrokardiografik. Gelombang T bifasik yang disebabkan oleh pemberian digitalis berlebihan dapat dilihat pada Gambar 12-24. Oleh karena itu, perubahan-perubahan pada gelombang T sewaktu pemberian digitalis sering kali menjadi tanda dini keracunan digitalis.

## Daftar Pustaka

Lihatdaftarpustaka pada Bab 13.

# Aritmia Jantung dan Penafsiran Elektrokardiogram



Beberapa tipe kelainan fungsi jantung yang paling berbahaya bukan terjadi karena kelainan otot jantung tetapi karena irama jantung abnormal. Sebagai contoh, kadang-kadang denyut atrium tidak terkoordinasi dengan denyut dengan denyut ventrikel, sehingga atrium tidak lagi berfungsi sebagai pompa pendahulu bagi ventrikel.

Tujuan bab ini adalah untuk membahas fisiologi aritmia jantung yang umum terjadi dan pengaruhnya terhadap daya pompa jantung, juga cara mendiagnosisnya dengan elektrokardiogram. Penyebab aritmia jantung biasanya merupakan satu atau gabungan dari kelainan dalam sistem irama konduksi jantung, seperti berikut ini.

1. Irama picu jantung abnormal.
2. Pergeseran picu jantung dari nodus sinus ke tempat lain di jantung.
3. Blok di beberapa tempat berbeda pada daerah penyebaran impuls di jantung.
4. Jalur penjalaran impuls abnormal di jantung.
5. Pembentukan impuls palsu spontan pada hampir semua bagian jantung

## Irama Sinus Abnormal

### Takikardia

Istilah "takikardia" berarti *denyut jantung cepat*, biasanya didefinisikan pada orang dewasa sebagai lebih dari 100 denyut/menit. Elektrokardiogram yang direkam dari seorang pasien dengan takikardia dapat dilihat pada Gambar 13-1. Gambaran elektrokardiogram ini normal, kecuali pada frekuensi denyut jantungnya, seperti yang ditentukan dari interval waktu di antara kompleks QRS, adalah kira-kira 150 kali/menit, dibandingkan dengan frekuensi normal sebesar 72 kali/menit.

Beberapa penyebab takikardia meliputi kenaikan suhu tubuh, rangsangan jantung oleh saraf simpatis, atau keadaan toksik pada jantung.

Frekuensi denyut jantung meningkat kira-kira 10 denyut/menit untuk setiap kenaikan suhu tubuh sebesar satu derajat Fahrenheit (18 denyut per derajat Celsius) sampai suhu tubuh kira-kira mencapai 105°F (40,5°C); di atas suhu ini, frekuensi denyut jantung dapat menurun karena melemahnya otot jantung secara progresif akibat demam. Demam menyebabkan takikardia, karena kenaikan suhu akan meningkatkan kecepatan metabolisme nodus sinus, yang selanjutnya secara langsung meningkatkan eksitabilitas dan frekuensi irama jantung.

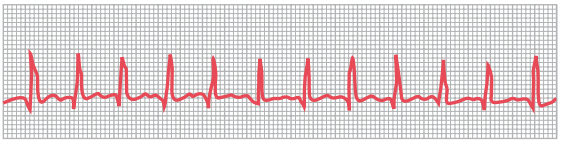
Berbagai faktor yang dapat menyebabkan sistem saraf simpatis merangsang jantung, akan dibicarakan pada beberapa topik dalam buku teks ini. Sebagai contoh, bila seorang pasien kehilangan darah dan berada dalam keadaan syok atau semi-syok, rangsangan refleks simpatis pada jantung sering kali akan meningkatkan frekuensi denyut jantung hingga 150 sampai 180 denyut/menit.

Kelemahan ringan pada miokardium biasanya akan meningkatkan frekuensi denyut jantung, karena jantung yang lemah tidak dapat memompa darah ke dalam sistem arteri dalam jumlah normal, dan keadaan ini menimbulkan refleks simpatis untuk meningkatkan frekuensi denyut jantung.

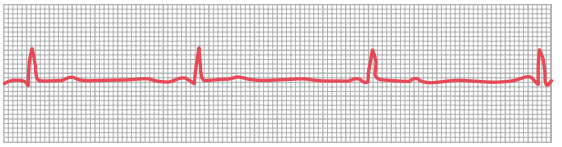
### Bradikardia

Istilah "bradikardia" berarti frekuensi denyut jantung yang lambat, biasanya ditetapkan kurang dari 60 denyut/menit. Gambaran elektrokardiogram bradikardia dapat dilihat pada Gambar 13-2.

**Bradikardia pada Olahragawan.** Jantung olahragawan jauh lebih kuat dan lebih besar dari pada orang normal, sehingga memungkinkan jantung olahragawan untuk memompa isi se-



**Gambar 13-1** Takikardia sinus (sadapan I).



**Gambar 13-2** Bradikardia sinus (sadapan III).

kuncup yang lebih besar di setiap denyutnya bahkan saat istirahat. Pada waktu olahragawan dalam keadaan istirahat, terdapat kelebihan jumlah darah yang dipompakan ke dalam sistem arteri pada setiap denyutnya sehingga hal ini akan merangsang refleks umpan balik sirkulasi atau efek-efek lain untuk menyebabkan bradikardia.

**Rangsangan Saraf Vagus sebagai Penyebab Bradikardia.** Setiap refleks sirkulasi yang merangsang saraf vagus dapat menyebabkan pelepasan asetilkolin pada ujung saraf vagus di jantung, sehingga menyebabkan efek parasimpatis. Mungkin contoh yang paling nyata adalah pada pasien dengan *sindrom sinus karotis*. Pada pasien ini, reseptor tekanan (baroreseptor) di daerah sinus karotis pada dinding arteri karotis sangat peka. Oleh karena itu, bahkan tekanan yang ringan pada daerah leher akan menimbulkan refleks baroreseptor yang kuat, sehingga menyebabkan pengaruh vagus-asetilkolin yang kuat pada jantung, termasuk juga bradikardia hebat. Tentu saja, kadang-kadang refleks ini begitu kuat, sehingga dapat menghentikan jantung selama 5 sampai 10 detik.

### Aritmia Sinus

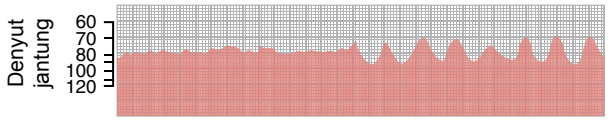
Gambar 13-3 memperlihatkan rekaman frekuensi denyut jantung pada *kardiotakometer*, bagian pertama dilakukan selama respirasi normal dan kemudian (pada rekaman bagian kedua) dilakukan selama respirasi dalam. Kardiotakometer merupakan alat yang merekam lamanya selang waktu di antara kompleks QRS yang berurutan dalam elektrokardiogram berdasarkan *tinggi gelombang puncak yang berurutan.* Dari rekaman ini dapat dilihat bahwa frekuensi denyut jantung meningkat dan menurun tidak lebih dari 5 persen selama fase siklus respirasi yang tenang (sisi kiri rekaman). Kemudian selama *respirasi dalam*, frekuensi denyut jantung meningkat dan menurun pada setiap siklus respirasi sebanyak 30 persen.

Aritmia sinus dapat ditimbulkan oleh satu atau lebih keadaan sirkulasi yang mengubah kekuatan sinyal saraf simpatis dan parasimpatis ke nodus sinus di jantung. Pada aritmia sinus tipe "respiratorik", seperti yang ditunjukkan pada Gambar 13-3, keadaan ini terutama disebabkan oleh "tumpahnya" sinyal yang keluar dari pusat respirasi di medula ke dalam pusat vasomotor yang berdekatan, yang terjadi selama siklus inspirasi dan ekspirasi pernapasan. Sinyal-sinyal yang tumpah keluar akan menyebabkan peningkatan dan penurunan jumlah impuls yang dihantarkan melalui saraf simpatis dan vagus ke jantung.

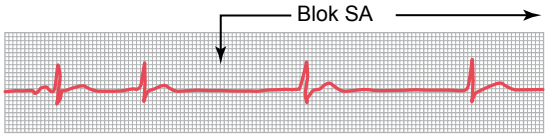
## Irama Abnormal Akibat Blok pada Sinyal Jantung di Dalam Jalur Konduksi Intrakardiak

### Blok Sinoatrium

Pada keadaan yang jarang, impuls dari nodus sinus dihambat sebelum memasuki otot atrium. Fenomena ini ditunjukkan pada Gambar 13-4, yang memperlihatkan penghentian mendadak gelombang P, dengan akibat penghentian atrium. Akan tetapi, ventrikel akan mengambil irama baru, yaitu impuls yang biasanya timbul spontan dari nodus atrioventrikel (A-V), sehingga frekuensi kompleks ventrikel QRS-T hanya melambat tetapi tidak mengubah hal lainnya.




**Gambar 13-3** Aritmia sinus yang direkam oleh kardiotakometer. Sisi kiri merupakan rekaman ketika bernapas normal; sisi kanan, ketika bernapas dalam.




**Gambar 13-4** Blok nodus sinoatrium dengan irama nodus A-V (sadapan III).

### Blok Atrioventrikel

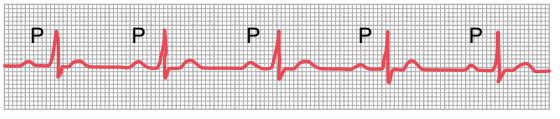
Jalan satu-satunya yang biasa dilalui impuls dari atrium ke ventrikel adalah melalui *berkas A-V*, yang juga dikenal sebagai *berkas His,* Berbagai keadaan yang dapat menurunkan kecepatan konduksi impuls di dalam berkas ini atau yang sama sekali memblok impuls, adalah sebagai berikut.

1. *Iskemia pada nodus A-V atau serat-serat berkas A-V* sering kali memperlambat atau memblok konduksi dari atrium ke ventrikel. Insufisiensi koroner dapat menyebabkan iskemia pada nodus A-V dan juga berkas A-V dengan cara yang sama seperti ketika menyebabkan iskemia miokardium.
2. *Kompresi di berkas A-V* oleh jaringan parut atau oleh bagian jantung yang mengalami kalsifikasi dapat menekan atau memblok konduksi dari atrium ke ventrikel.
3. *Inflamasi pada nodus A-V atau berkas A-V* dapat menekan konduktivitas dari atrium sampai ke ventrikel. Inflamasi sering disebabkan oleh jenis miokarditis yang berbeda, misalnya difteri atau demam reumatik.
4. *Stimulasi kuat pada jantung oleh nervus vagus* pada kasus yang jarang akan memblok konduksi impuls melalui nodus A-V. Eksitasi vagus yang demikian kadang-kadang disebabkan oleh rangsangan kuat pada baroreseptor yang ditemukan pada pasien dengan sindrom sinus karotis, yang telah dibicarakan sebelumnya sehubungan dengan bradikardia.

### Blok Jantung Atrioventrikel Inkomplet

**Perpanjangan Interval. P-R (atau P-Q)—Blok Derajat Pertama.** Bila jantung berdenyut dalam frekuensi yang normal, selang waktu yang biasanya terjadi antara *permulaan* gelombang P dan *permulaan kompleks* QRS adalah kira-kira 0,16 detik. Interval tersebut yang biasanya disebut dengan interval P-R, biasanya memendek pada denyut jantung yang lebih cepat dan memanjang pada denyut jantung yang lebih lambat. Pada umumnya, bila interval P-R meningkat lebih besar dari 0,20 detik, maka interval P-R dikatakan memanjang, dan pasien dikatakan mengalami *blok jantung inkomplet* derajat pertama.

Gambar 13-5 menunjukkan elektrokardiogram dengan interval P-R yang memanjang; interval pada keadaan ini kira-kira 0,30




**Gambar 13-5** Perpanjangan interval P-R yang disebabkan oleh blok A-V derajat pertama (sadapan Ii).

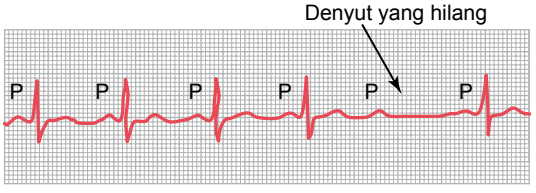
detik, sebaliknya pada yang normal 0,20 detik atau kurang. Jadi, blok derajat pertama didefinisikan sebagai *perlambatan* konduksi dari atrium ke ventrikel tetapi sebenarnya tidak memblok konduksi. Interval P-R jarang meningkat di atas 0,35 sampai 0,45 detik, karena pada saat itu, konduksi melalui berkas A-V akan sangat tertekan sehingga konduksi akan berhenti sama sekali. Salah satu cara untuk menentukan beratnya beberapa penyakit jantung seperti, penyakit *jantung reumatik akut* adalah dengan menentukan interval P-R.

**Blok Derajat Dua.** Bila konduksi yang melalui berkas A-V diperlambat sehingga cukup untuk meningkatkan interval P-R dari 0,25 sampai 0,45 detik, kadang-kadang potensial aksi cukup kuat untuk melewati berkas A-V menuju ke dalam ventrikel dan kadang-kadang potensial aksi tersebut tidak cukup kuat. Pada keadaan in akan terdapat gelombang P atrium tetapi tidak terdapat gelombang QRS-T, dan dikatakan ada "denyut yang hilang" (*dropped beats*) dari ventrikel. Keadaan ini disebut *blok jantung derajat dua.*

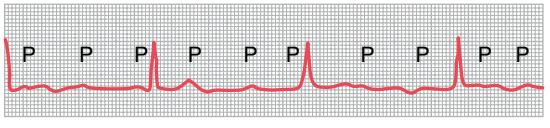
Gambar 13-6 menunjukkan interval P-R sebesar 0,30 detik dan juga memperlihatkan satu denyut ventrikel yang hilang sebagai akibat kegagalan konduksi dari atrium ke ventrikel.

Ada kalanya, satu dari dua denyut ventrikel hilang, sehingga terjadi "irama 2:1", di mana atrium berdenyut dua kali untuk setiap satu denyut ventrikel. Pada keadaan yang lain, timbul irama lain, seperti 3:2 atau 3:1.

**Blok A-V Total (Blok Derajat Tiga).** Bila keadaan yang menyebabkan konduksi buruk dalam nodus A-V atau berkas A-V menjadi sangat berat, maka dapat terjadi blok total terhadap impuls dari atrium ke ventrikel. Pada keadaan ini, ventrikel secara spontan membentuk sinyalnya sendiri, biasanya berasal dari nodus A-V atau berkas A-V. Oleh karena itu, gelombang P tampak terpisah dari kompleks QRS-T, seperti terlihat dalam Gambar 13-7. Perhatikan bahwa frekuensi *irama atrium* dalam elektrokardiogram ini kira-kira 100 kali/menit; sedangkan frekuensi *denyut ventrikel* kurang dari 40 kali/menit. Selain itu, tidak ada hubungan apapun antara irama gelombang P dengan irama kompleks QRS-T, karena ventrikel telah "lepas (*escape*)" dari pengendalian atrium, dan ventrikel berdenyut dengan kecepatan alamiahnya, sering kali dikendalikan oleh sinyal-sinyal ritmis yang dicetuskan di nodus A-V atau berkas A-V.




**Gambar 13-6** Blok A-V derajat dua, kadang-kadang menunjukkan kegagalan ventrikel untuk menerima sinyal-sinyal perangsangan (sadapan $V_3$).




**Gambar 13-7** Blok A-V total (sadapan II).

**Sindrom Stokes-Adams—*Ventricular Escape*.** Pada beberapa pasien dengan blok A-V, blok total datang dan pergi; yaitu bahwa impuls dihantarkan dari atrium ke ventrikel untuk waktu tertentu, dan kemudian tiba-tiba tidak ada impuls yang dihantarkan. Lamanya blok dapat berlangsung selama beberapa detik, beberapa menit, beberapa jam bahkan berminggu-minggu atau lebih lama lagi sebelum konduksi kembali normal. Keadaan ini terjadi pada jantung dengan sistem konduksi yang mengalami iskemia *borderline.*

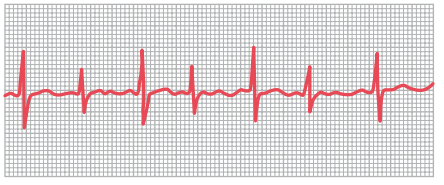
Setiap terjadi penghentian konduksi A-V, ventrikel sering kali tidak mulai berdenyut sendiri sampai setelah ada perlambatan selama 5 hingga 30 detik. Hal ini akibat fenomena yang disebut *supresi yang berlebihan*. Hal ini berarti bahwa eksitabilitas ventrikel pada mulanya dalam keadaan tertekan karena ventrikel telah dikendalikan oleh atrium pada suatu frekuensi yang lebih besar dibandingkan frekuensi atau irama ventrikel yang asli. Namun demikian, setelah beberapa detik, beberapa bagian dari sistem Purkinje di luar tempat yang terblok, biasanya pada bagian distal nodus A-V di luar tempat yang terblok di nodus, atau di dalam berkas A-V, mulai melepaskan impuls secara ritmis dengan frekuensi 15 sampai 40 kali/ menit dan bertindak sebagai picu jantung ventrikel. Hal ini disebut sebagai *ventricular escape*.

Oleh karena otak tidaK dapat terus aktif selama lebih dari 4 sampai 7 detik tanpa suplai darah, sebagian besar pasien akan pingsan selama beberapa detik setelah timbul blok total, karena jantung tidak memompa darah selama 5 sampai 30 detik sampai ventrikel "lepas" (*escape*). Akan tetapi, setelah lepas, ventrikel yang berdenyut lambat pun biasanya memompa cukup banyak darah sehingga dengan cepat pasien dapat pulih dari keadaan pingsan dan kemudian terus mempertahankan agar ia tetap sadar. Serangan pingsan periodik ini dikenal sebagai *sindrom Stokes-Adams*.

Kadang-kadang selang waktu penghentian ventrikel pada permulaan blok total begitu lama, sehingga merugikan kesehatan pasien atau bahkan menyebabkan kematian. Akibatnya, sebagian besar dari pasien ini dilengkapi dengan *alat picu jantung buatan*, yaitu sebuah stimulator listrik kecil yang dioperasikan dengan baterai dan ditanam di bawah kulit, sedangkan elektrodanya biasanya dihubungkan dengan ventrikel kanan. Alat picu jantung ini memberikan impuls ritmis dan kontinu, mengambil alih kendali terhadap ventrikel.

**Blok Intraventrikel Inkomplet—Listrik Selang-seling**

Sebagian besar faktor yang dapat menyebabkan blok A-V, dapat juga memblok konduksi impuls di tepi sistem Purkinje ventrikel. Gambar 13-8 menggambarkan keadaan yang dikenal sebagai listrik selang-seling (*electrical alternans*), yang terjadi akibat blok intraventrikel parsial pada setiap selang satu denyut jantung.



Gambar 13-8 Blok intraventrikel parsial-"listrik bolak balik" (sadapan III).

Elektrokardiogram ini juga memperlihatkan *takikardia* (frekuensi denyut jantung cepat), yang mungkin merupakan penyebab timbulnya blok, karena bila frekuensi denyut jantung sangat cepat, tidak mungkin bagi beberapa bagian sistem Purkinje untuk pulih dari periode refrakter sebelumnya dengan cukup cepat, agar dapat bereaksi di setiap denyut jantung berikutnya. Selain itu, berbagai keadaan lain juga dapat menekan jantung, seperti iskemia, miokarditis, atau keracunan digitalis, yang dapat menyebabkan blok intraventrikel inkomplet sehingga mengakibatkan aliran listrik bolak-balik.

## Kontraksi Prematur

Kontraksi prematur merupakan kontraksi jantung yang terjadi sebelum waktu kontraksi normal diperkirakan timbul. Keadaan ini juga disebut *ekstrasistol*, *denyut prematur*, atau *denyut ektopik*.

**Penyebab Kontraksi Prematur.** Sebagian besar kontraksi prematur merupakan akibat *fokus ektopik* di dalam jantung, yang mengeluarkan impuls abnormal pada waktu tertentu selama irama jantung. Penyebab fokus ektopik yang mungkin adalah (1) daerah iskemia lokal; (2) plak kalsifikasi kecil di berbagai bagian jantung, yang menekan otot jantung di dekatnya, sehingga beberapa serat menjadi teriritasi; dan (3) iritasi toksik pada nodus A-V, sistem Purkinje, atau miokardium disebabkan oleh obat-obatan, nikotin, atau kafein. Timbulnya kontraksi prematur secara mekanis juga sering terlihat selama kateterisasi jantung; sejumlah besar kontraksi prematur sering kali timbul bila kateter memasuki ventrikel kanan dan menekan endokardium.

### Kontraksi Atrium Prematur

Gambar 13-9 memperlihatkan satu kontraksi atrium prematur. Gelombang P pada denyut ini terjadi terlalu cepat dalam siklus jantung; interval P-R memendek, yang menunjukkan bahwa asal denyut ektopik terletak di atrium dekat dengan nodus A-V. Selain itu, interval antara kontraksi prematur dan kontraksi berikutnya sedikit lebih lama, yang disebut sebagai istirahat kompensatori (*compensatory pause*). Salah satu alasan untuk ini adalah, bahwa kontraksi prematur yang berasal dari atrium berada agak jauh dari nodus sinus, dan impuls harus berjalan melalui sejumlah otot atrium sebelum dapat mengaktifkan nodus sinus. Akibatnya, nodus sinus melepaskan impuls yang sangat lambat pada siklus prematur, dan hal ini membuat lepasan nodus sinus berikutnya juga terlambat muncul.

Kontraksi atrium prematur sering timbul pada orang sehat. Bahkan sering ditemukan pada atlet yang jantungnya jelas dalam keadaan sangat sehat. Keadaan toksik ringan sebagai akibat dari faktor-faktor seperti merokok, kekurangan tidur, terlalu banyak minum kopi, alkoholisme, serta pemakaian berbagai obat-obatan juga dapat menimbulkan kontraksi tersebut.

**Defisit Nadi.** Bila jantung berkontraksi lebih awal dari seharusnya, ventrikel tidak akan terisi oleh darah dalam jumlah normal, dan keluaran isi sekuncup selama kontraksi akan mengalami penekanan atau kadang-kadang hampir tidak ada. Oleh karena itu, gelombang nadi yang berjalan ke arteri perifer sesudah kontraksi prematur dapat begitu lemah, sehingga nadi tidak dapat diraba sama sekali di arteri radialis. Jadi, jumlah denyut nadi yang teraba pada denyut arteri radialis lebih sedikit bila dibandingkan dengan jumlah kontraksi jantung sebenarnya.

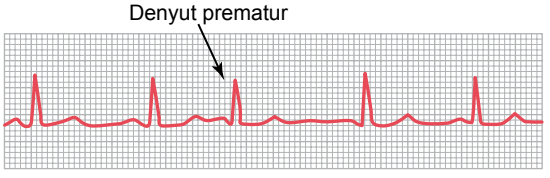
### Kontraksi Prematur Nodus A-V atau Berkas A-V

Gambar 13-10 memperlihatkan kontraksi prematur yang berasal dari dalam nodus A-V atau berkas A-V. Pada kontraksi prematur, gelombang P akan hilang dari rekaman elektrokardiografik. Sebaliknya, gelombang P bergabung (*superimposed*) ke dalam kompleks QRS-T, karena impuls jantung berjalan balik ke dalam atrium pada waktu yang bersamaan dengan impuls yang berjalan ke dalam ventrikel; gelombang P sedikit mengubah bentuk kompleks QRS-T, tetapi gelombang P sendiri tidak dapat dilihat lagi. Pada umumnya, kontraksi nodus A-V prematur mempunyai akibat dan penyebab yang sama dengan kontraksi atrium prematur.

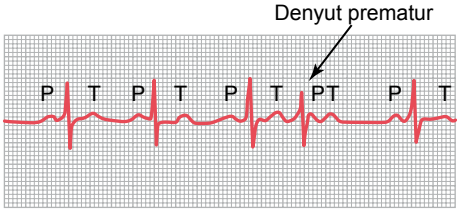
### Kontraksi Ventrikel Prematur

Elektrokardiogram pada Gambar 13-11 memperlihatkan kontraksi ventrikel prematur (KVP) serial yang berselang-seling dengan kontraksi normal. KVP dapat menyebabkan efek-efek yang spesifik dalam elektrokardiogram, seperti berikut ini.

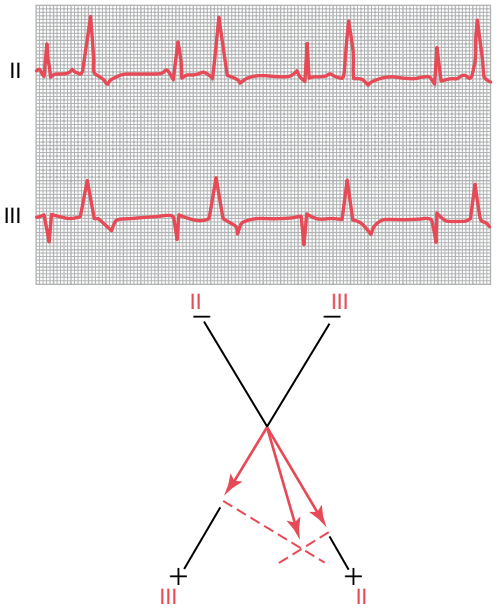
1. Kompleks QRS biasanya sangat memanjang. Hal ini dikarenakan impuls terutama dihantarkan melalui otot ventrikel yang berkonduksi lambat daripada melalui sistem Punkinje.
2. Kompleks QRS mempunyai voltase yang tinggi karena alasan berikut. bila impuls yang normal berjalan melalui jantung, impuls tersebut akan melewati kedua ventrikel secara hampir bersamaan; akibatnya pada jantung yang normal, gelombang depolarisasi dari kedua bagian jantung umumnya pada polaritas yang saling berlawanan antara satu dengan yang lainnya-sebagian akan menetralisir satu sama lain pada elektrokardiogram. Pada KVP, impuls hampir selalu berjalan




**Gambar 13-9** Denyut atrium prematur (sadapan I).




**Gambar 13-10** Kontraksi nodus A-V prematur (sadapan III)




Gambar 13-11 Kontraksi ventrikel prematur (KVP) digambarkan oleh kompleks QRS-T abnormal dan besar (sadapan II dan III). Sumbu kontraksi prematur digambarkan dengan garis terputus-putus sesuai dengan prinsip analisis vektor yang dijelaskan dalam Bab 12; gambar ini menunjukkan mengapa asal KVP dekat dengan bagisn basal ventrikel.

hanya ke satu arah, sehingga tidak terdapat efek netralisasi, dan satu sisi ventrikel secara keseluruhan atau ujung ventrikel terlebih dahulu mengalami depolarisasi dibandingkan bagian yang lain; hal ini akan menyebabkan potensial listrik yang sangat besar, seperti yang diperlihatkan pada KVP dalam Gambar 13-11.

3. Pada hampir semua KVP yang terjadi, gelombang T mempunyai polaritas listrik berlawanan dengan kompleks QRS, karena *konduksi impuls yang lambat* melalui otot jantung menyebabkan serabut otot yang pertama kali berdepolarisasi juga mengalami repolarisasi terlebih dahulu.

Pengaruh beberapa KVP terhadap pemompaan jantung secara keseluruhan relatif tidak berbahaya; KVP dapat merupakan akibat dari faktor-faktor seperti rokok, minum kopi berlebihan, kurang tidur, berbagai keadaan toksik ringan, dan bahkan gangguan emosional. Sebaliknya, sejumlah KVP lainnya adalah akibat dari impuls yang tersesat atau sinyal yang masuk kembali, berasal dari daerah di sekitar perbatasan yang mengalami infark atau iskemia di jantung. Adanya KVP yang demikian tidak boleh dipandang ringan. Statistik menunjukkan bahwa orang-orang dengan KVP dalam jumlah yang bermakna mempunyai kemungkinan lebih besar untuk timbulnya fibrilasi ventrikel spontan yang mematikan dibandingkan dengan orang-orang normal, yang salah satunya diduga diawali dengan KVP. Hal ini terjadi bila KVP timbul selama periode yang rentan untuk terjadinya fibrilasi, yaitu tepat pada akhir gelombang T disaat ventrikel keluar dari keadaan refrakter, seperti yang akan diterangkan kemudian dalam bab ini.

**Analisis Vektor mengenai Asal dari Kontraksi Ventrikel Prematur Ektopik.** Dalam Bab 12 telah diterangkan prinsip-prinsip analisis vektor. Dengan memakai prinsip-prinsip tersebut, kita dapat menentukan dari elektrokardiogram pada Gambar 13-11, titik asal dari KVP sebagai berikut. Perhatikan bahwa potensial kontraksi prematur pada sadapan II dan III, keduanya adalah positif. Dengan memindahkan potensial ini pada sumbu sadapan II dan III dan memecahkannya dengan menggunakan analisis vektorial untuk vektor QRS rata-rata di jantung, kita akan mendapatkan bahwa vektor kontraksi prematur ini memiliki ujung (asal) negatif di bagian basal jantung dan ujung positifnya ke arah apeks. Jadi, bagian pertama dari jantung yang berdepolarisasi selama kontraksi prematur adalah yang berdekatan dengan bagian basal jantung, dan oleh karena itulah tempat tersebut merupakan fokus ektopik.

**Kelainan Repolarisasi Jantung —Sindroma Perpanjangan QT.** Ingat kembali bahwa gelombang Q sesuai dengan depolarisasi ventrikel sedangkan gelombang T sesuai dengan repolarisasi ventrikel.Interval Q-T adalah waktu dari titik Q sampai akhir gelombang T. Kelainan yang memperlambat repolarisasi otot ventrikel setelah potensial aksi ventrikel berlamgsumg menyebabkan perpanjangan potensial aksi ventrikel dan dengan demikian juga perpanjangan interval Q-T nyata pada elektrokardiogram, suatu kondisi yang dikenal sebagai sindroma pemanjangan Q-T *(long QT syndrome/LQTS)*

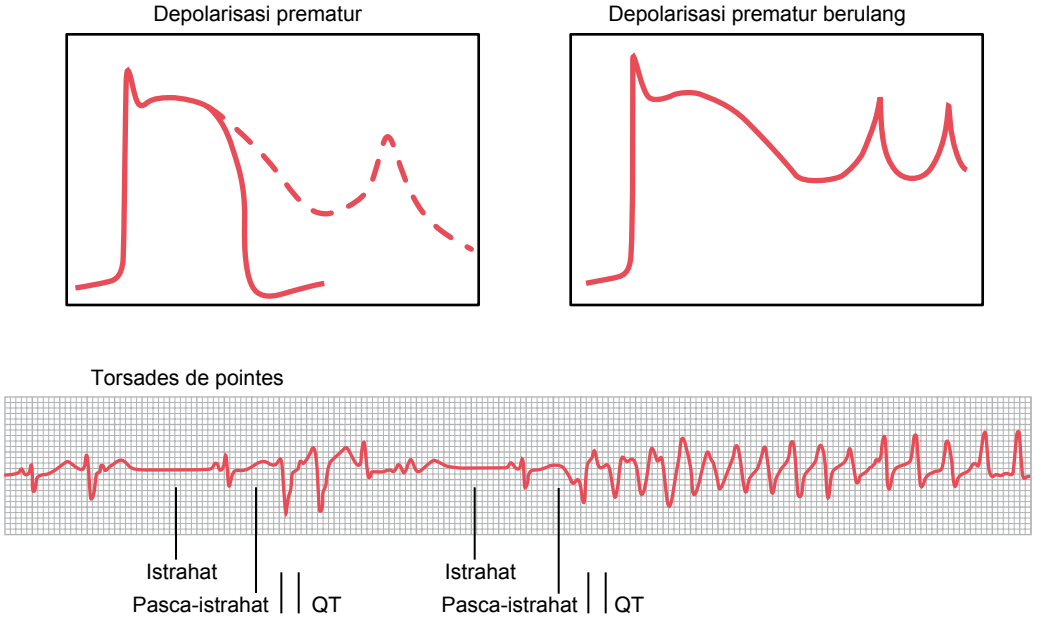
Alasan utama bahwa sindroma perpanjangan QT merupakan masalah adalah bahwa perlambatan repolarisasi otot ventrikel meningkatkan kerentanan seseorang untuk mengalami aritmia ventrikel yang disebut *torsade de pointes*, yang secara harfiah berarti "titik perputaran': Jenis aritmia ini memiliki gambaran seperti diperlihatkan pada Gambar 13-12. Bentuk kompleks QRS dapat berubah sewaktu-waktu, yaitu dengan timbulnya aritmia yang umumnya mengikuti suatu denyut prematur, diseling istirahat, kemudian sebuah denyut dengan interval Q-T panjang, yang dapat memicu aritmia, takikardia, dan pada beberapa keadaan juga fibrilasi ventrikel.

Kelainan repolarisasi jantung yang mengarah ke LQTS mungkin diturunkan atau didapat (*acquired*). Bentuk kongenital LQTS adalah kelainan yang jarang, disebabkan oleh mutasi gen kanal natrium atau kalium. Sedikitnya 10 mutasi gen berbeda telah diidentifikasi, yang dapat menyebabkan berbagai derajat perpanjangan Q-T.

Bentuk yang lebih umum dijumpai adalah bentuk LQTS didapat, dikaitkan dengan gangguan elektrolit plasma, seperti hipomagnesemia, hipokalemia atau hipokalsemia, atau dengan pemberian obat antiaritmia dalam jumlah berlebihan, seperti quinidin atau beberapa antibiotik seperti fluoroquinolon atau erythromycin yang memperpanjang interval Q-T.

Meskipun beberapa orang dengan LQTS tidak menunjukkan gejala berat (selain perpanjangan interval Q-T), sebagian lain mengalami pingsan dan aritmia ventrikel yang dapat dicetuskan oleh latihan fisik, emosi kuat seperti ketakutan atau marah, atau dikejutkan oleh suara keras. Pada beberapa kasus, aritmia ventrikel berkaitan dengan LQTS dapat memburuk menjadi fibrilasi ventrikel dan kematian mendadak.

Pengobatan LQTS dapat mencakup sulfat magnesium untuk LQTS akut, serta untuk pengobatan antiaritmia LQTS jangka panjang digunakan penghambat adrenergik-beta, atau implantasi defibrilator jantung melalui pembedahan.




**Gambar 13-12** Terjadinya aritmia pada sindroma perpanjangan Q-T. Bila terjadi perpanjangan potensial aksi serat otot ventrikel sebagai akibat dari perlambatan repolarisasi, depolarisasi prematur (*garis putus-putus pada gambar kiri atas*) dapat terjadi sebelum repolarisasi selesai.Pada keadaan tertentu, depolarisasi prematur berulang *(gambar atas kanan*) dapat menjurus ke depolarisasi multipeL Pada torsades de pointes (*gambar bawah*), denyut prematur ventrikel diikuti istirahat, perpanjangan interval QT pasca istirahat dan aritmia. (Digambar ulang dari Murray KT, Roden DM: *Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes.* Dalam Crawford MG, DiMarco JP [eds]: Cardiology. London: Mosby, 2001.)

## Takikardia Paroksismal

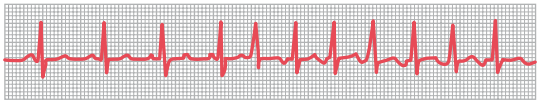
Beberapa kelainan di berbagai bagian jantung, termasuk atrium, sistem Purkinje dan ventrikel, kadang-kadang dapat menimbulkan lepasan impuls ritmis cepat yang menyebar ke segala arah di jantung. Hal ini diyakini sering kali disebabkan oleh impuls yang masuk kembali yang bergerak berputar di jalur umpan balik sehingga menimbulkan *self re-excitation* yang bersifat lokal dan berulang. Oleh karena iramanya cepat di tempat yang teriritasi ini, tempat tersebut akan menjadi picu jantung.

Istilah "paroksismal" berarti bahwa frekuensi denyut jantung menjadi sangat cepat pada saat serangan, dengan serangan yang mulainya mendadak dan berlanjut selama beberapa detik, beberapa menit, beberapa jam, atau lebih lama lagi. Kemudian serangan biasanya berakhir secara mendadak seperti pada saat mulainya, dan picu jantung kemudian beralih dengan cepat ke nodus sinus.

Takikardia paroksismal sering kali dapat dihentikan dengan menimbulkan refleks vagus. Suatu tipe refleks vagus, yang kadang-kadang ditimbulkan untuk keperluan ini adalah dengan menekan daerah leher di sinus karotis, yang mungkin dapat menyebabkan refleks vagus yang cukup untuk menghentikan serangan. Berbagai obat-obatan dapat juga dipakai. Dua macam obat yang sering kali dipakai adalah quinidin dan lidokain, keduanya dapat menekan peningkatan normal dan permeabilitas membran otot jantung terhadap natrium selama pembentukan potensial aksi, dengan demikian sering memblok lepasan ritmis dari titik fokus yang menyebabkan serangan paroksismal.

### Takikardia Paroksismal Atrium

Gambar 13-13 memperlihatkan bahwa di bagian tengah rekaman terdapat kenaikan frekuensi denyut jantung men-



**Gambar 13-13** Takikardia paroksismal atrium—onset terdapat di bagian tengah rekaman (sadapan I).

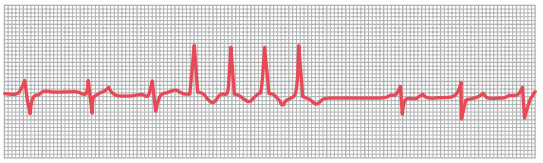
dadak dari kira-kira 95 menjadi 150 kali/menit. Pada pengamatan elektrokardiogram selama denyut jantung yang cepat, timbul gelombang P terbalik sebelum setiap kompleks QRS-T, dan gelombang P ini sebagian bergabung (*superimposed*) dengan gelombang T normal dari denyut sebelumnya. Hal ini menandakan bahwa asal dari takikardia paroksismal ini adalah atrium, tetapi karena bentuk gelombang P-nya abnormal, maka asalnya tidak berdekatan dengan nodus sinus.

**Takikardia Paroksismal Nodus A-V.** Takikardia paroksismal sering kali disebabkan oleh irama menyimpang, yang mengenai nodus A-V. Keadaan ini biasanya menyebabkan kompleks QRS-T yang hampir normal tetapi tidak ada gelombang P sama sekali, atau gelombang P tidak jelas.

Takikardia paroksismal nodus A-V atau atrium, keduanya disebut sebagai **takikardia supraventrikel,** biasanya terjadi pada orang muda sehat dan biasanya terjadi di luar tempat predisposisi pada takikardia yang muncul setelah dewasa. Pada umumnya, takikardia supraventrikel sangat menakutkan bagi orang yang bersangkutan dan dapat menyebabkan kelemahan selama serangan, tetapi jarang menimbulkan gangguan menetap sesudah serangan tersebut.

### Takikardia Paroksismal Ventrikel

Gambar 13-14 menunjukkan serangan takikardia ventrikel khas dan singkat. Gambaran elektrokardiogram dari takikardia paroksismal ventrikel berupa suatu rangkaian denyut prematur



**Gambar 13-14** Takikardia paroksismal ventrikel (sadapan III).

ventrikel yang timbul berturut-turut tanpa diselingi satu pun denyut normal di antaranya.

Takikardia paroksismal ventrikel biasanya merupakan keadaan serius karena dua sebab. Pertama, tipe takikardia ini biasanya tidak timbul kecuali terdapat kerusakan iskemia yang sangat bermakna di ventrikel. Kedua, takikardia ventrikel *sering kali mengawali keadaan fibrilasi ventrikel yang mematikan*, karena timbulnya rangsangan otot ventrikel yang cepat dan berulang, seperti yang akan kita bahas dalam bagian berikutnya.

Intoksikasi akibat pemakaian obat-obatan *digitalis* pada jantung kadang-kadang menyebabkan tempat tertentu menjadi teriritasi yang akhirnya menimbulkan takikardia ventrikel. Sebaliknya, *quinidin*, yang meningkatkan waktu refrakter dan juga meningkatkan nilai ambang rangsang untuk eksitasi otot jantung, dapat dipakai untuk memblok tempat yang teriritasi, penyebab takikardia ventrikel.

## Fibrilasi Ventrikel

Keadaan paling serius dari semua aritmia jantung adalah fibrilasi ventrikel, yang bila tidak dihentikan dalam waktu 1 sampai 3 menit, hampir selalu menimbulkan keadaan fatal. Fibrilasi ventrikel terjadi karena impuls jantung yang terdapat di dalam massa otot ventrikel timbul "di luar kendali": Impuls tersebut akan merangsang salah satu bagian otot ventrikel, kemudian merangsang bagian lain, kemudian yang lain lagi, dan akhimya kembali ke tempat semula dan merangsang kembali otot ventrikel yang sama berulang-ulang kali dan tidak pernah berhenti. Bila hal ini terjadi, banyak bagian otot ventrikel yang kecil akan berkontraksi pada waktu bersamaan, sementara itu, banyak bagian lain dalam jumlah sama juga akan berelaksasi. Jadi, tidak pernah ada kontraksi terkoordinasi dari semua otot ventrikel pada saat bersamaan, yang diperlukan untuk siklus pompa jantung. Walaupun terdapat aliran sinyal-sinyal perangsangan yang sangat banyak di seluruh ventrikel, ruangan di dalam ventrikel tidak membesar, tidak juga berkontraksi tetapi tetap bertahan pada tahap kontraksi parsial yang tidak dapat ditentukan, juga tidak memompa darah dalam jumlah berarti. Oleh karena itu, setelah fibrilasi dimulai, orang akan hilang kesadarannya dalam waktu 4 sampai 5 detik, karena tidak ada darah mengalir ke otak, dan kematian jaringan yang tidak dapat dicegah mulai terjadi di seluruh tubuh dalam waktu beberapa menit.

Berbagai faktor dapat mencetuskan awal dari fibrilasi ventrikel seseorang dapat memiliki denyut jantung normal untuk sementara tetapi satu detik kemudian ventrikel mengalami fibrilasi. Hal-hal tertentu yang cenderung menimbulkan fibrilasi adalah (1) kejut listrik jantung tiba-tiba, atau (2) iskemia otot jantung, terutama sistem konduksi, atau keduanya.

### Fenomena Masuk-Kembali (*Re-entry*)—"Gerakan Berputar" sebagai Dasar Timbulnya Fibrilasi Ventrikel

Bila impuls jantung *normal* pada jantung normal telah berjalan ke seluruh ventrikel, impuls tersebut.tidak mempunyai tempat lain untuk dituju lagi karena semua otot ventrikel dalam keadaan refrakter dan tidak dapat menghantarkan impuls lebih jauh lagi. Oleh karena itu, impuls akan berhenti, dan jantung menunggu sebuah potensial aksi yang baru untuk merangsang nodus sinus atrium kembali.

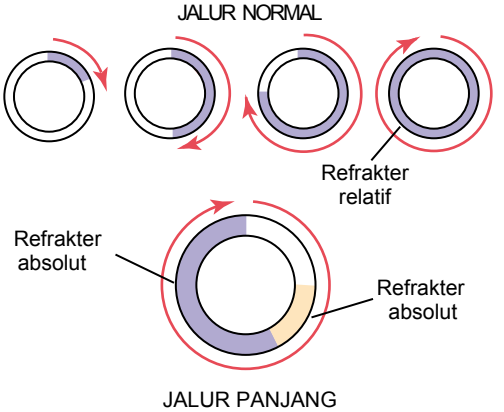
Namun demikian, pada beberapa keadaan, rangkaian kejadian normal ini tidak terjadi. Oleh karena itu, kita akan membahas secara lebih mendalam mengenai latar belakang fenomena masuk-kembali sehingga menyebabkan "gerakan berputar" yang selanjutnya mengakibatkan fibrilasi ventrikel.

Gambar 13-15 memperlihatkan beberapa potongan otot jantung yang kecil dalam bentuk lingkaran. Bila potongan tersebut dirangsang pada posisi jam 12, *sehingga impuls akan berjalam hanya dalam satu arah saj*a impuls akan menyebar dengan cepat di sekeliling lingkaran tersebut sampai impuls kembali pada posisi jam 12. Bila serabut-serabut otot yang mula-mula dirangsang masih dalam keadaan refrakter, impuls akan berhenti karena otot yang refrakter itu tidak dapat menghantarkan impuls kedua. Tetapi terdapat tiga keadaan berbeda yang dapat menyebabkan impuls terus berjalan di sekeliling lingkaran tersebut, yaitu, menyebabkan impuls "masuk-kembali" ke dalam otot yang sudah dirangsang. Hal ini disebut gerakan berputar":

Pertama, bila *jalur di sekeliling lingkaran itu sangat panjang* pada saat impuls kembali ke posisi jam 12, otot yang mulanya sudah terangsang tidak lagi berada dalam keadaan refrakter dan impuls akan terus mengelilingi lingkaran tersebut.

Kedua, bila panjang jalur tetap konstan tetapi kecepatan *konduksi cukup menurun*, akan terjadi perpanjangan selang waktu tempuh sebelum impuls dapat kembali ke posisi jam 12. Pada saat ini otot yang mulanya sudah terangsang mungkin telah keluar dari keadaan refrakter, dan impuls akan terus mengelilingi lingkaran tersebut berulang kali.

Ketiga, *periode refrakter otot bisa menjadi sangat memendek*. Pada keadaan ini impuls juga akan terus mengelilingi lingkaran tersebut.



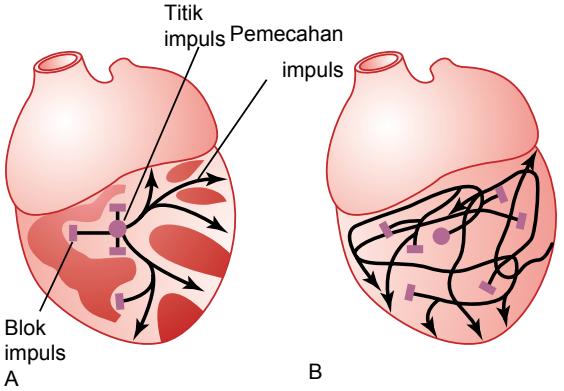

**Gambar 13-15** Gerakan berputar, memperlihatkan penghilangan impuls di dalam jalur pendek dan perambatan impuls yang terus-menerus di dalam jalur panjang.

Semua keadaan ini terjadi pada berbagai keadaan patologi yang berbeda pada jantung manusia, seperti berikut ini: (1) Jalur yang panjang biasanya terjadi pada jantung yang telah berdilatasi. (2) Penurunan kecepatan konduksi sering kali akibat (a) blok pada sistem Purkinje, (b) iskemia otot jantung, (c) kadar kalium darah yang tinggi, atau (d) faktor-faktor lainnya. (3) Periode refrakter memendek biasanya terjadi sebagai respons terhadap berbagai obat, seperti epinefrin, atau setelah rangsangan listrik berulang. Jadi, pada beberapa gangguan jantung, impuls yang masuk-kembali dapat menyebabkan pola kontraksi jantung abnormal atau irama jantung abnormal, dengan mengabaikan pengaruh picu jantung dari nodus sinus.

## Mekanisme Reaksi Berantai Fibrilasi

Pada fibrilasi ventrikel, kita akan melihat banyak gelombang kontraksi yang terpisah-pisah dan kecil, menyebar pada saat bersamaan dalam arah berbeda di seluruh otot jantung. Impuls yang masuk-kembali pada keadaan fibrilasi tidak hanya merupakan sebuah impuls tunggal yang bergerak dalam suatu lingkaran, seperti diperlihatkan pada Gambar 13-15. Melainkan, impuls tersebut membangkitkan serangkaian gelombang multipel, yang memiliki gambaran seperti "reaksi berantai': Salah satu cara terbaik untuk menjelaskan proses fibrilasi ini adalah dengan menjelaskan terbentuknya fibrilasi oleh kejut listrik yang disebabkan oleh arus listrik bolak-balik sebesar 60 siklus.

**Fibrilasi yang Disebabkan oleh Arus Listrik Bolak-Balik Sebesar 60 Siklus.** Pada titik pusat ventrikel di jantung A pada Gambar 13-16, sebuah rangsangan listrik sebesar 60 siklus diberikan melalui sebuah elektroda perangsang. Siklus pertama dari rangsangan listrik menyebabkan gelombang depolarisasi menyebar ke segala arah, meninggalkan semua otot yang terdapat di bawah elektroda dalam keadaan refrakter. Setelah kira-kira 0,25 detik, sebagian dari otot ini mulai keluar dari keadaan refrakter. Beberapa bagian keluar dari keadaan refrakter sebelum bagian lainnya. Keadaan ini digambarkan pada jantung A oleh beberapa bercak pucat, mewakili otot jantung yang sudah dirangsang, dan beberapa bercak gelap, mewakili otot yang masih dalam keadaan refrakter. Saat ini, rangsangan sebesar 60 siklus yang terus diberikan dari elektroda menyebabkan impuls hanya berjalan dalam arah tertentu di jantung tetapi tidak ke segala arah. Jadi,




Gambar 13-16 **A**,Awal dari fibrilasi dalam jantung saat ditemukan bercak-bercak otot yang refrakter. B, Perambatan impuls fibritasi terus-menenus pada fibrilasi ventrikel.

pada jantung A,impuls tertentu berjalan untuk jarak pendek, sampai impuls mencapai daerah jantung yang refrakter, dan kemudian impuls tersebut dihambat. Tetapi impuls¬impuls yang lain lewat di antara daerah yang refrakter dan terus berjalan ke daerah yang dapat dirangsang. Kemudian, beberapa peristiwa berlangsung dalam rangkaian cepat, semuanya terjadi secara bersamaan dan berakhir dalam keadaan fibrilasi.

Pertama, hambatan impuls ke beberapa arah tetapi berhasilnya penjalaran ke arah lain menciptakan satu dari kondisi yang dibutuhkan untuk menimbulkan impuls masuk-kembali—yaitu, *penjalaran beberapa gelombang depolarisasi di sekitar jantung hanya ke beberapa arah tetapi tidak ke arah yang lainnya.*

Kedua, rangsangan jantung yang cepat akan menyebabkan dua perubahan dalam otot jantung itu sendiri, keduanya merupakan faktor predisposisi terhadap timbulnya gerakan berputar: (1) *Kecepatan konduksi melalui otot jantung menurun*, yang memungkinkan selang waktu lebih panjang bagi impuls untuk dapat berjalan di sekitar jantung. (2) *Periode refrakter otot dipersingkat*, sehingga memungkinkan impuls masuk-kembali ke dalam otot jantung yang sudah terangsang sebelumnya dalam waktu yang lebih pendek dari waktu normal.

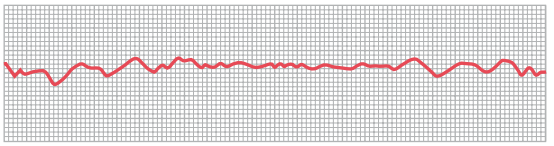
Ketiga, salah satu gambaran fibrilasi yang paling penting adalah *pemecahan impuls*, seperti yang digambarkan pada jantung A. Bila gelombang depolarisasi mencapai daerah refrakter di dalam jantung, gelombang itu akan berjalan pada kedua sisi di sekitar daerah refrakter tersebut. Jadi, sebuah impuls akan terpecah menjadi dua impuls. Kemudian, bila masing-masing impuls ini mencapai daerah refrakter yang lain, impuls tersebut juga akan dipecah menjadi dua impuls lagi. Dengan cara ini, banyak gelombang baru secara terus-menerus dibentuk di jantung melalui *reaksi berantai* yang cepat, sampai akhirnya, terdapat banyak gelombang depolarisasi kecil yang berjalan ke berbagai arah pada saat bersamaan. Selanjutnya, pola perjalanan impuls yang tidak teratur ini akan menyebabkan *banyak jalur berputar bagi perjalanan impuls, yang akan sangat memperpanjang lintasan konduksi, yang merupakan salah satu kondisi untuk mempertahankan keadaan fibrilasi.* Pola tersebut juga akan menyebabkan pola tidak teratur terus berlanjut di daerah bercak jantung refrakter.

Kita akan melihat dengan mudah bahwa bila suatu lingkaran setan telah dimulai: Lebih banyak lagi impuls akan dibentuk; maka lebih banyak lagi bercak-bercak otot yang refrakter, dan bercak otot refrakter ini akan menyebabkan lebih banyak lagi pemecahan impuls. Oleh karena itu, kapan pun daerah otot jantung keluar dari periode refrakter, maka sebuah impuls sudah begitu dekat untuk masuk-kembali ke daerah tersebut.

Jantung B dalam Gambar 13-16 memperlihatkan tahap akhir yang terjadi dalam fibrilasi. Di sini kita dapat rnelihat ada banyak impuls yang berjalan ke segala arah, beberapa di antaranya terpecah dan menambah jumlah impuls, sedangkan yang lain dihambat oleh daerah yang refrakter. Sebenarnya, kejut listrik tunggal yang terjadi selama periode rentan ini sering kali dapat menyebabkan pola impuls yang aneh, yang menyebar ke segala arah di sekitar daerah otot refrakter, sehingga akan menyebabkan proses fibrilasi.

## Gambaran Elektrokardiogram pada Fibrilasi Ventrikel

Pada fibrilasi ventrikel, gambaran elektrokardiogramnya sangat aneh, (Gambar 13-17), dan biasanya tidak menunjukkan



**Gambar 13-17** Fibrilasi ventrikel (sadapan II).

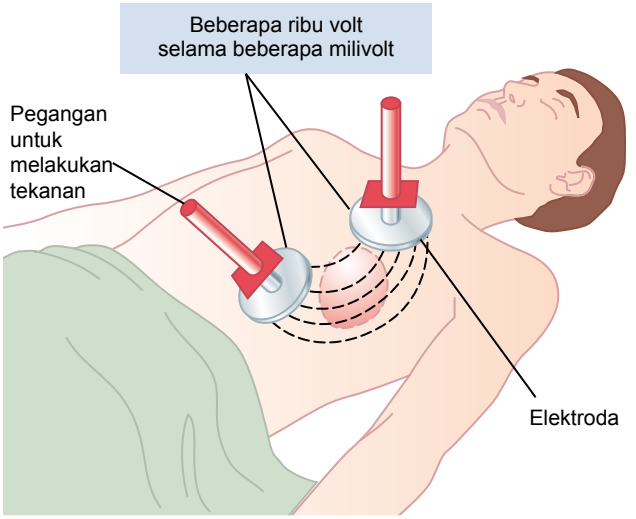
kecenderungan untuk kembali ke irama normal dari jenis apapun. Selama beberapa detik pertama fibrilasi ventrikel, sejumlah besar massa otot akan berkontraksi relatif secara bersamaan, dan hal ini akan menyebabkan gelombang kasar dan tidak teratur dalam elektrokardiogram. Setelah beberapa detik kemudian, kontraksi ventrikel kasar ini menghilang dan gambaran elektrokardiogram akan berubah menjadi sebuah pola gelombang baru yang bervoltase rendah dan sangat tidak teratur. Jadi, tidak ada pola elektrokardiografik berulang yang dapat dilihat pada fibrilasi ventrikel. Sebaliknya, otot ventrikel berkontraksi sebanyak 30 hingga 50 bercak kecil otot pada satu waktu, dan potensial elektrokardiografik berubah secara konstan dan spasmodik karena arus listrik di dalam jantung, pertama kali akan mengalir dalam satu arah dan kemudian dalam arah yang lain, dan jarang berulang pada siklus spesifik mana pun.

Voltase gelombang dalam gambaran elektrokardiogram pada fibrilasi ventrikel biasanya sekitar 0,5 milivolt saat fibrilasi ventrikel dimulai pertama kali, tetapi voltase itu akan menurun dengan cepat sehingga setelah 20 sampai 30 detik, voltase tersebut biasanya hanya 0,2 sampai 0,3 milivolt. Voltase kecil yang besarnya 0,1 milivolt atau kurang dari itu dapat terekam selama 10 menit atau lebih setelah fibrilasi ventrikel dimulai. Seperti telah dijelaskan sebelumnya, karena tidak terj adi pemompaan darah selama fibrilasi ventrikel, keadaan ini bersifat mematikan kecuali bila dihentikan oleh beberapa pengobatan penyelamatan, seperti dengan kejut listrik yang cepat pada jantung, yang akan dijelaskan dalam bagian berikut ini.

### Defibrilasi Ventrikel dengan Kejut Listrik

Walaupun arus listrik bolak-balik dengan voltase sedang yang diletakkan langsung ke ventrikel hampir selalu membuat ventrikel jatuh ke dalam fibrilasi, arus listrik bolak-balik dengan voltase tinggi yang melewati ventrikel selama sepersekian detik dapat menghentikan fibrilasi dengan membuat semua otot ventrikel berada dalam keadaan refrakter secara bersamaan. Keadaan ini dapat dicapai dengan mengalirkan arus kuat melalui elektroda besar yang diletakkan pada kedua sisi jantung. Arus akan masuk ke dalam sebagian besar serabut ventrikel pada saat yang bersamaan, sehingga pada dasarnya merangsang semua bagian ventrikel secara bersamaan dan menyebabkan semua bagian ventrikel menjadi refrakter. Semua potensial aksi akan berhenti dan jantung tetap tidak berdenyut selama 3 sampai 5 detik, kemudian setelah itu jantung akan mulai berdenyut kembali, biasanyadengan nodus sinus atau beberapa bagian jantung lain sebagai picu jantung. Akan tetapi, pada tempat masuk-kembali yang sama dengan yang awalnya membuat ventrikel masuk ke dalam keadaan fibrilasi sering kali masih dapat ditemukan, pada kasus ini fibrilasi dapat mulai kembali dengan segera.

Bila elektroda langsung ditempelkan pada kedua sisi jantung, fibrilasi biasanya dapat dihentikan dengan menggunakan voltase sebesar 110 volt yang berasal dari arus bolak-balik sebesar 60 siklus, yang ditempelkan selama 0,1 detik atau dengan voltase




**Gambar 13-18** Penggunaan arus listrik pada dada untuk menghentikan fibrilasi ventrikel.

1.000 volt yang berasal dari arus langsung (*direct current*), yang ditempelkan selama sepersekian ribu detik. Bila ditempelkan melalui dua elektroda pada dinding dada, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 13-18, prosedur yang umum adalah mengisi sebuah kapasitor listrik yang besar sampai beberapa ribu volt dan kemudian menyebabkan kapasitor itu melepaskan muatannya selama sepersekian ribu detik melalui kedua elektroda dan jantung

### Pompa Jantung dengan Menggunakan Tangan (Resusitasi Jantung Paru) sebagai Suatu Alat Bantu untuk Defibrilasi

Bila tidak didefibrilasi dalam waktu 1 menit setelah fibrilasi dimulai, jantung biasanya terlalu Iemah untuk dapat dibangkitkan lagi dengan defibrilasi karena jantung telah kekurangan nutrisi dari aliran darah koroner. Akan tetapi, jantung masih mungkin di bangkitkan bila sebelumnya jantung dipompa dengan tangan (penekanan secara intermiten), dan kemudian jantung didefibrilasi. Dengan cara ini sejumlah kecil darah akan dihantarkan ke aorta dan terbentuk suplai darah koroner yang haru. Kemudian, setelah beberapa menit memompa dengan tangan, defibrilasi listrik sering dapat dilakukan lagi. Bahkan, pada jantung yang mengalami fibrilasi, yang telah dipompa dengan tangan selama 90 menit tetap dapat diikuti dengan defibrilasi yang sukses.

Sebuah teknik pemompaan jantung tanpa membuka dinding dada terdiri atas dorongan tekanan yang intermiten pada dinding dada bersama dengan pemberian pernapasan buatan. Tindakan tersebut ditambah dengan defibrilasi disebut sebagai *resusitasi jantung paru* atau RJP.

Kekurangan aliran darah ke otak selama lebih dan 5 sampai 8 menit biasanya akan menyebabkan gangguan mental yang permanen atau bahkan kerusakan pada jaringan otak. Walaupun jantung dapat dibangkitkan kembali, orang tersebut bisa meninggal akibat kerusakan otak, atau dapat hidup dengan kerusakan mental yang permanen.

## Fibrilasi Atrium

Ingat bahwa kecuali untuk hubungan jalur konduksi melalui berkas A-V, massa otot atrium dipisahkan dari massa otot

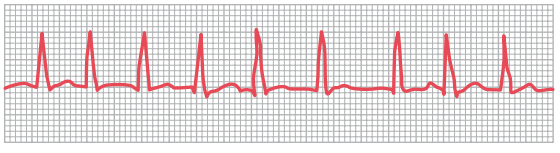
ventrikel oleh jaringan fibrosa. Oleh karena itu, fibrilasi ventrikel sering terjadi tanpa fibrilasi atrium. Demikian juga, fibrilasi sering terjadi di dalam atrium tanpa disertai fibrilasi ventrikel (ditunjukkan di bagian kanan pada Gambar 13-20).

Mekanisme fibrilasi atrium identik dengan mekanisme fibrilasi ventrikel, kecuali bahwa prosesnya terjadi hanya di massa otot atrium dan bukan di massa otot ventrikel. Penyebab yang sering menimbulkan fibrilasi atrium adalah pembesaran atrium akibat lesi pada katup jantung yang mencegah atrium mengosongkan isinya secara adekuat ke dalam ventrikel, atau karena kegagalan ventrikel yang diakibatkan oleh pembendungan darah yang banyak di dalam atrium. Dinding atrium yang berdilatasi merupakan kondisi yang ideal untuk menyebabkan jalur konduksi yang panjang demikian juga dengan konduksi yang lambat, yang keduanya merupakan faktor predisposisi fibrilasi atrium.

**Karakteristik Pemompaan Atrium Selama Fibrilasi Atrium.** Dengan alasan yang sama bahwa ventrikel tidak akan memompa darah selama fibrilasi ventrikel berlangsung, demikian juga atrium tidak akan memompa darah selama fibrilasi atrium. Oleh karena itu, atrium menjadi tidak berguna sebagai pompa pendahulu bagi ventrikel. Walaupun demikian, darah akan mengalir secara pasif dari atrium ke dalam ventrikel, dan efisiensi pompa ventrikel hanya akan menurun sebanyak 20 sampai 30 persen. Oleh karena itu, dibandingkan dengan sifat yang mematikan dari fibrilasi ventrikel, orang dapat hidup selama beberapa bulan, bahkan bertahun-tahun dengan fibrilasi atrium, walaupun terjadi penurunan efisiensi dari seluruh daya pompa jantung.

**Gambaran Elektrokardiogram pada Fibrilasi Atrium.** Gambar 13-19 memperlihatkan elektrokardiogram selama berlangsungnya fibrilasi atrium. Sejumlah gelombang depolarisasi kecil menyebar ke segala arah melalui atrium selama fibrilasi atrium. Oleh karena gelombang-gelombang tersebut lemah dan banyak yang memiliki polaritas berlawanan di setiap waktu, gelombang-gelombang tersebut biasanya hampir secara keseluruhan saling menetralkan satusama lain. Oleh karena itu, di dalam elektrokardiogram, kita dapat melihat bahwa tidak ada gelombang P dari atrium yang dapat terekam, atau hanya terekam sebuah gelombang halus, berfrekuensi tinggi dengan voltase sangat rendah. Sebaliknya, kompleks QRS-T terlihat normal kecuali jika terdapat kelainan ventrikel, tetapi waktunya tidak teratur, seperti yang akan dijelaskan berikut ini.

**Ketidakteraturan Irama Ventrikel Selama Fibrilasi Atrium.** Bila atrium mengalami fibrilasi, impuls yang berasal dari otot atrium akan tiba pada nodus A-V dengan cepat tetapi juga tidak teratur. Oleh karena nodus A-V tidak akan menghantarkan impuls kedua selama kira-kira 0,35 detik setelah impuls pertama, paling sedikit harus ada selang waktu 0,35 detik antara satu kontraksi ventrikel dengan kontraksi berikutnya. Kemudian terdapat tambahan selang waktu yang bervariasi dari 0 sampai 0,6 detik sebelum satu impuls dari fibrilasi atrium yang tidak teratur tiba di nodus A-V. Jadi, selang waktu antara kontraksiventrikel berikutnya bervariasi dari paling sedikit sekitar 0,35detik sampai paling banyak sekitar 0,95 detik, yang menyebabkan denyut jantung sangat tidak teratur. Sebenarnya, ketidakteraturan ini, yang diperlihatkan oleh jarak denyut jantung yang bervariasi dalam gambaran elektrokardiogram pada Gambar 13-19, adalah salah satu temuan klinis yang dapat digunakan untuk mendiagnosis keadaan ini. Oleh karena frekuensi impuls pada fibrilasi atrium yang cepat, ventrikel juga dikendalikan dalam frekuensi denyut jantung cepat, biasanya antara 125 dan 150 kali/menit.



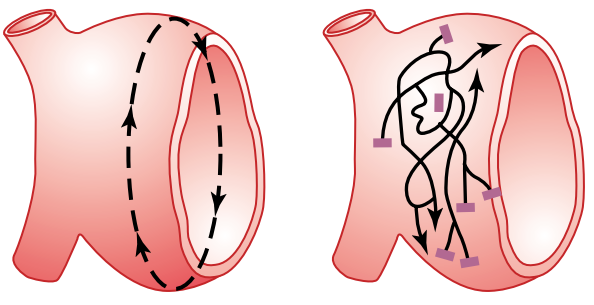
**Gambar 13-19** Fibrilasi atrium (sadapan I). Gelombang yang dapat ditihat adalah gelombang ventrikel QRS dan gelombang T.

**PengobatanKejutListrikuntukFibrilasiAtrium.** Dengan cara yang sama bahwa fibrilasi ventrikel dapat diubah kembali menjadi irama normal dengan menggunakan kejut listrik, demikian juga fibrilasi atrium dapat dikembalikan ke irama normal dengan rnenggunakan kejut listrik. Pada dasarnya, prosedurnya sama seperti pada pengubahan fibrilasi ventrikel berikan aliran kejut listrik tunggal kuat melalui jantung, yang akan membuat seluruh jantung dalam keadaan refrakter selama beberapa detik; sering kali irama normal akan mengikuti *bila jantung mampu melakukannya.*

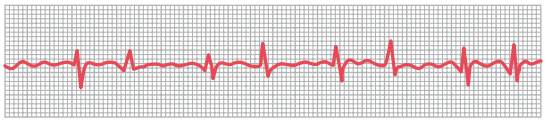
## Atrial Flutter

Atrial flutter merupakan keadaan lain yang disebabkan oleh gerakan berputar di dalam atrium. Atrial flutter berbeda dengan fibrilasi atrium, karena sinyal listrik berjalan sebagai sebuah gelombang besar yang terus mengelilingi massa otot atrium dalam satu arah, seperti yang ditunjukkan pada bagian kiri dalam Gambar 13-20. Atrial flutter menyebabkan frekuensi kontraksi atrium yang cepat, biasanya antara 200 sampai 350 denyut/menit. Akan tetapi, karena satu sisi atrium berkontraksi sementara sisi yang lain berelaksasi, jumlah darah yang dipompa oleh atrium sangat sedikit. Lebih lanjut, sinyal yang mencapai nodus A-V terlalu cepat untuk dihantarkan ke ventrikel seluruhnya, karena periode refrakter nodus A-V dan berkas A-V terlalu panjang untuk dapat rnenghantarkan lebih dari satu bagian kecil sinyal dari atrium tersebut. Oleh karena itu, biasanya ada dua sampai tiga denyut atrium untuk setiap denyut ventrikel.

Gambar 13- 21 menunjukkan gambaran elektrokardiogram yang khas pada *atrial flutter.* Gelombang P tampak kuat akibat




**Gambar 13-20 Jalur impuls pada atrial flutter dan fibrilasi atrium.**



**Gambar 13-21** Atrial flutter-perbandingan irama atrium dan ventrikel 2;1 dan 3;1 (sadapam I)

kontraksi massa otot yang terkoordinasi sebagian. Akan tetapi, perhatikan juga dalam rekaman bahwa kompleks QRS-T akan mengikuti gelombang P atrium hanya sekali untuk dua sampai tiga denyut atrium, sehingga menghasilkan irama 2:1 atau 3:1.

## Henti Jantung

Kelainan yang paling akhir dari sistem irama-konduksi jantung yang berat adalah *henti jantung*. Henti jantung timbul akibat terhentinya semua sinyal kendali listrik di jantung. Yaitu, tidak ada lagi irama yang spontan.

Henti jantung mungkin timbul *sewaktu anestesia yang dalam*, ketika beberapa pasien mengalami hipoksia berat akibat respirasi yang tidak adekuat. Hipoksia akan mencegah serat-serat otot dan serat-serat konduksi mempertahankan perbedaan konsentrasi elektrolit yang normal di sekitar membran, dan eksitabilitas membran bisa sangat dipengaruhi sehingga irama otomatis akan hilang.

Pada sebagian besar keadaan henti jantung akibat anestesi, resusitasi jantung paru yang diperpanjang cukup berhasil (beberapa menit atau bahkan jam) dalam menciptakan kembali irama jantung yang normal. Pada beberapa pasien, penyakit miokardium yang berat dapat menyebabkan henti jantung yang permanen atau semipermanen, yang dapat menyebabkan kematian.Untuk mengobati keadaan ini, impuls listrik yang teratur dari alat picu jantung elektronik yang ditanam telah berhasil digunakan untuk mempertahankan agar pasien dapat tetap hidup selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun.

## Daftar Pustaka


Antzelevitch C: Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2024, 2007.

Awad MM, Calkins H, Judge DP: Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:258, 2008.

Barbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease, *Ann N Y Acad Sci* 1123:213, 2008.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome, *Circulation* 115:1921, 2007.

Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M: Hemiblocks revisited, *Circulation* 115:1154, 2007.

Jalife J: Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance, *Annu Rev Physiol* 62:25, 2000.

Lubitz SA, Fischer A, Fuster V: Catheter ablation for atrial fibrillation, *BMJ* 336:819, 2008.

Maron BJ: Sudden death in young athletes, *N Engl J Med* 349:1064, 2003.

Morita H, Wu J, Zipes DP: The QT syndromes: long and short, *Lancet* 372:750, 2008.

Murray KT, Roden DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes. In Crawford MG, DiMarco JP, editors: Cardiology, London, 2001, Mosby.

Myerburg RJ: Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction, *N Engl J Med* 359:2245, 2008.

Passman R, Kadish A: Sudden death prevention with implantable devices, *Circulation* 116:561, 2007.

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval, *N Engl J Med* 350:1013, 2004.

Sanguinetti MC: Tristani-Firouzi M: hERG potassium channels and cardiac arrhythmia, *Nature* 440:463, 2006.

Swynghedauw B, Baillard C, Milliez P: The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy, *J Mol Med* 81:336, 2003.

Wang K, Asinger RW, Marriott HJ: ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction, *N Engl J Med* 349:2128, 2003. Zimetbaum PJ, Josephson ME: Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction, *N Engl J Med* 348:933, 2003.

Halaman ini sengaja dikosongkan

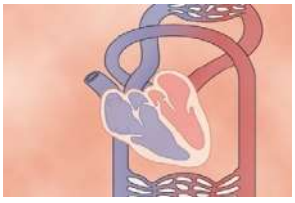
UNIT IV

# Sirkulasi


| | |
|---|---|
| 14. | Ikhtisar Sirkulasi; Biofisik Tekanan, Aliran, dan Tahanan |
| 15. | Distensibilitas Vaskular serta Fungsi Sistem Vena dan Arteri |
| 16. | Mikrosirkulasi dan Sistem Limfatik: Pertukaran Cairan Kapiler, Cairan Interstitial, dan Aliran Limfe |
| 17. | Pengendalian Lokal dan Humoral Aliran Darah Jaringan |
| 18. | Pengaturan Sirkulasi oleh Saraf, dan Pengendalian Cepat Tekanan Arteri |
| 19. | Peran Ginjal dalam Pengaturan Tekanan Arteri Jangka Panjang dan Hipertensi: Sistem Terintegrasi Pengaturan Tekanan Arteri |
| 20. | Curah Jantung, Aliran Batik Vena, dan Pengaturannya |
| 21. | Aliran Darah Otot dan Curah Jantung Selama Kerja Fisik; Sirkulasi Koroner dan Penyakit Jantung Iskemik |
| 22. | Gagal Jantung |
| 23. | Katup Jantung dan Bunyi Jantung; Kelainan Katup dan Jantung Bawaan |
| 24. | Syok Sirkulasi dan Pengobatannya |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Ikhtisar Sirkulasi; Biofisik Tekanan, Aliran, dan Tahanan



Fungsi sirkulasi adalah untuk memenuhi kebutuhan jaringan tubuh untuk mentranspor zat makanan ke jaringan tubuh, untuk mentranspor produk-produk sisa metabolisme keluar, untuk mentranspor hormon dari satu bagian tubuh ke bagian tubuh yang lain, dan secara umum, untuk mempertahankan lingkungan yang sesuai di dalam seluruh cairan jaringan tubuh agar sel bisa bertahan hidup dan berfungsi secara optimal.

Kecepatan aliran darah yang melewati sebagian besar jaringan dikendalikan terutama sebagai respons terhadap kebutuhan jaringan terhadap zat makanan. Pada beberapa organ, seperti ginjal, sirkulasi menyediakan fungsi tambahan. Aliran darah ke ginjal, misalnya, jauh melebihi kebutuhan metabolismenya dan dikaitkan dengan fungsi ekskresi, yang menuntut volume darah yang besar untuk difiltrasi setiap menit.

Jantung dan pembuluh darah selanjutnya dikendalikan untuk memenuhi curah jantung dan tekanan arteri yang sesuai agar aliran darah mengalir di jaringan sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan. Mekanisme apa saja yang digunakan untuk pengaturan volume darah dan aliran darah, dan bagaimana hubungan hal ini dengan seluruh fungsi sirkulasi lainnya? Berikut adalah beberapa bahasan dan pertanyaan yang akan kita diskusikan di bab ini mengenai sirkulasi.

## Karakteristik Fisik Sirkulasi

Sirkulasi, diperlihatkan pada Gambar 14-1, dibagi menjadi *sirkulasi sistemik dan sirkulasi paru*. Oleh karena sirkulasi sistemik menyuplai aliran darah ke seluruh jaringan tubuh kecuali paru, dapat juga disebut *sirkulasi besar* atau *sirkulasi perifer*.

**Bagian Fungsional Sirkulasi**. Sebelum membahas fungsi sirkulasi secara lebih detail, terlebih dahulu harus dipahami peran setiap bagian sirkulasi.

Fungsi arteri adalah untuk mentranspor darah ke jaringan *di bawah tekanan yang tinggi*. Oleh karena alasan inilah, arteri mempunyai dinding pembuluh darah yang kuat, dan darah mengalir dengan kecepatan tinggi di arteri.

*Arteriol* merupakan cabang-cabang kecil terakhir sistem arteri;dan berfungsi sebagai saluran kendali untuk menentukan dan berfungsi sebagai *saluran kendali* untuk menentukan darah yang akan dilepaskan ke kapiler. Arteriol memiliki dinding otot yang kuat sehingga dapat menutup arteriol secara total, atau dengan berelaksasi dapat mendilatasi pembuluh hingga beberapa kali lipat, sehingga mempunyai kemampuan besar untuk mengubah aliran darah di tiap jaringan sebagai respons terhadap kebutuhannya.

Fungsi *kapiler* adalah untuk pertukaran cairan, zat makanan, elektrolit, hormon, dan bahan-bahan lainnya antara darah dan cairan interstisial. Untuk dapat melakukan peran ini, dinding kapiler bersifat sangat tipis dan memiliki banyak *pori-pori kapiler* kecil, yang permeabel terhadap air dan zat bermolekul kecil lainnya

*Venula* mengumpulkan darah dari kapiler dan secara bertahap bergabung menjadi vena yang semakin besar.

*Vena* berfungsi sebagai saluran untuk mengangkut darah dan venula kembali ke jantung; sama pentingnya, vena berperan sebagai penampung utama darah ekstra. Oleh karena tekanan di sistem vena sangat rendah, dinding vena sangat tipis. Meskipun demikian, dindingnya mempunyai otot yang cukup untuk dapat berkontraksi atau melebar, dan dengan demikian dapat berperan sebagai penampung darah ekstra yang dapat dikendalikan, baik dalam jumlah kecil atau besar, bergantung pada kebutuhan sirkulasi.

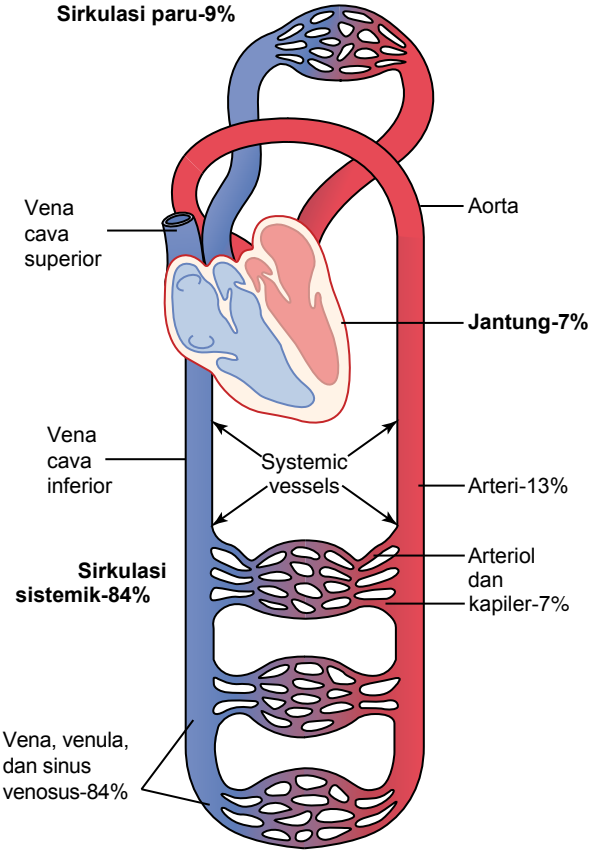
### Volume Darah di Berbagai Bagian Sirkulasi.

Gambar 14-1 memberikan ikhtisar mengenai sirkulasi dan daftar persentase volume darah total di bagian utama sirkulasi. Sebagai contoh, sekitar 84 persen dari seluruh volume darah di dalam tubuh terdapat di sirkulasi sistemik, dan 16 persen di dalam jantung dan paru. Dari 84 persen di sirkulasi sistemik, 64 persennya di vena, 13 persen di arteri, dan 7 persen di arteriol sistemik dan kapiler. Jantung mengandung 7 persen darah sedangkan pembuluh darah paru mengandung 9 persen.

Hal yang sangat mengherankan adalah rendahnya volume darah di kapiler. Padahal, di sinilah terjadinya fungsi yang paling penting dari sirkulasi, yaitu zat-zat berdifusi keluar dan masuk antara darah dan jaringan. Fungsi ini akan dibicarakan secara lebih detail pada Bab 16.

### Luas Penampang dan Kecepatan Aliran Darah.

Bila semua pembuluh sistemik dari masing-masing jenis dijajarkan, rata-rata luas penampang totalnya pada manusia akan menjadi sebagai berikut.




**Gambar14-1** Distribusi darah (dalam persentase dari darah total) pada berbagai bagian sistem sirkulasi.

| Pembuluh | Luas penampang (cm2) |
|---|---|
| Aorta | 2.5 |
| Arteri kecil | 20 |
| Arteriol | 40 |
| Kapiler | 2500 |
| VenuLa | 250 |
| Vena kecil | 80 |
| Vena kecil | 8 |

Terutama perhatikan bahwa luas penampang vena jauh lebih besar daripada arteri, rata-rata sekitar empat kali dari arteri yang sepadan. Hal ini menjelaskan kapasitas penyimpanan darah yang lebih besar di sistem vena dibandingkan dengan di sistem arteri.

Oleh karena sejumlah volume aliran darah (*flow* = *F*) yang sama harus melewati setiap bagian sirkulasi dalam setiap menitnya, kecepatan aliran darah (*velocity* = *v*) berbanding terbalik dengan luas penampang pembuluh darah (*cross-sectional area* = *A*).

$$v = F/A$$

Dengan demikian, pada keadaan istirahat, kecepatan rata-rata sekitar 33 cm/detik di aorta, tetapi hanya 1/1.000 kecepatannya di kapiler, sekitar 0,3 mm/detik. Akan tetapi, karena kapiler mempunyai panjang hanya 0,3 sampai 1 mm, darah hanya berada di kapiler selama 1 sampai 3 detik. Waktu yang singkat ini merupakan fakta yang mengherankan, mengingat semua difusi zat makanan dan elektrolit melalui dinding kapiler harus terjadi dalam waktu singkat tersebut.

### Tekanan di Berbagai Bagian Sirkulasi.

Oleh karena jantung memompa darah secara kontinu ke dalam aorta, tekanan rata-rata di aorta menjadi tinggi, rata-rata sekitar 100 mm Hg. Demikian juga, karena pemompaan oleh jantung bersifat pulsatil, tekanan arteri berganti-ganti antara *nilai tekanan sistolik* 120 mm Hg dan *nilai tekanan diastolik* 80 mm Hg, seperti terlihat pada sisi kiri dalam Gambar 14-2.

Selama darah mengalir melalui *sirkulasi sistemik*, tekanan rata-rata menurun secara progresif sampai kira-kira 0 mm Hg pada waktu mencapai ujung vena cava yang merupakan tempat mengosongkan darah ke dalam atrium kanan jantung.

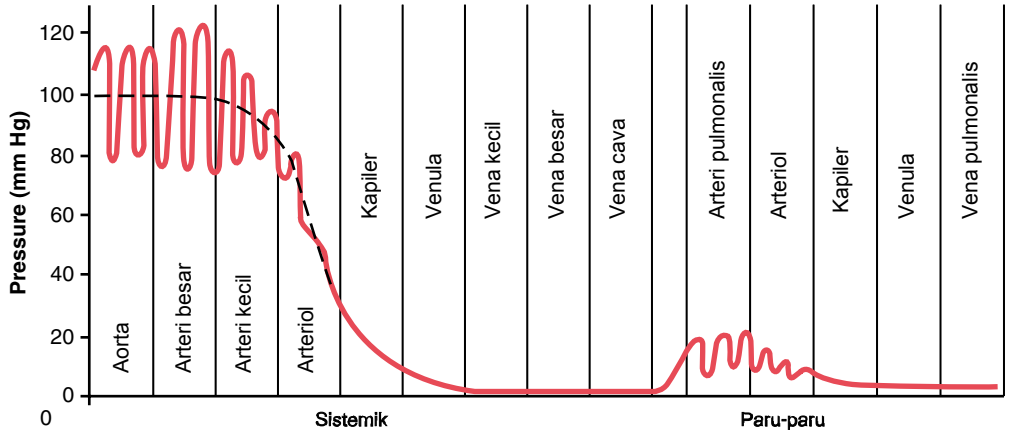
Tekanan dalam kapiler sistemik bervariasi dari setinggi 35 mm Hg di dekat ujung arteriol sampai serendah 10 mm Hg di dekat ujung vena, tetapi tekanan "fungsional" rata-ratanya pada sebagian besar pembuluh darah adalah 17 mm Hg, merupakan tekanan yang cukup rendah sehingga hanya sedikit plasma akan bocor keluar dari *pori-pori* kecil di dinding kapiler, walaupun zat makanan dapat *berdifusi* dengan mudah melalui pori-pori yang sama ke sel-sel jaringan yang lebih jauh.

Perhatikan pada sisi kanan Gambar 14-2, yang memperlihatkan tekanan berurutan pada berbagai bagian *sirkulasi paru*. Pada arteri pulmonalis, tekanan bersifat pulsatil, sama seperti pada aorta, tetapi tekanannya jauh lebih rendah: *tekanan sistolik arteri pulmonalis* rata-rata sekitar 25 mm Hg dan *tekanan diastolik* 8 mm Hg, dengan tekanan arteri pulmonalis rata-rata hanya 16 mm Hg. Tekanan kapiler paru rata-rata hanya sekitar 7 mm Hg. Ternyata total aliran darah melalui paru setiap menitnya sama dengan yang melalui sirkulasi sistemik. Tekanan rendah di sistem paru sesuai dengan kebutuhan paru, karena yang diperlukan hanya agar darah di kapiler paru terpajan dengan oksigen dan gas-gas lain dalam alveoli paru.

## Prinsip Dasar Fungsi Sirkulasi

Walaupun perincian fungsi sirkulasi bersifat kompleks, terdapat tiga prinsip dasar yang mendasari keseluruhan fungsi dari sistem.

1. **Kecepatan aliran darah ke setiap jaringan tubuh hampir selalu dikendalikan sesuai dengan kebutuhan jaringan**. Bila jaringan menjadi aktif, jaringan ini membutuhkan jauh lebih banyak suplai zat makanan, dan oleh karena itu aliran darah akan lebih banyak bila dibandingkan pada keadaan istirahat kadang-kadang hingga 20 sampai 30 kali nilai istirahatnya. Namun jantung normalnya tidak dapat meningkatkan curah jantungnya lebih dari empat sampai tujuh kali lebih besar dari nilai istirahat. Oleh sebab itu, sangat tidak mungkin untuk meningkatkan aliran darah di seluruh bagian tubuh ketika jaringan tertentu membutuhkan peningkatan aliran. Sebaliknya, pembuluh mikro setiap jaringan terus-menerus mengawasi kebutuhan jaringan, seperti tersedianya oksigen dan zat makanan lain serta akumulasi karbon dioksida dan produk-produk buangan lainnya, dan hal inilah yang kemudian




**Gambar 14-2** Tekanan darah normal di berbagai bagian sistem sirkulasi pada orang yang sedang berbaring dalam posisi horizontal.

mengatur aliran darah setempat secara langsung, dengan berdilatasi atau berkontraksi, untuk mengendalikan aliran darah setempat secara tepat hingga mencapai nilai yang diperlukan untuk aktivitas jaringan. Selain itu, pengendalian saraf terhadap sirkulasi dari sistem saraf pusat beserta hormon memberikan bantuan tambahan dalam pengendalian aliran darah jaringan.

2. **Curah jantung terutama dikendalikan oleh penjumlahan penjumlahan seluruh aliran darah setempat.** Bila darah mengalir di jaringan, darah ini akan segera kembali melalui vena ke jantung. Jantung berespons secara otomatis terhadap peningkatan aliran darah ini, dengan segera memompa darah kembali ke arteri. Jadi, jantung bekerja sebagai mesin otomatis, dengan cara merespons kebutuhan jarigan. Namun demikian, jantung sering kali memerlukan bantuan dalam bentuk sinyal saraf khusus agar dapat memompa darah sesuai dengan jumlah aliran darah yang dibutuhkan.
3. **Pada umumnya, tekanan arteri diatur secara mandiri, baik melalui pengendalian aliran darah setempat atau pengendalian curah jantung**. Sistem sirkulasi dilengkapi dengan sistem pengendalian yang luas terhadap tekanan darah arteri. Sebagai contoh, jika pada saat tertentu tekanan menjadi sangat menurun di bawah nilai normalnya sekitar 100 mm Hg, dalam waktu beberapa detik serentetan refleks saraf akan menimbulkan serangkaian perubahan sirkulasi untuk meningkatkan tekanan kembali menuju normal. Sinyal-sinyal saraf ini terutama (a) meningkatkan daya pemompaan jantung, (b) menyebabkan kontraksi pada sistem vena penampung besar agar menyediakan lebih banyak darah bagi jantung, dan (c) menyebabkan konstriksi umum pada sebagian besar arteriol di seluruh tubuh, sehingga lebih banyak darah terakumulasi di dalam arteri-arteri besar untuk meningkatkan tekanan arteri. Kemudian, dalam jangka waktu lebih lama, beberapa jam dan berhari-hari, ginjal memainkan peran utama tambahan dalam pengaturan tekanan, baik dengan menyekresi hormon yang mengatur tekanan maupun dengan mengatur volume darah.

Jadi, kesimpulannya, kebutuhan setiap jaringan disediakan secara khusus oleh sirkulasi. Selanjutnya pada bab ini, kita akan mulai membahas perincian dasar penatalaksanaan aliran darah jaringan, serta pengendalian curah jantung dan tekanan arteri.

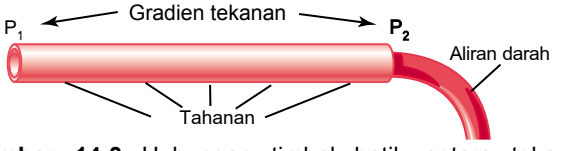
## Hubungan Timbal Balik antara Tekanan, Aliran, dan Tahanan

Aliran darah melalui pembuluh darah ditentukan oleh dua faktor: (1) *perbedaan tekanan* darah di antara kedua ujung pembuluh, kadang-kadang juga disebut "gradien tekanan" di sepanjang pembuluh darah, yaitu daya yang mendorong darah melalui pembuluh, dan (2) rintangan terhadap aliran darah yang melalui pembuluh, disebut *re pembuluh darah*. Gambar 14-3 menggambarkan hubungan ini, terlihat bagian pembuluh darah yang dapat terletak di bagian manapun dalam sistem sirkulasi.

$P_1$ mewakili tekanan pada permulaan pembuluh; pada ujung yang lain tekanannya adalah $P_2$. Tahanan terjadi karena gesekan antara aliran darah dan endotel di dalam pembuluh darah di sepanjang bagian dalam pembuluh. Aliran melalui pembuluh dapat dihitung dengan rumus berikut, yang disebut *Hukum Ohm*:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

F adalah aliran darah, ΔP adalah perbedaan tekanan ($P_1 - P_2$) antara kedua ujung pembuluh, dan R adalah tahanan. Rumus ini menyatakan bahwa aliran darah berbanding lurus dengan perbedaan tekanan tetapi berbanding terbalik dengan tahanan.




**Gambar 14-3** Hubungan timbal batik antara tekanan, tahanan, dan aliran darah.

Perhatikan bahwa *perbedaan* tekanan antara kedua ujung pembuluhlah yang menentukan kecepatan aliran, bukan tekanan absolut dalam pembuluh. Sebagai contoh, bila tekanan pada kedua ujung pembuluh adalah 100 mm Hg, sehingga tidak ada perbedaan tekanan di antara kedua ujung pembuluh tersebut, tidak akan ada aliran meskipun terdapat tekanan sebesar 100 mm Hg.

Hukum Ohm, seperti diilustrasikan pada Persamaan 1, menyatakan hal yang paling penting dari hubungan keseluruhannya, yang perlu dimengerti pembaca agar dapat memahami hemodinamika sirkulasi. Mengingat sangat pentingnya rumus ini pembaca juga harus mengetahui kedua bentuk aljabar lainnya:

$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

## Aliran Darah

Aliran darah berarti jumlah darah yang mengalir melalui suatu titik tertentu di sirkulasi dalam periode waktu tertentu. Biasanya aliran darah dinyatakan dalam *mililiter per menit* atau *liter per meni*t, tetapi dapat juga dinyatakan dalam mililiter per detik atau setiap satuan aliran lainnya dan waktu.

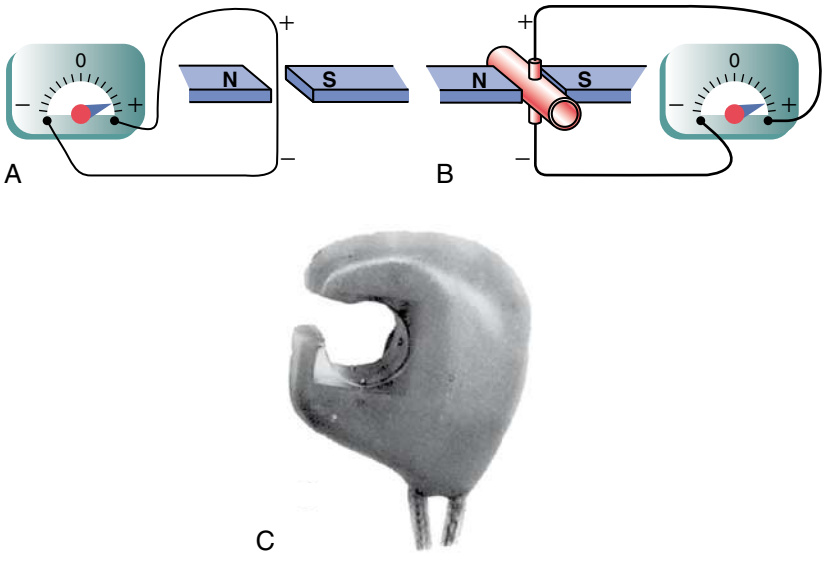
Secara keseluruhan aliran darah pada sirkulasi total orang dewasa dalam keadaan istirahat adalah sekitar 5.000 ml/menit. Aliran darah ini disebut *curah jantung* karena merupakan jumlah darah yang dipompa ke aorta oleh jantung setiap menitnya.

**Metode untuk Pengukuran Aliran Darah**. Sejumlah alat mekanik atau elektromekanik dapat dipasang berangkai dengan pembuluh darah atau, pada beberapa keadaan, diletakkan di luar pembuluh darah untuk mengukur aliran. Alat-alat itu disebut *pengukur aliran* (*flow-meter).*

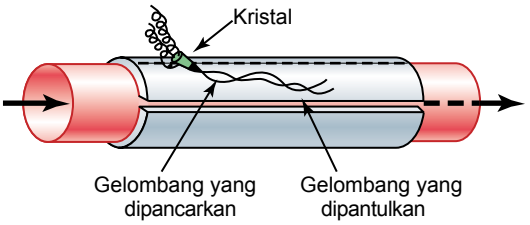
**Pengukur Aliran Elektromagnetik**. Salah satu alat yang paling penting untuk mengukur aliran darah tanpa membuka pembuluh adalah pengukur aliran elektromagnetik, prinsipnya diilustrasikan pada Gambar 14-4. Gambar 14-4A memperlihatkan pembentukan daya elektromotif (voltase listrik) pada sebuah kawat yang digerakkan secara cepat melintasi suatu lapangan magnetik. Ini adalah prinsip yang telah dikenal untuk menghasilkan listrik melalui generator listrik. Gambar 14-4B menggambarkan bahwa prinsip yang sama berlaku untuk pembentukan daya elektromotif dalam darah yang bergerak melewati lapangan magnetik. Dalam hal ini, pembuluh darah diletakkan di antara kedua kutub magnet yang kuat, dan elektroda-elektroda diletakkan pada kedua sisi pembuluh, tegak lurus terhadap garis daya magnetik. Bila darah mengalir melalui pembuluh, voltase listrik akan sebanding dengan kecepatan aliran darah yang ditimbulkan di antara kedua elektroda, dan dicatat memakai alat pengukur elektronik atau voltmeter yang sesuai. Gambar 14-4C memperlihatkan "probe" (satelit) sungguhan yang diletakkan pada pembuluh darah besar untuk mengukur aliran darahnya. Probe ini berisi magnet kuat dan elektroda-elektroda.

Suatu keuntungan khusus dari pengukur aliran elektromagnetik ialah dapat mencatat perubahan aliran dalam waktu kurang dari 1/100 detik, memungkinkan pencatatan perubahan aliran yang turun naik dan aliran yang kontinu, secara akurat.

**Pengukur Aliran Doppler Ultrasonik**. Tipe pengukur aliran lainnya yang dapat dipasang di luar pembuluh, dan mempunyai banyak keuntungan serupa dengan pengukur aliran elektromagnetik adalah *pengukur aliran Doppler ultrasonik*, seperti terlihat pada Gambar 14-5. Suatu kristal piezoelektrik yang sangat kecil dipasang di salah satu ujung dinding alat tersebut. Kristal ini, bila diberikan energi dengan alat elektronik yang sesuai, akan mengirimkan suara ultrasonik dengan frekuensi beb erapa ratus ribu siklus per detik ke arah bawah mengikuti aliran darah. Sebagian suara dipantulkan oleh sel-sel darah merah yang




**Gambar 14-4** Pengukur aliran tipe elektromagnetik, memperlihatkan pembentukan voltase listrik dalam kawat sewaktu melintasi lapangan elektromagnetik (A); pembentukan voltase listrik di elektroda pada pembuluh darah ketika pembuluh diletakkan dalam lapangan magnetik yang kuat dan darah mengalir melalui pembuluh (B); dan suatu probe pengukur aliran elektromagnetik moderen yang ditempatkan dalam jangka waktu lama melingkari pembuluh darah (C).




**Gambar 14-5** Pengukur aliran Doppler ultrasonik.

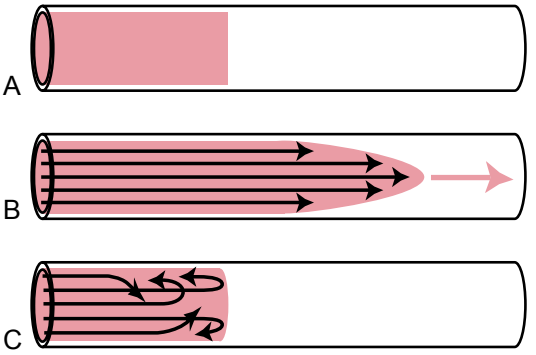
mengalir. Gelombang suara ultrasonik yang dipantulkan kemudian berjalan kembali dari sel-sel darah merah ke arah kristal. Gelombang yang dipantulkan ini mempunyai frekuensi yang lebih rendah daripada gelombang yang dipancarkan karena sel-sel darah merah bergerak menjauhi kristal transmiter. Ini disebut *efek Doppler*. (Hal sama dialami oleh seseorang bila kereta api mendekatinya dan melintas sambil membunyikan peluit. Segera setelah suara peluit melewati orang tersebut, nada suara peluit itu mendadak menjadi lebih rendah daripada nada suara sewaktu kereta api mendekat.)

Untuk pengukur aliran yang diperlihatkan pada Gambar 14-5, gelombang ultrasonik berfrekuensi tinggi dipancarkan secara intermiten, dan gelombang yang dipantulkan kembali diterima masuk ke dalam kristal dan diperkuat secara luar biasa oleh alat elektronik. Bagian lain dari alat elektronik itu menentukan perbedaan frekuensi antara gelombang yang dipancarkan dan gelombang yang dipantulkan, jadi menentukan kecepatan aliran darah. Selama diameter pembuluh tidak berubah, perubahan aliran darah dalam pembuluh berbanding langsung dengan perubahan kecepatan aliran.

Seperti pengukur aliran elektromagnetik, pengukur aliran Doppler ultrasonik mampu mencatat perubahan aliran yang turun naik dan aliran yang kontinu, secara cepat.

**Aliran Darah Laminar di dalam Pembuluh**. Bila darah mengalir dengan kecepatan tetap melalui pembuluh darah yang panjang dan licin, darah akan mengalir dalam aliran *streamline*, dengan setiap lapisan darah tetap berjarak sama dari dinding pembuluh darah. Demikian pula, bagian paling tengah dari darah berada di bagian tengah pembuluh. Tipe aliran ini disebut *aliran laminar* atau *aliran streamline*, dan aliran ini berlawanan dengan *aliran turbulen*, yakni darah mengalir ke semua arah dalam pembuluh dan secara kontinu bercampur di dalam pembuluh, seperti yang akan dibicarakan berikut ini.

**Bentuk Kecepatan Parabolik Selama Aliran Laminar**. Bila timbul aliran laminar, kecepatan aliran di tengah pembuluh jauh lebih besar daripada yang ke arah dinding luar. Hal ini terlihat pada Gambar 14-6. Pada Gambar 14-6A, di dalam pcmbuluh terdapat dua macam cairan, cairan di bagian kiri diwarnai oleh zat warna, dan di bagian kanan adalah cairan jernih, tetapi tidak ada aliran di pembuluh itu. Bila cairan dibuat mengalir; akan terbentuk batas berbentuk parabolik di antara cairan tersebut, seperti yang terlihat 1 detik kemudian di Gambar 14-6B; memperlihatkan bahwa bagian cairan yang dekat dengan dinding pembuluh hampir tidak bergerak sama sekali, bagian yang sedikit lebih jauh dari dinding bergerak dengan jarak pendek, dan cairan yang berada di bagian tengah pembuluh telah bergerak lebih jauh lagi. Efek ini disebut "bentuk parabolik untuk kecepatan aliran darah.




**Gambar 14-6** A, Dua cairan (satu diberi zat warna, dan yang lainnya jernih) sebelum aliran dimulai; B, cairan yang sama 1 detik setelah aliran dimulai; C, aliran turbulen, elemen cairan bergerak dengan pola tidak teratur.

Penyebab dari bentuk parabolik adalah sebagai berikut. Molekul cairan yang mengenai dinding bergerak lambat karena perlekatan dengan dinding pembuluh. Lapisan molekul berikutnya tergelincir di atas lapisan sebelumnya, lapisan ketiga di atas lapisan kedua, lapisan keempat di atas lapisan ketiga, begitu seterusnya. Oleh karena itu, cairan yang berada di bagian tengah pembuluh dapat bergerak secara cepat karena ada banyak lapisan molekul di antara bagian tengah pembuluh dan dinding pembuluh; jadi, setiap lapisan yang menuju ke arah tengah secara progresif akan mengalir lebih cepat daripada lapisan di luar.

**Aliran Darah Turbulen pada Beberapa Keadaan**. Ketika kecepatan aliran darah menjadi terlalu besar, bila aliran darah melewati suatu obstruksi di pembuluh, bila aliran berbelok tajam, atau bila darah mengalir melalui permukaan kasar, aliran darah dapat menjadi *turbulen* atau terganggu, dan tidak laminar (lihat Gambar 14-6C). Aliran turbulen berarti bahwa darah mengalir melintang di pembuluh maupun di sepanjang pembuluh, biasanya membentuk pusaran dalam darah yang disebut *arus eddy*. Aliran ini serupa dengan pusaran air yang sering kita lihat di sungai beraliran cepat pada tempat yang terdapat hambatan.

Bila timbul arus eddy, darah mengalir dengan tahanan yang jauh lebih besar daripada bila mengalir laminar karena arus eddy sangat memperbesar seluruh gesekan aliran dalam pembuluh.

Kecenderungan untuk timbulnya aliran turbulen meningkat berbanding lurus dengan kecepatan aliran darah, diameter pembuluh darah dan berat jenis darah, dan berbanding terbalik dengan viskositas darah, sesuai dengan persamaan berikut.

$$\mathrm{Re} = \frac{v \cdot d \cdot \rho}{\eta}$$

Re adalah *bilangan Reynold* dan merupakan ukuran kecenderungan terjadinya turbulensi, v adalah kecepatan rata-rata aliran darah (dalam cm/detik), d adalah diameter pembuluh (dalam cm), p adalah massa jenis, dan adalah viskositas (dalam poise). Viskositas darah normalnya sekitar $^{1}/_{30}$ poise, dan massa jenisnya hanya sedikit lebih besar dari 1. Bila bilangan Reynold meningkat di atas 200 sampai 400, biasanya akan timbul aliran

turbulen di beberapa percabangan pembuluh tetapi akan berhenti di sepanjang pembuluh yang licin. Namun demikan, bila bilangan Reynold meningkat sampai hampir 2.000, aliran turbulen akan timbul bahkan di pembuluh yang lurus dan licin.

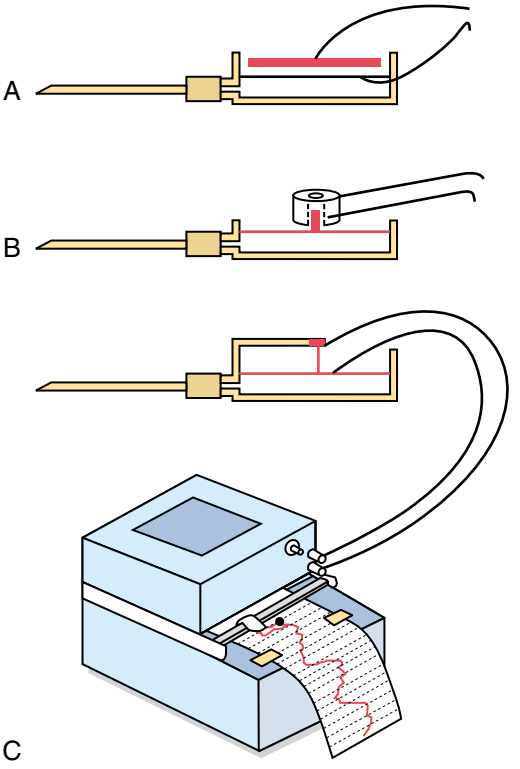
Agar mengalir di sistem pembuluh darah, bilangan Reynold bahkan normalnya meningkat hingga 200 sampai 400 pada arteri besar; sebagai akibatnya, hampir selalu terdapat beberapa aliran turbulen di percabangan pembuluh. Di bagian proksimal aorta dan arteri pulmonalis, bilangan Reynold dapat meningkat hingga beberapa ribu selama fase cepat saat ejeksi ventrikel; hal ini menyebabkan aliran yang sangat turbulen di proksimal aorta dan arteri pulmonalis karena terdapat beberapa keadaan yang berperan menimbulkan aliran turbulen: (1) kecepatan aliran darah yang tinggi, (2) aliran pulsatil alami, (3) perubahan diameter pembuluh mendadak, dan (4) diameter pembuluh yang besar. Namun demikian, pada pembuluh kecil, bilangan Reynold hampir tidak pernah cukup tinggi untuk menyebabkan aliran turbulen.

## Tekanan Darah

Satuan Tekanan Standar. Tekanan darah hampir selalu dinyatakan dalam milimeter air raksa (mm Hg) karena manometer air raksa telah dipakai sebagai rujukan standar untuk pengukuran tekanan sejak diciptakan pada tahun 1846 oleh Poiseuille. Sebenarnya, tekanan darah berarti daya yang dihasilkan oleh darah terhadap setiap satuan luas dinding pembuluh. Bila seseorang mengatakan bahwa tekanan dalam pembuluh adalah 50 mm Hg, hal itu berarti bahwa daya yang dihasilkan cukup untuk mendorong kolom air raksa melawan gravitasi sampai setinggi 50 mm. Bila tekanan adalah 100 mm Hg, kolom air raksa akan didorong setinggi 100 mm.

Kadang-kadang, tekanan dinyatakan dalam sentimeter air (cm $H_2O$). Tekanan sebesar 10 cm $H_2O$ berarti bahwa tekanan cukup untuk menaikkan satu kolom air melawan gravitasi setinggi 10 cm. Satu milimeter tekanan air raksa sama dengan 1,36 cm tekanan air karena berat jenis air raksa adalah 13,6 kali dari air, dan 1 cm adalah 10 kali 1 mm.

**Metode Pengukuran Tekanan Darah dengan Ketepatan Tinggi**. Kelembaman air raksa di dalam manometer begitu tinggi sehingga tidak dapat naik atau turun secara cepat. Oleh karena alasan inilah, manometer air raksa, meskipun sangat baik untuk pengukuran tekanan yang stabil, tidak dapat berespons terhadap perubahan tekanan yang terjadi lebih cepat dari 2 sampai 3 detik setiap 1 siklus. Bilamana dikehendaki untuk mencatat tekanan yang berubah cepat, diperlukan beberapa jenis pencatat tekanan lainnya. Gambar 14-7 memperlihatkan prinsip dasar tiga *transduser* tekanan elektronik yang biasa dipakai untuk mengubah tekanan darah dan/atau perubahan tekanan yang cepat menjadi sinyal listrik dan kemudian mencatat sinyal listrik pada pencatat listrik berkecepatan tinggi. Setiap transduser ini menggunakan membran metal yang sangat tipis dan sangat teregang yang membentuk salah satu dinding ruang cairan. Ruang cairan kemudian dihubungkan dengan pembuluh darah yang akan diukur tekanannya melalui sebuah jarum atau kateter yang dimasukkan ke dalam pembuluh. Bila tekanannya tinggi, membran sedikit menonjol ke luar, dan bila tekanannya rendah, membran akan kembali ke posisi istirahat.




**Gambar 14-7** Prinsip tiga tipe transduser elektronik untuk mencatat perubahan tekanan darah yang cepat (dijelaskan dalam teks).

Pada Gambar 14-7A, sebuah lempeng metal sederhana diletakkan beberapa ratus sentimeter di atas membran. Bila membran menonjol ke luar, membran menjadi lebih dekat dengan lempeng, sehingga meningkatkan *kapasitansi listrik* di antara keduanya, dan perubahan kapasitans ini dapat dicatat dengan menggunakan sistem elektronik yang sesuai.

Pada Gambar 14-7B, sebuah logam besi kecil diletakkan pada membran, dan dapat bergeser ke atas ke dalam pusat di dalam kumparan kawat listrik. Pergerakan besi ke kumparan meningkatkan induktansi kumparan, dan hal ini juga dapat dicatat secara elektronik.

Akhirnya, pada Gambar 14-7C, sebuah kawat tahan regang yang sangat tipis dihubungkan dengan membran. Bila kawat ini sangat teregang, resistansinya akan meningkat; bila kawat kurang teregang, resistansinya akan menurun. Perubahan-perubahan ini juga dapat dicatat oleh sistem elektronik.

Sinyal listrik dari transduser dikirim ke *amplifier* (pengeras/penguat) kemudian ke alat perekam yang sesuai. Pada beberapa tipe sistem pencatat dengan ketepatan tinggi ini, siklus tekanan sampai 500 siklus per detik telah dapat dicatat secara akurat. Pada pemakaian biasa digunakan pencatat yang mampu mencatat perubahan tekanan secepat 20 sampai 100 siklus per detik, dengan cara yang diperlihatkan pada kertas pencatat dalam Gambar 14-7C.

## Tahanan Aliran Darah

**Satuan Tahanan**. Tahanan merupakan hambatan aliran darah dalam pembuluh, tetapi tidak dapat diukur secara langsung dengan cara apapun. Sebaliknya, tahanan harus dihitung dari pengukuran aliran darah dan perbedaan tekanan antara dua titik

di dalam pembuluh. Bila perbedaan tekanan antara dua titik adalah 1 mm Hg dan aliran adalah 1 ml/detik, tahanannya dikatakan sebesar 1 *satuan tahanan perifer*, biasanya disingkat PRU (*peripheral resistance unit*).

Pernyataan Tahanan dalam Satuan CGS. Kadang-kadang, satuan fisik dasar disebut satuan CGS (*centimeters*, *grams*, *seconds* sentimeter, gram, detik) dipakai untuk menyatakan tahanan. Satuan ini adalah dyne detik/cm$^5$. Tahanan dalam satuan ini dapat dihitung dengan rumus berikut.

$$R \left( \text{dalam } \frac{\text{dyne detik}}{\text{cm}^5} \right) = \frac{1333 \times \text{mm Hg}}{\text{ml/det}}$$

**Tahanan Pembuluh Darah Periter Total dan Tahanan Pembuluh Darah Paru Total.** Kecepatan aliran darah melalui seluruh sistem sirkulasi sama dengan kecepatan pompa darah oleh jantung yakni, sama dengan curah jantung. Pada orang dewasa, kecepatannya sekitar 100 ml/det. Perbedaan tekanan dari arteri sistemik sampai vena sistemik adalah sekitar 100 mm Hg. Oleh karena itu, tahanan di seluruh sirkulasi sistemik, yang disebut *tahanan perifer total*, adalah sekitar 100/100, atau 1 satuan tahanan perifer (PRU).

Pada keadaan ketika semua pembuluh darah di seluruh tubuh berkonstriksi kuat, resistansi perifer total kadang-kadang meningkat menjadi sebesar 4 PRU. Sebaliknya, bila semua pembuluh berdilatasi kuat, resistansi ini dapat turun sampai sekecil 0,2 PRU.

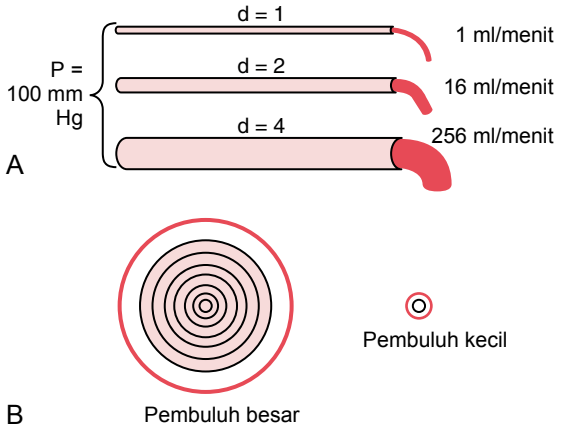
Dalam sistem paru, tekanan arteri pulmonalis rata-rata adalah 16 mm Hg dan tekanan atrium kiri rata-rata adalah 2 mm Hg, sehingga selisih tekanan adalah 14 mm Hg. Oleh karena itu, bila curah jantung normal yakni sekitar 100 ml/detik, *tahanan pembuluh darah paru total* diperhitungkan kira-kira sebesar 0,14 PRU (sekitar sepertujuh sirkulasi sistemik).

**"Konduktans" Darah dalam Pembuluh dan Hubungannya dengan Tahanan.** Konduktans merupakan ukuran aliran darah melalui pembuluh pada tekanan tertentu. Pada umumnya dinyatakan dalam mililiter per detik per milimeter tekanan air raksa, tetapi juga dapat dinyatakan dalam liter per detik per milimeter air raksa atau dalam satuan aliran darah dan tekanan lainnya.

Jadi jelas bahwa konduktans tepatnya merupakan kebalikan dari tahanan sesuai dengan persamaan berikut.

$$\text{Konduktans} = \frac{1}{\text{Resistensi}}$$

**Sedikit Saja Perubahan pada Diameter Pembuluh akan Sangat Mengubah Konduktansnya.** Perubahan kecil pada diameter pembuluh akan menyebabkan perubahan luar biasa terhadap kemampuan pembuluh untuk menghantarkan darah bila aliran darah bersifat laminar







**Gambar 14-8** A, Memperlihatkan pengaruh diameter pembuluh terhadap aliran darah. B, Cincin konsentris aliran darah pada berbagai kecepatan; semakin jauh dari dinding pembuluh, semakin cepat alirannya.

Hal ini digambarkan lewat percobaan yang diilustrasikan pada Gambar 14-8A, memperlihatkan tiga pembuluh terpisah dengan diameter relatif sebesar 1, 2, dan 4 tetapi dengan perbedaan tekanan yang sama antara kedua ujung pembuluh tersebut, yaitu 100 mm Hg. Meskipun diameter pembuluh-pembuluh ini meningkat hanya empat kali lipat, aliran di dalam pembuluh masing-masing menjadi 1, 16, dan 256 ml/menit, atau terdapat kenaikan aliran sebesar 256 kali lipat. Jadi, konduktans pembuluh meningkat sebanding dengan *pangkat empat diameternya*, sesuai dengan rumus berikut.

$$\text{Konduktans} \propto \text{Diameter}^4$$

**Hukum Poiseuille**. Penyebab kenaikan konduktans yang besar ketika diameter meningkat ini dapat diterangkan dengan melihat Gambar 14-8B, memperlihatkan penampang melintang pembuluh besar dan pembuluh kecil. Lingkaran konsentrik di dalam pembuluh menandakan bahwa kecepatan aliran dalam setiap lingkaran berbeda dengan lingkaran didekatnya akibat aliran *laminar*, seperti yang telah dibicarakan sebelumnya dalam bab ini. Yaitu, darah yang ada di lingkaran yang menyentuh dinding pembuluh hampir tidak mengalir karena melekat pada endotel pembuluh darah. Lingkaran darah berikutnya yang menuju ke pusat pembuluh akan tergelincir di atas lingkaran pertama, dan karena itu, mengalir lebih cepat. Lingkaran yang ketiga, keempat, kelima, dan keenam demikian pula akan mengalir dengan kecepatan yang makin meningkat. Jadi, darah yang berada dekat dengan dinding pembuluh mengalir lambat, sedangkan yang di tengah pembuluh mengalir lebih cepat.

Di pembuluh kecil, pada dasarnya semua darah berada di dekat dinding, sehingga aliran sentral yang berjalan sangat cepat tidak pernah ada. Dengan menggabungkan kecepatan seluruh lingkaran konsentrik dari aliran darah dan mengalikannya dengan luas daerah lingkaran, kita mendapatkan rumus, yang dikenal sebagai hukum Poiseuille:

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

F adalah kecepatan aliran darah, $\Delta P$ adalah perbedaan tekanan antara ujung-ujung pembuluh, r radiuspembuluh, l iadalah adalah panjang pembuluh ,dan $\eta$ adalah viskositas darah.

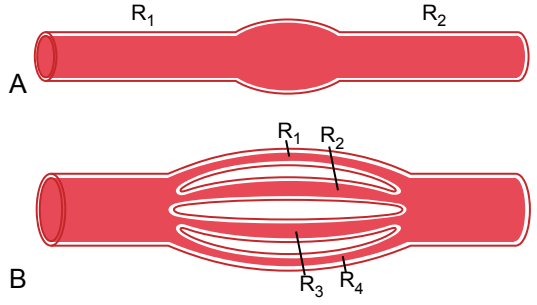
Perhatikan dalam persamaan ini bahwa kecepatan aliran darah berbanding lurus dengan *pangkat empat radius pembuluh*, menggambarkan sekali lagi bahwa diameter pembuluh darah (sama dengan dua kali radius) memainkan peranan paling besar dari semua faktor lainnya dalam menentukan kecepatan aliran darah melalui pembuluh.

**Makna dan "Hukum Pangkat Empat" Diameter Pembuluh dalam Menentukan Tahanan Arteriol.** sistemik total pada aliran darah adalah tahanan arteriol di dalam arteriol kecil. Diameter interna pembuluh arteriol berkisar dari 4 μm sampai sebesar 25 μm Namun, arteriol memiliki dinding pembuluh darah yang kuat, sehingga memungkinkan diameter interna menjadi sangat berubah, sering kali sampai sebesar empat kali lipatnya. Dari hukum pangkat empat yang telah didiskusikan sebelumnya, yang menghubungkan aliran darah dengan diameter pembuluh, kita dapat melihat bahwa peningkatan diameter pembuluh sebesar empat kali lipat dapat meningkatkan aliran hingga sebesar 256 kali lipat. Jadi, hukum pangkat empat ini membuat hal tersebut mungkin terjadi pada arteriol. Bila terdapat sinyal saraf atau sinyal kimia di jaringan setempat sehingga menyebabkan hanya sedikit perubahan pada diameter arteriol, respons yang diberikan dapat berupa menghentikan aliran darah ke jaringan secara total atau meningkatkan aliran darah dengan sangat hebat. Sebenarnya, pernah tercatat kisaran aliran darah lebih dari 100 kali lipat pada daerah jaringan yang terpisah antara batas konstriksi arteriol maksimum dan dilatasi arteriol maksimum.

**Tahanan Aliran Darah dalam Sirkuit Pembuluh Darah Paralel dan Serial.** Darah yang dipompa oleh jantung mengalir dari bagian bertekanan tinggi di sirkulasi sistemik (yaitu aorta) ke bagian bertekanan rendah (yaitu vena cava) melintasi jarak jauh di dalam pembuluh darah yang diatur secara serial dan paralel. Arteri, arteriol, kapiler, venula dan vena dikumpulkan secara serial. Bila pembuluh darah diatur secara serial, aliran di setiap pembuluh darah sama dan tahanan total aliran darah ($R_{total}$) sama dengan penjumlahan tahanan di setiap pembuluh:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \dots$$

Oleh karena itu, tahanan pembuluh darah perifer total sama dengan penjumlahan tahanan di arteri, arteriol, kapiler, venula dan vena. Pada contoh yang diperlihatkan dalam Gambar 14-9A, tahanan pembuluh darah total adalah sama dengan pejumlahan Rl dan R2.




**Gambar 14-9** Tahanan pembuluh darah: A, dalam serial dan B, dalam paralel.

Pembuluh darah bercabang sangat luas untuk membentuk sirkuit paralel yang menyuplai darah ke beberapa organ jaringan tubuh. Pengaturan paralel ini membuat jaringan dapat mengatur aliran darahnya sendiri, lebih jauh lagi, mengatur sendiri aliran ke jaringan lain.

Bagi pembuluh darah yang diatur secara paralel Gambar 14-9B, tahanan total dari aliran darah seperti:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \dots$$

Jelas bahwa pada gradien tekanan tertentu, jumlah darah yang mengalir melalui sistem paralel akan jauh lebih besar dibandingkan yang melalui masing-masing pembuluh darah. Oleh karena itu, tahanan total jauh lebih kecil daripada tahanan di setiap pembuluh darah. Aliran yang melalui pembuluh paralel dalam Gambar 14-9B ditentukan oleh gradien tekanan dan tahanannya, bukan oleh tahanan pembuluh darah paralel lainnya. Namun demikian, peningkatan tahanan setiap pembuluh darah akan meningkatkan tahanan pembuluh darah total.

Mungkin terlihat berlawanan bahwa menambahkan pembuluh darah ke sirkuit akan menurunkan tahanan pembuluh darah total. Namun demikian, banyaknya pembuluh darah paralel membuat darah menjadi lebih mudah untuk dialirkan melalui sirkuit karena setiap pembuluh paralel menyediakan jalur lain, atau *konduktans*, untuk mengalirkan darah. Konduktans total ($C_{total}$) untuk mengalirkan darah merupakan penjumlahan konduktans di setiap jalur paralel.

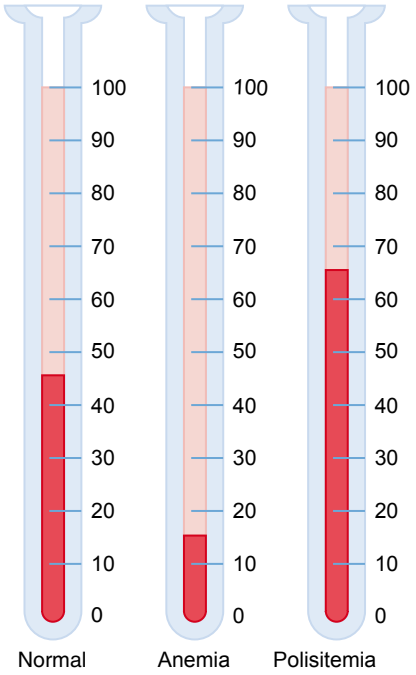
$$C_{total} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \dots$$

Sebagai contoh, otak, ginjal, otot, saluran cerna, kulit, dan sirkulasi koroner diatur secara paralel, dan masing-masing jaringan memberikan kontribusi terhadap keseluruhan konduktans di sirkulasi sistemik. Aliran darah melalui setiap jaringan merupakan bagian dari total aliran darah (curah jantung) dan ditentukan oleh tahanan (resiprokal konduktans) aliran darah di jaringan, begitu juga gradien tekanan. Oleh karena itu, tindakan amputasi pada anggota badan atau pengangkatan ginjal melalui pembedahan juga menghilangkan sirkuit paralel dan menurunkan konduktans pembuluh darah total aliran darah total (curah jantung) sementara meningkatkan tahanan pembuluh darah perifer total.

## Pengaruh Hematokrit Darah dan Viskositas Darah terhadap Tahanan Pembuluh Darah dan Aliran Darah

Perhatikan khususnya bahwa salah satu faktor penting dalam persamaan Poiseuille adalah viskositas darah. Semakin besar viskositas, aliran dalam pembuluh semakin kecil jika seluruh faktor lainnya bersifat konstan. Selanjutnya, viskositas *pada darah normal adalah sekitar tiga kali lebih besar daripada viskositas air*.

Tetapi apa yang membuat darah begitu kental? Hal ini terutama karena sebagian besar sel darah merah tersuspensi dalam darah, masing-masing faktor ini menimbulkan pergesekan antara sel-sel yang berdekatan dan terhadap dinding pembuluh darah.

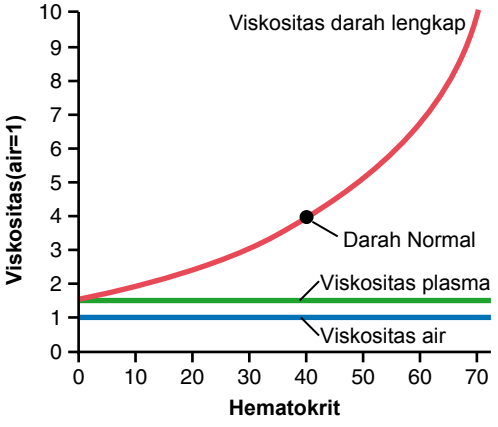



**Gambar 14-10** Hematokrit pada orang normal dan pada pasien anemia dan polisitemia.

**Hematokrit**. Bagian darah yang berupa sel darah merah disebut *hematokrit*. Jadi, bila seseorang mempunyai hematokrit 40, hal ini berarti 40 persen volume darah adalah sel dan sisanya adalah plasma. Hematokrit pada laki-laki dewasa normal rata-rata sekitar 42, sedangkan pada wanita normal rata-rata sekitar 38. Angka ini sangat bervariasi, bergantung apakah seseorang menderita anemia atau tidak, derajat aktivitas tubuhnya, dan ketinggian lokasi tempat seseorang berada. Perubahan-perubahan hematokrit ini telah dibicarakan dalam hubungannya dengan sel-sel darah merah dan fungsinya dalam transpor oksigen pada Bab 32.

Hematokrit ditentukan dengan memusingkan darah dalam tabung berkalibrasi, seperti terlihat pada Gambar 14-10. Kalibrasi ini langsung menyatakan besarnya persentase sel.

**Pengaruh Hematokrit terhadap Viskositas Darah**. Viskositas darah meningkat secara drastis dengan meningkatnya hematokrit, seperti terlihat pada Gambar 14-11.



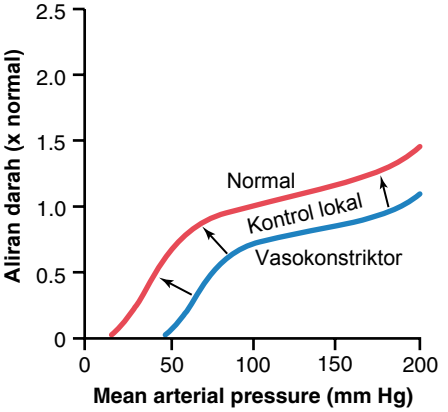

**Gambar 14-11** Pengaruh hematokrit terhadap viskositas darah. (Viskositas air = 1)

Viskositas darah lengkap pada hematokrit normal adalah sekitar 3; hal ini berarti bahwa diperlukan tekanan tiga kali lebih besar untuk mendorong darah lengkap dibandingkan mendorong air melalui pembuluh darah yang sama. Bila hematokrit meningkat sampai 60 atau 70, yang sering kali terjadi pada *polisitemia*, viskositas darah dapat meningkat menjadi 10 kali lebih besar daripada air, dan alirannya dalam pembuluh darah menjadi sangat terhambat.

Faktor lain yang memengaruhi viskositas darah adalah konsentrasi protein plasma dan jenis protein dalam plasma, tetapi pengaruhnya kurang begitu penting dibandingkan dengan pengaruh hematokrit, sehingga tidak dipertimbangkan secara serius pada kebanyakan penelitian hemodinamik. Viskositas plasma darah adalah sekitar 1,5 kali viskositas air.

## Pengaruh Tekanan terhadap Tahanan Pembuluh Darah dan Aliran Darah Jaringan

**"Autoregulasi" Mengurangi Pengaruh Tekanan Arteri Terhadap Aliran Darah Jaringan".** Dari diskusi sejauh ini, kita mungkin memperkirakan bahwa kenaikan tekanan arteri akan menyebabkan kenaikan yang sebanding pada aliran darah melalui berbagai jaringan tubuh. Akan tetapi, pengaruh tekanan arteri terhadap aliran darah di sebagian besar jaringan biasanya jauh lebih kecil daripada yang kita perkirakan, seperti terlihat pada Gambar 14-12. Alasan untuk hal tersebut adalah bahwa kenaikan tekanan arteri tidak hanya menaikkan kekuatan yang mendorong darah melalui pembuluh, tetapi juga menimbulkan peningkatan kompensatorik pada tahanan pembuluh dalam waktu beberapa detik melalui aktivasi mekanisme pengendalian setempat yang dibahas pada Bab 17. Sebaliknya, dengan berkurangnya tekanan arteri, sebagian besar tahanan vaskuler di sebagian besar jaringan segera diturunkan dan aliran darah dipertahankan relatif konstan. Kemampuan setiap jaringan untuk menyesuaikan tahanan vaskuler dan mempertahankan aliran darah normal sewaktu terdapat perubahan tekanan arteri antara kurang lebih 70 dan 175 mm Hg disebut *autoregulasi aliran darah*.




**Gambar 14-12** Pengaruh perubahan tekanan arteri se[ama periode beberapa menit terhadap aliran darah suatu jaringan, seperti otot rangka. Perhatikan bahwa di antara tekanan 70 dan 175 mm Hg, aliran darah "diatur sendiri" (*autoregulated*). *Garis abu-abu* memperlihatkan pengaruh rangsang saraf simpatis atau vasokonstriksi oleh hormon seperti norepinefrin, angiotensin II, vasopresin atau endotelin terhadap hubungan tersebut. Penurunan aliran darah ke jaringan jarang dipertahankan lebih dari beberapa jam karena adanya aktivasi mekanisme autoregulasi setempat yang akhirnya mengembalikan aliran darah menuju normal.

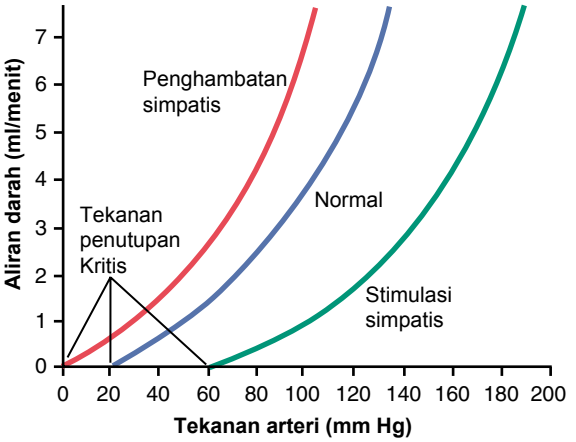
Perhatikan juga pada Gambar 14-12, perubahan pada aliran darah dapat disebabkan oleh rangsangan saraf simpatis kuat, menimbulkan konstriksi pembuluh darah. Demikian pula hormon vasokonstriktor, seperti norepinefrin, angiotensin II, vasopresin, atau endotelin, dapat menurunkan alian darah, setidaknya untuk sementara.

Perubahan aliran darah ke jaringan jarang berlangsung lebih dari beberapa jam meskipun peningkatan tekanan arteri atau peningkatan kadar vasokonstriktor dipertahankan. Alasan terdapatnya aliran darah yang dipertahankan relatif konstan adalah karena adanya mekanisme autoregulasi setempat jaringan yang akhirnya menghilangkan sebagian besar pengaruh vasokonstriktor, dalam upaya menyediakan alian darah yang sesuai dengan kebutuhan jaringan.

### Hubungan Tekanan-Aliran pada Jalinan Vaskuler Pasif.

Pada pembuluh darah terisolasi atau jaringan yang tidak memperlihatkan autoregulasi, perubahan tekanan arteri dapat mempunyai pengaruh penting pada aliran darah. Kenyataannya, pengaruh tekanan terhadap aliran darah dapat lebih besar dari yang diprediksi menggunakan persamaan Poiseuille, seperti diperlihatkan garis melengkung ke atas pada Gambar 14-13. Alasannya adalah bahwa peningkatan tekanan arteri tidak hanya meningkatkan daya yang mendorong darah melalui pembuluh tetapi juga menimbulkan peregangan pembuluh elastik, sehingga menurunkan tahanan vaskuler. Sebaliknya, penurunan tekanan arteri pada pembuluh darah pasif akan meningkatkan tahanan akibat kolapsnya pembuluh elastik secara bertahap oleh penurunan tekanan peregangan. Saat tekanan turun di bawah tingkat kritis, disebut tekanan penutupan kritis, aliran berhenti akibat kolaps sempurna pembuluh darah.

Rangsang simpatis dan vasokonstriktor lain dapat mengubah hubungan tekanan-aliran pasif, seperti diperlihatkan pada Gambar 14-13. Jadi, inhibisi aktivitas




**Gambar 14-13** Pengaruh tekanan arteri terhadap aliran darah metalui pembuluh darah pasif pada berbagai derajat tonus pembuluh darah yang diakibatkan oleh peningkatan atau penurunan rangsangan simpatis pada pembuluh.

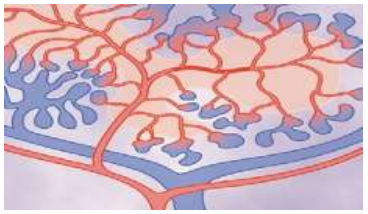
simpatis, sangat mendilatasi pembuluh dan dapat meningkatkan aliran darah sampai dua kali lipat atau lebih. Sebaliknya, rangsang simpatis yang sangat kuat dapat menimbulkan konstriksi pembuluh sedemikian hebatnya sehingga aliran darah kadang-kadang turun sampai serendah nol selama beberapa detik, meskipun terdapat tekanan arteri yang tinggi.

Pada kenyataannya, hanya ada beberapa kondisi fisiologik, jaringan memperlihatkan hubungan tekanan-aliran pasif, seperti terlihat pada Gambar 14-13. Bahkan pada jaringan yang tidak secara efektif menjalani autoregulasi pembuluh darahnya sewaktu terjadi perubahan tekanan arteri akut, aliran darah diatur sesuai dengan kebutuhan jaringan, ketika perubahan tekanan tersebut dipertahankan, seperti dibahas pada Bab 17.

## Daftar Pustaka

Lihat daftar pustaka pada Bab 15.

# Distensibilitas Vaskular serta Fungsi Sistem dan Arteri



## Distensibilitas Vaskular

Karakteristik sistem vaskular yang penting adalah bah bahwa semua pembuluh darah bersifat *distensible (mudah meregang).* sifat distensibilitas arteri memungkinkan arteri tersebut untuk menyalurkan curah jantung yang bersifat pulsatil dan menimbulkan pulasi tekanan rata-rata. Hal ini akan menyebabkan aliran darah terus-menerus dan lancar melalui pembuluh darah yang sangta kecil di dalam jaringan.

Vena adalah yang paling distensibel dari seluruh pembuluh. Bahkan dengan sedikit peningkatan tekanan, vena sudah dapat menampung 0,5 sampai 1,0 L darah tambahan. Oleh karena itu, vena menyediakan *suatu fungsi penampungan (reservoir)* untuk menyimpan sejumlah besar dasar tambahan yang dapat digunakan setiap saat dibutuhkan di manapun dalam sirkulasi.

**Satuan Distensibilitas Vaskular.** Distensibilitas vaskular biasanya dinyatakan sebagai fraksi kenaikan volume pada setiap peningkatan tekanan dalam milimeter air raksa sesuai dengan rumus.

$$\text{Distensibilitas Vaskular} = \frac{\text{Peningkatan Volume}}{\text{Peningkatan Tekanan} \times \text{Volume Awal}}$$

Yaitu, bila 1 mm Hg menyebabkan peningkatan volume suatu pembuluh sebanyak 1 ml, yang awalnya berisi 10 ml darah, nilai distensibilitasnya akan menjadi 0,1 per mm Hg, atau 10 persen per mm Hg.

### Perbedaan Distensibilitas Arteri dan Vena.

Secara anatomis, dinding arteri jauh lebih kuat daripada dinding vena. Akibatnya, rata-rata distensibilitas vena kira-kira delapan kali lebih besar dibandingkan arteri. Artinya, dengan kenaikan tekanan tertentu akan menyebabkan peningkatan volume darah di sebuah vena kira-kira sebanyak delapan kali daripada di arteri yang berukuran sebanding.

Distensibilitas vena di sirkulasi paru serupa dengan vena sirkulasi sistemik. Akan tetapi, arteri pulmonalis biasanya bekerja pada tekanan sekitar seperenam tekanan arteri sistem arteri sistematik, dan karena itu, distensibilitasnya kira-kira enam kali lebih besar daripada arteri sistemik.

### Komplians Vaskular (atau Kapasitansi Vaskular)

Pada studi hemodinamik, biasanya jauh lebih penting untuk mengetahui *jumlah total darah* yang dapat ditampung di bagian sirkulasi tertentu untuk setiap mm Hg kenaikan tekanan daripada mengetahui distensibilitas masing-masing pembuluh. Nilai ini disebut *komplians (compliance)* atau *kapasitans* rangkaian pembuluh darah. Yaitu,

$$\text{Komplians vaskular} = \frac{\text{Peningkatan Volume}}{\text{Peningkatan Tekanan}}$$

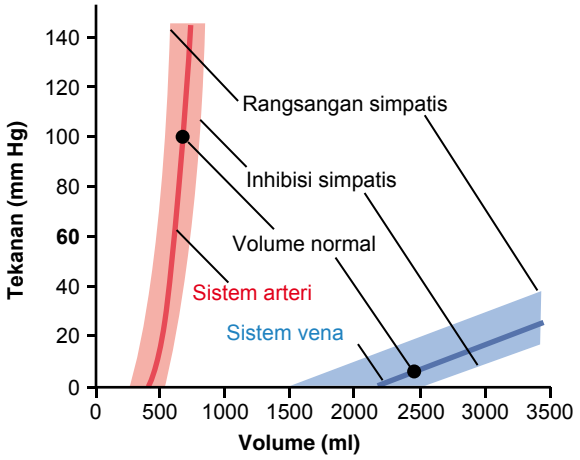
Komplians dan distensibilitas sangat berbeda satu sama lain. Pembuluh yang sangat distensibel dengan sedikit volume dapat mempunyai komplians jauh lebih sedikit daripada pembuluh kurang distensibel yang mempunyai volume besar karena *komplians sama dengan distensibilitas dikali volume.*

Komplians sebuah vena sistemik besarnya sekitar 24 kali komplians arteri berukuran sebanding karena vena kira-kira 8 kali lebih distensibel dan mempunyai volume kira-kira 3 kali lebih besar (8 x 3 = 24).

### Kurva Volume-Tekanan dan Sirkulasi Arteri dan Vena

Cara mudah untuk menyatakan hubungan antara tekanan dan volume di dalam pembuluh atau di bagian sirkulasi mana saja adalah dengan kurva yang disebut *kurva volume-tekanan.* Kurva dengan garis utuh di sebelah kiri dan kanan pada Gambar 15-1, berturut-turut merupakan kurva volume-tekanan sistem arteri dan sistem vena sistemik normal, memperlihatkan bahwa bila sistem arteri pada seorang dewasa rata-rata (meliputi semua arteri besar, arteri kecil, dan arteriol) terisi dengan sekitar 700 ml darah, tekanan arteri rata-ratanya adalah 100 mm Hg, tetapi bila hanya terisi dengan 400 ml, tekanannya menurun sampai nol.

Di seluruh sistem vena sistemik, volume darah biasanya berkisar dari 2.000 sampai 3.500 ml, dan perubahan volume sebanyak beberapa ratus milimeter diperlukan untuk mengubah tekanan vena hanya sebesar 3 sampai 5 mm Hg. Hal tersebut menjelaskan bahwa sebanyak setengah liter darah dapat-



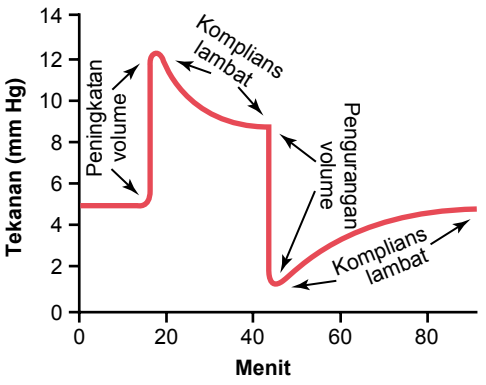

**Gambar 15-1** "Kurva volume-tekanan" sistem arteri dan sistem vena, menunjukkan efek rangsangan atau inhibisi saraf simpatis terhadap sistem sirkulasi.

ditransfusikan ke orang sehat hanya dalam waktu beberapa menit tanpa banyak mengubah fungsi sirkulasinya.

**Pengaruh Rangsangan Simpatis atau Inhibisi Simpatis Terhadap Hubungan Volume-Tekanan Sistem Arteri dan Vena.** Pada Gambar 15-1 juga terlihat pengaruh rangsangan atau inhibisi saraf simpatis vaskular terhadap kurva volume-tekanan. Peningkatan tonus otot polos vaskular yang disebabkan oleh rangsangan simpatis telah terbukti akan meningkatkan tekanan pada setiap volume arteri atau vena, sedangkan inhibisi simpatis akan menurunkan tekanan pada setiap volume. Pengendalian pembuluh oleh simpatis seperti ini merupakan cara berharga untuk mengurangi ukuran suatu segmen sirkulasi, yaitu dapat memindahkan darah ke segmen lain. Contohnya, peningkatan tonus vaskular di seluruh sirkulasi sistemik sering kali menyebabkan sejumlah besar volume darah berpindah dalam jantung, hal ini merupakan salah satu cara utama yang digunakan oleh tubuh untuk meningkatkan pemompaan jantung.

Pengaturan kapasitansi vaskular dengan cara simpatis juga sangat penting sewaktu perdarahan. Penguatan tonus simpatis pembuluh, terutama terhadap vena, akan mengurangi ukuran pembuluh sehingga sistem sirkulasi dapat terus berjalan mendekati normal meskipun darah telah terbuang sebanyak 25 persen dari volume darah total.

**Komplians Pembuluh Tertunda (Stres-Relaksasi)** lstilah "komplians tertunda" berarti bahwa pembuluh yang mengalami peningkatan volume mula-mula akan memperlihatkan peningkatan tekanan besar, tetapi regangan otot polos yang lambat dan progresif pada dinding pembuluh memungkinkan tekanan untuk kembali normal setelah bermenit-menit sampai berjam-jam. Efek tersebut diperlihatkan pada Gambar 15-2. Pada gambar ini, tekanan dicatat pada suatu segmen kecil di sebuah vena yang kedua ujungnya disumbat. Sejumlah volume darah tambahan secara mendadak disuntikkan sampai tekanan meningkat dari 5 menjadi 12 mm Hg. Meskipun tidak ada darah pindah setelah penyuntikan, tekanan segera menu-run dan mendekati nilai sekitar 9 mm Hg setelah beberapa menit. Dengan kata lain, volume darah yang disuntikkan sege-




**Gambar 15-2** Pengaruh penyuntikan sejumlah darah ke dalam sebuah segmen vena terhadap tekanan intravaskutar dan pindahnya sejumlah kelebihan darah yang terjadi kemudian, menunjukkan prinsip komplians lambat.

ra menyebabkan distensi elastis pada vena, na-mun kemudian serat otot polos vena mulai "menjulur" menjadi lebih panjang, dan sehubungan dengan itu, tegangannya ikut menurun. Efek ini merupakan karakteristik semua jaringan otot polos dan disebut *stres relaksasi,* yang sudah dijelaskan di Bab 8.

Komplians lambat adalah suatu mekanisme penting yang menyebabkan sirkulasi dapat menampung tambahan darah bila diperlukan, misalnya, sesudah transfusi dalam jumlah besar. Komplians lambat dalam arah berlawanan adalah salah satu cara terjadinya penyesuaian sirkulasi secara otomatis selama bermenit-menit atau berjam-jam terhadap pengurangan volume darah setelah terjadinya perdarahan serius.

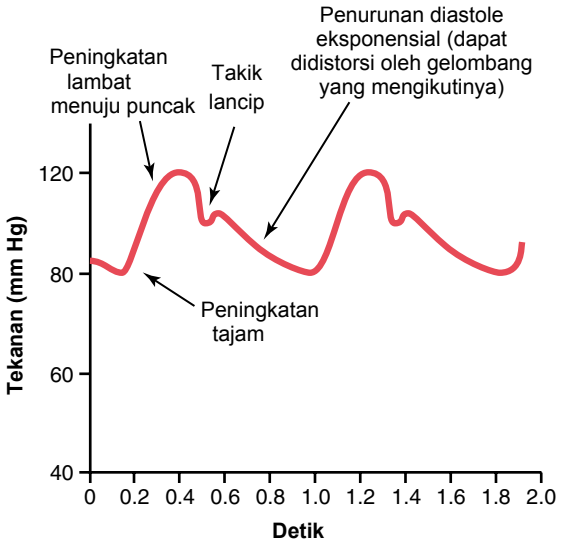
## Pulsasi Tekanan Arteri

Setiap kali jantung berdenyut terdapat gelombang darah baru mengisi arteri. Bila tidak ada distensibilitas sistem arteri, semua darah tersebut akan segera mengalir melalui pembuluh darah perifer hanya selama periode sistol, dan tidak akan ada darah mengalir selama diastol. Namun pada keadaan normal, komplians percabangan arteri akan menurunkan pulsasi tekanan sampai hampir tidak berpulsasi pada saat darah mencapai kapiler; oleh karena itu, aliran darah jaringan berlangsung terutama secara terus-menerus dengan pulsasi yang sangat kecil.

Sebuah rekaman khas *pulsasi tekanan* pada bagian proksimal aorta diperlihatkan pada Gambar 15-3. Pada orang dewasa sehat, tekanan pada puncak setiap pulsasi, disebut *tekanan sistolik*, adalah sekitar 120 mm Hg. Pada titik terendah setiap pulsasi, disebut *tekanan diastolik*, nilainya sekitar 80 mm Hg. Perbedaan nilai antara kedua tekanan ini sekitar 40 mm Hg, disebut *tekanan nadi*.

Dua faktor utama yang memengaruhi tekanan nadi: (1) curah isi sekuncup jantung dan (2) komplians (distensibilitas total) percabangan arteri. Faktor ketiga, tetapi kurang penting berperan adalah sifat ejeksi dari jantung selama periode sistol.

Pada umumnya, makin besar curah isi sekuncup, makin besar pula jumlah darah yang harus ditampung di percabangan arteri pada setiap denyut jantung, dan oleh karena itu, makin besar peningkatan dan penurunan tekanan selama sistol dan diastol akan menyebabkan makin besarnya tekanan nadi. Sebaliknya, ma-




**Gambar** 15-3 Gambaran pulsasi tekanan dalam aorta asenden.

makin kecil komplians sistem arteri, makin besar kenaikan tekanan yang akan terjadi akibat isi sekuncup darah yang dipompa ke dalam arteri. Misalnya, seperti yang diperlihatkan oleh kurva paling atas bagian tengah pada Gambar 15-4, tekanan nadi pada orang lanjut usia kadang-kadang meningkat sampai dua kali nilai normal, karena arteri menjadi lebih kaku akibat arteriosklerosis dan karenanya, arteri relatif tidak lentur.

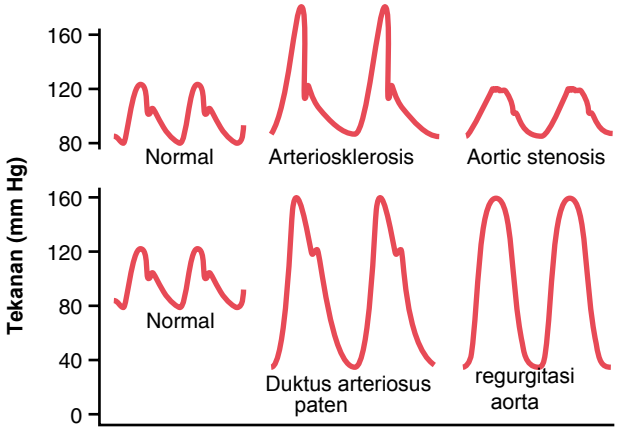
Kenyataannya, tekanan nadi ditentukan kira-kira oleh rasio curah isi sekuncup terhadap komplians percabangan arteri. Setiap kondisi sirkulasi yang memengaruhi salah satu atau kedua faktor tersebut juga akan memengaruhi tekanan nadi.

**Tekanan nadi ≈ volume isi sekuncup/komplians arteri**

## Gambaran Pulsasi Tekanan yang Abnormal

Beberapa kondisi sirkulasi juga menyebabkan *gambaran abnormal pada gelombang pulsasi tekanan* selain perubahan tekanan nadi. Yang sangat menonjol di antaranya terdapat pada stenosis aorta, duktus arteriosus menetap, dan regurgitasi aorta, masing-masing diperlihatkan pada Gambar 15-4.

Pada *stenosis katup aorta,* diameter pembukaan katup aorta berkurang secara bermakna, dan pulsasi tekanan aorta sangat menurun akibat penurunan aliran darah keluar melalui katup yang stenotik.




**Gambar 15-4** Gambaran pulsasi tekanan aorta pada arteriosklerosis, stenosis aorta, duktus arteriosus menetap, dan regurgitasi aorta.

Pada *duktus arteriosus menetap,* separuh atau lebih darah yang dipompa ke dalam aorta oleh ventrikel kiri segera mengalir kembali melalui duktus yang terbuka lebar ke dalam arteri pulmonalis dan pembuluh darah paru, sehingga memungkinkan tekanan diastolik untuk turun drastis sebelum denyut jantung berikutnya.

Pada *regurgitasi aorta,* katup aorta tidak ada atau tidak dapat menutup sepenuhnya. Oleh karena itu, setelah setiap kali jantung berdenyut, darah yang baru saja dipompa ke dalam aorta akan segera mengalir kembali ke dalam ventrikel kiri. Akibatnya, tekanan aorta dapat turun menjadi nol di antara denyut jantung. Juga, tidak terdapat takik pada gambaran pulsasi aorta karena tidak terdapat katup aorta untuk menutup.

## Transmisi Pulsasi Tekanan ke Arteri Perifer

Pada saat jantung memompa darah ke dalam aorta selama sistol, mula-mula hanya bagian proksimal aorta yang mengalami distensi karena sifat inersia darah akan mencegah pergerakan darah yang tiba-tiba ke perifer. Akan tetapi, peningkatan tekanan di aorta proksimal dengan cepat akan mengimbangi sifat inersia tersebut dan bagian muka gelombang distensi akan menyebar semakin jauh di sepanjang aorta, seperti diperlihatkan pada Gambar 15-5. Hal ini disebut *transmisi pulsasi tekanan* di dalam arteri.

Kecepatan transmisi pulsasi tekanan di aorta normal adalah 3 sampai 5 m/detik; di cabang arteri besar, 7 sampai 10 m/detik; dan di arteri kecil, 15 sampai 35 m/detik. Pada umumnya, makin besar komplians setiap segmen vaskular, makin lambat kecepatan transmisinya, yang menjelaskan lambatnya transmisi di aorta dan lebih cepatnya transmisi di arteri distal berukuran kecil dengan komplians lebih kecil. Di aorta, kecepatan transmisi pulsasi tekanan sebesar 15 kali atau lebih dari kecepatan aliran darah karena tekanan pulsasi hanya lah suatu-

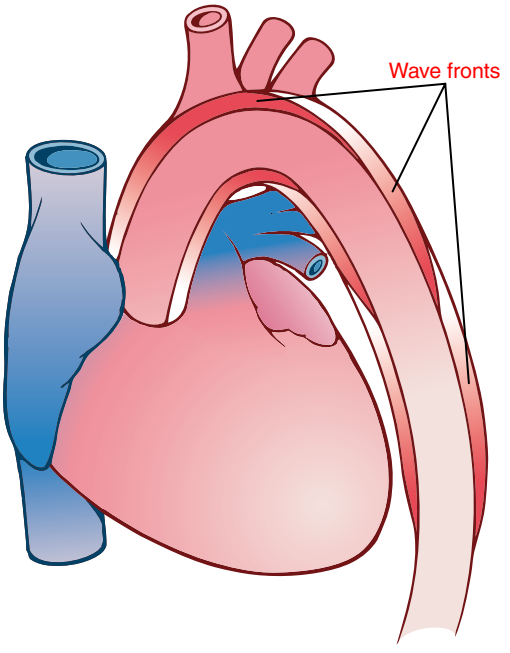



**Figure 15-5** Progressive stages in transmission of the pressure pulse along the aorta.

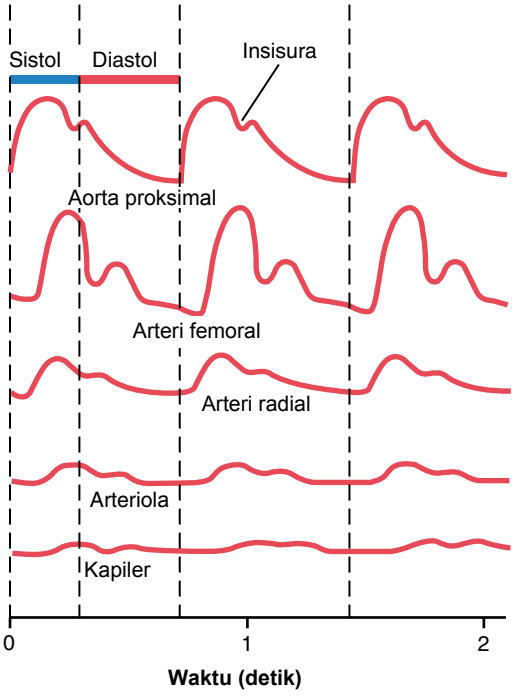
pergerakan gelombang tekanan dan melibatkan sedikit pergerakan total volume darah ke arah depan.

**Peredaman Pulsasi Tekanan dalam Arteri Kecil, Arteriol, dan Kapiler.** Gambar 15-6 memperlihatkan perubahan gambaran pulsasi tekanan khas ketika pulsasi berjalan ke pembuluh perifer. Perhatikan terutama pada ketiga kurva bagian bawah yaitu intensitas pulsasi menjadi berkurang secara progresif di arteri kecil, arteriol, dan terutama, kapiler. Pada kenyataannya, pulsasi dapat terlihat pada kapiler hanya bila pulsasi aorta sangat besar atau arteriol sangat berdilatasi.

Penurunan progresif pulsasi di perifer disebut peredaman pulsasi tekanan. Penyebab hal ini terbagi dua: (1) tahanan terhadap pergerakan darah dalam pembuluh dan (2) komplians pembuluh. Tahanan akan meredam pulsasi karena sejumlah kecil darah harus mengalir maju pada bagian depan gelombang pulsasi untuk meregangkan segmen berikutnya dari pembuluh; semakin besar tahanan, semakin sulit hal ini terjadi. Komplians akan meredam pulsasi karena makin lentur suatu pembuluh, makin banyak jumlah darah diperlukan pada bagian depan gelombang pulsasi untuk menimbulkan kenaikan tekanan. Oleh karena itu, *derajat peredaman hampir berbanding langsung dengan hasil tahanan dikali komplians.*

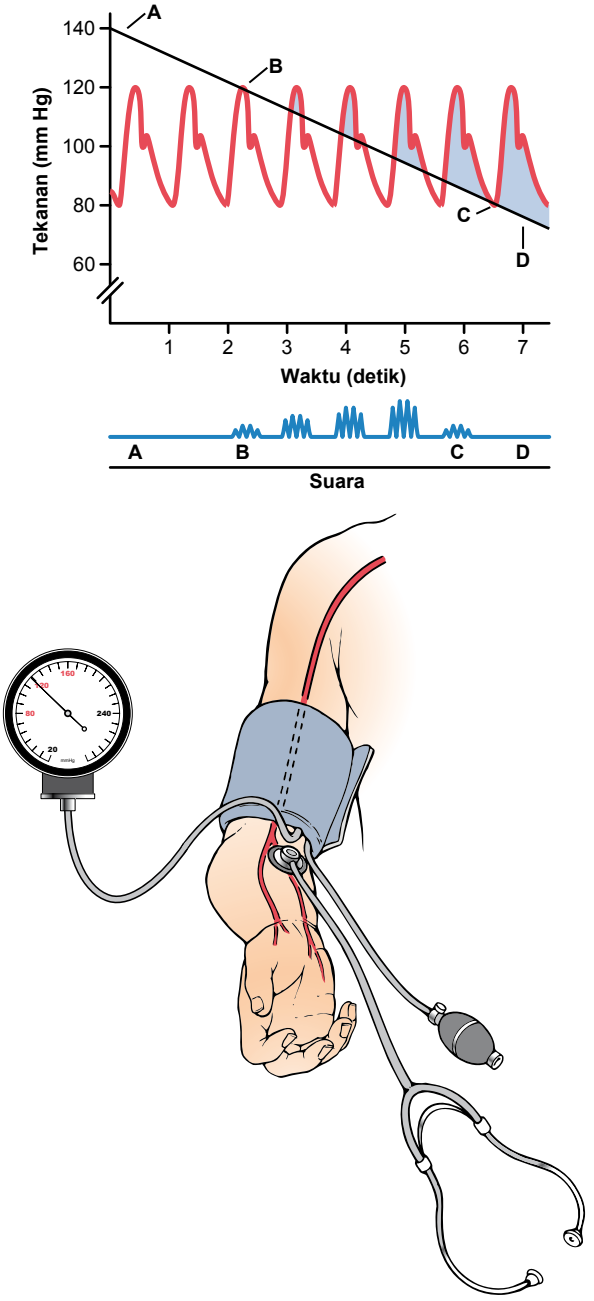
**Metode Minis untuk Mengukur Tekanan Sistolik dan Tekanan Diastolik.**

Penggunaan alat perekam tekanan yang mengharuskan jarum masuk ke dalam arteri untuk pengukuran rutin tekanan darah arteri pada pasien manusia tidak pantas dilakukan, walaupun cara tersebut kadang-kadang diperlukan pada studi khusus. Sebagai gantinya, para klinisi menentukan tekanan sistolik-dan diastolik secara tidak langsung, biasanya dengan menggunakan *cara auskultasi.*




**Gambar 15-6** Perubahan gambaran tekanan nadi seiring dengan perjalanan gelombang pulsasi ke pembuluh yang lebih kecil.

**Cara Auskultasi.** Gambar 15-7 memperlihatkan cara auskultasi untuk menentukan tekanan arteri sistolik dan diastolik. Sebuah stetoskop diletakkan di atas arteri di bagian lipat siku (antekubiti), dan di sekeliling lengan atas dipasang sebuah manset tekanan darah yang digembungkan. Selama manset menekan lengan dengan tekanan yang terlalu kecil untuk menyumbat arteri brakialis, tidak akan terdengar bunyi arteri tersebut melalui stetoskop. Namun bila tekanan dalam manset itu cukup besar untuk menyumbat arteri selama sebagian siklus tekanan arteri, bunyi akan terdengar pada setiap pulsasi, Bunyi-bunyi ini disebut bunyi Korotkoff, dinamakan sesuai Nikolai Korotkoff, seorang dokter Rusia yang mendeskripsi-kannya pada tahun 1905.




**Gambar 15-7** Cara auskultasi untuk mengukur tekanan arteri sistolik dan diastolik.

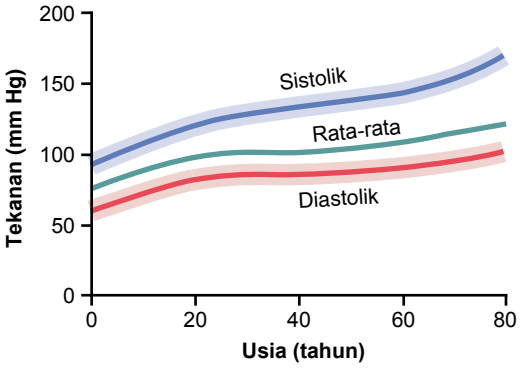
Bunyi Korotkoff disebabkan terutama oleh semburan darah melewati pembuluh dengan hambatan parsial serta oleh getaran dinding pembuluh. Semburan darah ini menimbulkan aliran turbulen di dalam pembuluh di luar daerah manset, dan keadaan ini akan menimbulkan getaran yang terdengar melalui stetoskop.

Dalam menentukan tekanan darah dengan cara auskultasi, tekanan dalam manset mula-mula dinaikkan sampai di atas tekanan sistolik arteri. Selama tekanan manset lebih tinggi daripada tekanan sistolik, arteri brakialis akan tetap kolaps dan tidak akan ada darah mengalir ke dalam arteri yang lebih distal selama siklus penekanan. Oleh karena itu, tidak akan terdengar bunyi Korotkoff di arteri distal. Namun kemudian tekanan dalam manset secara bertahap dikurangi. Begitu tekanan dalam manset turun di bawah tekanan sistolik (titik B, Gambar 15-7), darah mulai mengalir melalui arteri di distal manset selama puncak tekanan sistolik, dan kita mulai mendengar bunyi *berdetak* arteri antekubiti yang sinkron dengan denyut jantung. Begitu bunyi ini mulai terdengar, nilai tekanan yang ditunjukkan oleh manometer yang terhubung dengan manset kira-kira sama dengan tekanan sistolik.

Bila tekanan dalam manset diturunkan lebih lanjut, terjadi perubahan kualitas bunyi Korotkoff, kualitas detaknya menjadi berkurang dan bunyinya menjadi lebih berirama dan lebih kasar. Kemudian, akhirnya, sewaktu tekanan manset turun mendekati tekanan diastol, kualitas bunyi tiba-tiba berubah menjadi redup (titik C, Gambar 15-7). Hendaknya disimak tekanan manometer saat bunyi Korotkoff berubah kualitasnya menjadi redup dan tekanan ini kurang lebih sama dengan tekanan diastolik, meskipun sedikit lebih tinggi dari penetapan tekanan diastolik langsung menggunakan kateter intra-arterial. Saat tekanan manset turun beberapa mm Hg lagi, arteri tersebut tidak tersumbat lagi selama diastol, berarti bahwa faktor dasar yang menyebabkan timbulnya bunyi (yaitu semburan darah melewati arteri yang tertekan) tidak ada lagi. Oleh karena itu, bunyi tersebut menghilang seluruhnya. Banyak ahli klinik meyakini bahwa tekanan saat bunyi Korotkoff menghilang sama sekali seyogyanya ditetapkan sebagai tekanan diastol, kecuali pada keadaan di mana menghilangnya bunyi tidak dapat ditetapkan dengan pasti karena bunyi tersebut tetap terdengar meskipun manset telah terdeflasi sempurna. Sebagai contoh, pada pasien dengan fistula arterivena untuk hemodialisis atau dengan insufisiensi aorta, bunyi Korotkoff dapat terdengar setelah deflasi manset sempurna.

Cara auskultasi untuk menentukan tekanan sistolik dan diastolik ini tidak seluruhnya akurat, namun biasanya hanya berbeda 10 persen dari nilai yang diperoleh dengan pengukuran kateterisasi langsung dari dalam arteri.

**Tekanan Arteri Normal Seperti Diukur dengan Cara Auskultasi.** Gambar 15-8 memperlihatkan perkiraan nilai normal tekanan arteri sistolik dan diastolik pada berbagai umur. Peningkatan tekanan progresif seiring dengan berjalannya usia adalah akibat dari pengaruh penuaan terhadap mekanisme kendali tekanan darah. Kita akan mengetahui di Bab 19 bahwa ginjal terutama bertanggung jawab untuk pengaturan jangka panjang terhadap tekanan arteri; dan fakta bahwa ginjal memperlihatkan perubahan nyata seiring dengan berjalannya usia terutama setelah usia 50 tahun, sudah diketahui dengan jelas.




**Ganbar 15-8** Perubahan tekanan arteri sistolik, diastolik dan rata-rata seiring dengan berjalannya usia. Daerah yang berbayang menunjukkan perkiraan kisaran nilai normal.

Sedikit peningkatan tambahan dari tekanan sistolik biasanya terjadi setelah usia 60 tahun. Hal ini disebabkan oleh penurunan distensibilitas, atau "pengerasan" arteri, sering disebabkan oleh *aterosklerosis.* Dampak akhirnya adalah tekanan sistolik lebih tinggi dengan peningkatan tekanan nadi yang besar, seperti yang dijelaskan sebelum-nya.

**Tekanan Arteri Rata-rata.** Tekanan arteri rata-rata adalah nilai rata-rata dari tekanan arteri yang diukur milidetik per milidetik selama periode waktu tertentu. Nilai ini tidak sama dengan rata-rata tekanan sistolik dan diastolik karena pada frekuensi jantung normal, bagian siklus jantung yang lebih besar diluangkan sewaktu diastol dan bukan sistol, sehingga, tekanan arteri lebih mendekati nilai tekanan diastolik daripada tekanan sistolik pada sebagian besar siklus jantung. Oleh karena itu, tekanan arteri rata-rata ditetapkan sekitar 60 persen dari tekanan diasolik dan 40 persen dari tekanan sistolik. Perhatikan pada Gambar 15-8 bahwa tekanan rata-rata (yang ditunjukkan oleh garis utuh di tengah) pada semua usia lebih mendekati tekanan diastolik daripada tekanan sistolik. Namun, pada frekuensi jantung yang sangat tinggi, diastol menempati fraksi lebih kecil dalam siklus jantung dan tekanan arteri rata-rata lebih mendekati rata-rata tekanan sistol dan diastol.

## Vena dan Fungsinya

Selama bertahun-tahun, vena dianggap tidak lebih dari-pada lintasan untuk aliran darah ke dalam jantung, akan tetapi semakin jelas bahwa vena melakukan fungsi khusus lain yang diperlukan agar sirkulasi dapat berjalan. Yang penting terutama, vena mampu berkonstriksi dan berdilatasi dan dengan demikian dapat menyimpan darah dalam jumlah besar maupun kecil serta menyediakannya kembali bila diperlukan oleh bagian lain dari sirkulasi. Vena perifer juga dapat mendorong darah maju dengan cara yang disebut *pompa vena,* dan bahkan dapat membantu mengatur curah jantung, suatu fungsi yang sangat penting yang dijelaskan secara detail di Bab 20.

## Tekanan Vena—Tekanan Atrium Kanan (Tekanan Vena Sentral) dan Tekanan Vena Perifer

Untuk dapat memahami berbagai fungsi vena, pertama-tama perlu diketahui sesuatu mengenai tekanan dalam vena dan hal-hal yang dapat mengaturnya.

Darah dari semua vena sistemik mengalir ke dalam atrium kanan; oleh karena itu, tekanan di dalam atrium kanan disebut *tekanan vena central.*

*Tekanan atrium kanan dikendalikan oleh suatu keseimbangan antara (1) kemampuan jantung memompa darah keluar dari atrium kanan dan dari ventrikel ke dalam paru dan (2) kecenderungan darah untuk mengalir dari vena perifer ke dalam atrium kanan.* Bila jantung sebelah kanan memompa dengan kuat, tekanan atrium kanan akan menurun. Sebaliknya, kelelahan jantung akan meningkatkan tekanan atrium kanan. Begitu pula, setiap pengaruh yang menyebabkan darah masuk secara cepat dari vena perifer ke dalam atrium kanan akan meningkatkan tekanan atrium kanan. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan aliran balik vena ini (dan dapat meningkatkan tekanan atrium kanan) adalah (1) peningkatan volume darah, (2) peningkatan tonus pembuluh besar di seluruh tubuh yang berakibat naiknya tekanan vena perifer, dan (3) dilatasi arteriol, yang menurunkan tahanan perifer dan memungkinkan darah mengalir dengan cepat dari arteri ke dalam vena.

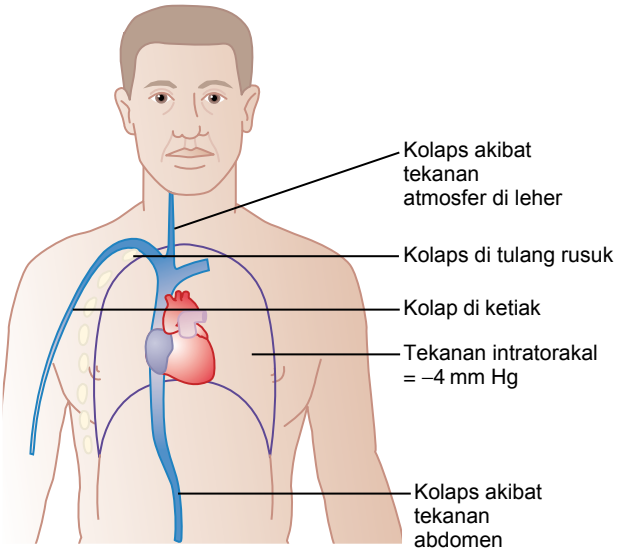
Faktor-faktor sama yang mengatur tekanan atrium kanan juga ikut serta mengatur curah jantung karena jumlah darah yang dipompa oleh jantung bergantung pada kemampuan jantung untuk memompa dan kecenderungan darah untuk mengalir ke dalam jantung dari pembuluh perifer. Oleh karena itu, kita akan membahas pengaturan tekanan atrium kanan secara lebih mendalam di Bab 20 yang berhubungan dengan pengaturan curah jantung.

*Tekanan atrium kanan normal* adalah sekitar 0 mm Hg, sama dengan tekanan atmosfir di sekitar tubuh. Tekanan ini dapat naik menjadi 20 sampai 30 mm Hg pada keadaan yang sangat abnormal, seperti (1) gagal jantung serius atau (2) sesudah transfusi darah masif, yang akan sangat meningkatkan volume darah total dan menyebabkan aliran darah dengan jumlah berlebihan berusaha masuk ke dalam jantung dari pembuluh perifer.

Batas bawah untuk tekanan atrium kanan biasanya sekitar –3 sampai –5 mm Hg di bawah tekanan atmosfer. Tekanan ini juga merupakan tekanan dalam rongga dada yang mengelilingi jantung. Tekanan atrium kanan mendekati nilai batas bawah tersebut bila jantung memompa dengan sangat kuat atau aliran darah yang masuk ke dalam jantung dari pembuluh perifer sangat menurun, misalnya, sesudah perdarahan hebat.

## Tahanan Vena dan Tekanan Vena Perifer

Vena besar mempunyai tahanan yang begitu kecil terhadap aliran darah *ketika vena mengalami distensi* sehingga tahanan menjadi hampir nol dan hampir tidak berpengaruh. Akan tetapi, seperti terlihat pada Gambar 15-9, kebanyakan vena besar yang memasuki toraks mengalami kompresi pada sejumlah titik oleh jaringan sekitarnya, sehingga aliran darah menjadi terhambat pada titik-titik tersebut. Contohnya, vena dari lengan terkompresi oleh lengkungan tajamnya melewati tulang rusuk pertama. Juga, tekanan di vena leher sering kali turun begitu rendah sehingga tekanan atmosfir di luar leher menyebabkan vena-vena tersebut menjadi kolaps. Terakhir, vena-vena yang melalui abdomen sering kali terkompresi oleh berbagai organ dan oleh tekanan intra-abdomen, sehingga vena-vena ini biasanya paling tidak mengalami kolaps parsial menjadi bentuk ovoid atau menyerupai celah. Oleh sebab itu, *vena-vena besar biasanya memberikan sebagian tahanan terhadap aliran darah,* dan karenanya, tekanan di vena-vena kecil yang lebih perifer pada seseorang yang berbaring terlentang biasanya $^{+}$4 sampai $^{+}$6 mm Hg lebih besar daripada tekanan atrium kanan.




**Gambar 15-9** Titik-titik kompresi yang cenderung menyebabkan kotaps pada vena yang memasuki toraks.

**Pengaruh Tekanan Atrium Kanan yang Tinggi terhadap Tekanan Vena Perifer.** Ketika tekanan atrium kanan meningkat melebihi nilai normal 0 mm Hg, darah mulai terbendung di vena besar. Hal tersebut akan membuat vena menjadi lebar dan bahkan titik-titik rawan kolaps di vena akan terbuka bila tekanan atrium kanan meningkat melebihi $^{+}$4 sampai $^{+}$6 mm Hg. Kemudian, bila tekanan atrium kanan masih terus meningkat, tambahan kenaikan tekanan menimbulkan kenaikan yang sesuai pada tekanan vena perifer di tungkai dan vena lainnya. Oleh karena harus terdapat kelemahan jantung untuk menimbulkan kenaikan tekanan atrium kanan setinggi $^{+}$4 sampai $^{+}$6 mm Hg, kita sering menemukan bahwa tekanan vena perifer tidak terlihat naik bahkan pada stadium gagal jantung dini sekalipun.

**Pengaruh Tekanan Intra-Abdomen terhadap Tekanan Vena Tungkai.** Tekanan normal di dalam rongga abdomen pada seseorang yang terlentang rata-rata sekitar $^{+}$6 mm Hg, tetapi dapat meningkat menjadi $^{+}$15 sampai $^{+}$30 mm Hg akibat kehamilan, tumor besar, obesitas abdomen atau kelebihan cairan (disebut "asites") di rongga abdomen. Bila tekanan intra-abdomen meningkat, tekanan di vena tungkai harus naik *di atas* tekanan abdomen agar vena abdomen terbuka dan memungkinkan darah mengalir dari tungkai ke jantung. Jadi, bila tekanan intra-abdomen adalah $^{+}$20 mm Hg, tekanan yang mungkin paling rendah di vena femoralis juga sekitar $^{+}$20 mm Hg.

## Pengaruh Tekanan Gravitasi terhadap Tekanan Vena

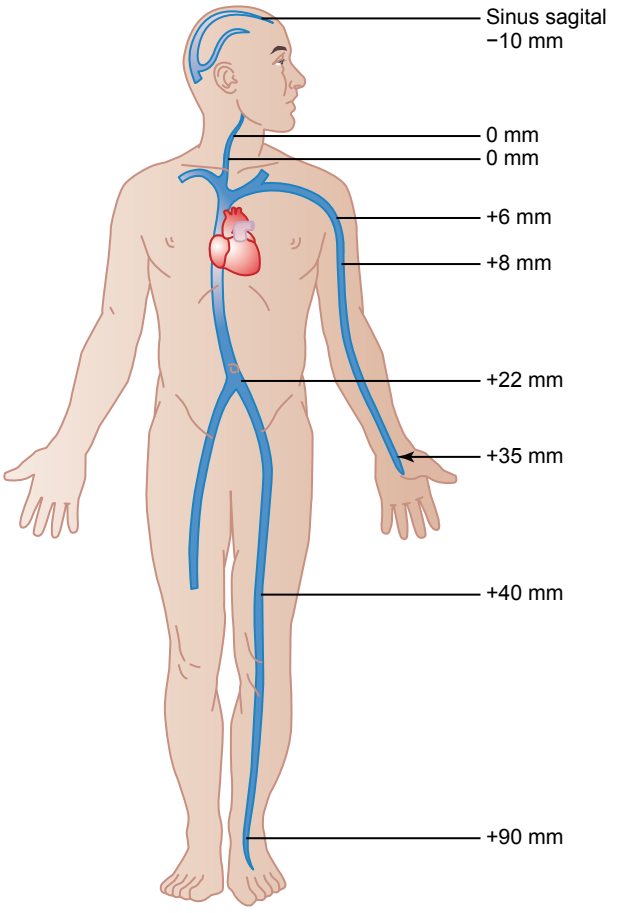
Di semua bagian air yang terpapar oleh udara, tekanan pada permukaan air adalah sama dengan tekanan atmosfer, namun tekanan meningkat 1 mm Hg untuk setiap penurunan 13,6 mm-

dari permukaan. Tekanan ini diakibatkan oleh berat air dan karena itu disebut *tekanan gravitasi atau tekanan hidrostatik.*

Tekanan gravitasi juga timbul di sistem vaskular manusia akibat berat darah di dalam pembuluh, seperti terlihat pada Gambar 15-10. Bila seseorang berdiri, tekanan di atrium kanan tetap sekitar 0 mm Hg karena jantung memompa ke dalam arteri setiap kelebihan darah yang berusaha menumpuk di tempat ini. Akan tetapi, pada *seorang dewasa yang berdiri diam sama sekali,* tekanan di vena kaki sekitar +90 mm Hg akibat berat gravitasi darah di vena antara jantung dan kaki. Tekanan vena pada ketinggian tubuh lainnya secara proporsional besarnya antara 0 dan 90 mm Hg.

Di vena lengan, tekanan pada titik setinggi tulang rusuk teratas biasanya sekitar +6 mm Hg akibat kompresi vena subklavia sewaktu melewati tulang rusuk tersebut. Tekanan gravitasi di sepanjang lengan kemudian ditentukan oleh jaraknya dari tulang rusuk ini. Jadi, bila selisih gravitasi pada titik antara tulang rusuk dan tangan adalah +29 mm Hg, tekanan gravitasi ini ditambah dengan +6mm Hg yang disebabkan oleh kompresi vena ketika melewati tulang rusuk, sehingga besar tekanan total di vena tangan adalah +35 mm Hg.

Vena-vena leher pada orang yang berdiri tegak hampir sepenuhnya kolaps sepanjang perjalanannya ke tengkorak akibat tekanan atmosfer di luar leher. Kolapsnya vena ini menyebabkan tekanan di vena-vena tersebut tetap nol di sepa-




**Gambar 15-10** Efek tekanan gravitasi terhadap tekanan vena di seturuh tubuh pada orang yang berdiri tegak.

-njang perjalanannya. Alasan untuk hal ini adalah bahwa setiap kecenderungan tekanan untuk naik di atas nilai tersebut akan membuka vena dan memungkinkan tekanan turun kembali ke nol akibat aliran darah. Sebaliknya, setiap kecenderungan tekanan untuk turun di bawah nol akan menyebabkan vena semakin kolaps, yang selanjutnya meningkatkan tahanannya dan mengembalikan tekanan vena menjadi nol lagi.

Di pihak lain, vena-vena dalam tengkorak berada di dalam ruangan yang tidak dapat kolaps (rongga tengkorak) sehingga vena-vena tersebut tidak dap at kolaps. Akibatnya, *tekanan negatif dapat timbul di sinus-sinus dural kepala;* pada posisi berdiri, tekanan vena di sinus sagitalis yang berada di puncak kepala besarnya sekitar —10 mm Hg akibat "pengisapan" hidrostatik antara puncak tengkorak

dan dasar tengkorak. Oleh karena itu, bila sinus sagitalis di-

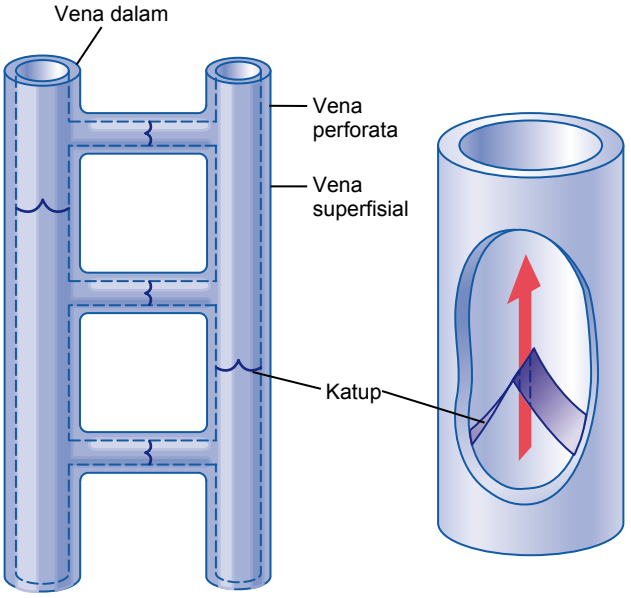
buka selama tindakan operasi, udara dapat segera terisap ke dalam sistem vena; udara bahkan dapat terus berjalan ke bawah, menimbulkan emboli udara di jantung, dan dapat terjadi kematian.

**Pengaruh Faktor Gravitasi terhadap Tekanan Arteri dan Tekanan Lainnya.** Faktor gravitasi juga memengaruhi tekanan di arteri perifer dan kapiler, selain pengaruhnya pada vena. Contohnya, pada seseorang yang berdiri dan mempunyai tekanan arteri rata-rata 100 mm Hg pada tingkatan setinggi jantung akan mempunyai tekanan arteri di kaki sekitar 190 mm Hg. Oleh karena itu, bila seseorang menyatakan bahwa tekanan arterinya sebesar 100 mm Hg, hal ini umumnya berarti bahwa tekanan tersebut merupakan tekanan pada tingkatan gravitasi setinggi jantung tetapi tidak berlaku pada pembuluh arteri di tempat lain

## Katup Vena dan "Pompa Vena": Pengaruhnya terhadap Tekanan Vena

Jika tidak ada katup dalam vena, efek tekanan gravitasi akan menyebabkan tekanan vena di kaki selalu sebesar kira-kira +90 mm Hg pada seorang dewasa yang berdiri. Akan tetapi, setiap kali seseorang menggerakkan tungkai, is akan menegangkan ototnya dan menekan vena dekat otot tersebut atau daerah sekitarnya, dan ini akan memeras darah keluar dari vena. Namun katup vena, yang tampak pada Gambar 15-11, tersusun sedemikian rupa sehingga arah aliran darah vena hanya tertuju ke jantung. Akibatnya, setiap kali seseorang menggerakkan tungkai atau bahkan menegangkan otot, sejumlah darah vena didorong ke arah jantung. Sistem pemompaan ini dikenal sebagai "pompa vena" atau "pompa otot," dan pompa ini cukup efisien sehingga dalam keadaan yang biasa, tekanan vena di kaki seorang dewasa yang sedang berjalan tetap kurang dari +20 mm Hg.

Bila manusia berdiri diam sempurna, pompa vena tidak akan bekerja, dan tekanan vena di bagian bawah tungkai akan meningkat sampai nilai gravitasi penuh 90 mm Hg dalam waktu kira-kira 30 detik. Tekanan di dalam kapiler juga sangat meningkat, menyebabkan bocornya cairan dari sistem sirkulasi ke dalam ruang jaringan. Akibatnya, tungkai membengkak, dan volume darah berkurang. Sesungguhnya, 10 sampai 20 persen volume darah dapat hilang dari sistem sirkulasi dalam waktu 15-




**Gambar 15-11** Katup vena di tungkai.

sampai 30 menit sejak berdiri diam sempurna, seperti yang sering terjadi bila seorang prajurit berdiri dengan posisi yang kaku.

**Kegagalan Katup Vena yang Menyebabkan "Varises".** Katup-katup pada sistem vena sering kali menjadi "tidak mampu" berfungsi atau kadang-kadang malah rusak. Hal ini terutama terjadi bila vena teregang berlebihan akibat tekanan vena tinggi selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan, seperti yang terjadi pada kehamilan atau bila seseorang berdiri terlalu lama. Peregangan vena akan meningkatkan luas penampang, tetapi tidak meningkatkan ukuran daun katup. Oleh karena itu, daun katup tidak dapat lagi menutup rapat. Bila hal ini terjadi, tekanan di vena tungkai akan meningkat tajam akibat kegagalan pompa vena; hal ini selanjutya akan meningkatkan ukuran vena dan akhirnya merusak seluruh fungsi katup. Jadi, orang tersebut akan mengalami "varises," yang ditandai dengan penonjolan besar dari vena di bawah kulit seluruh tungkai, terutama tungkai bawah.

Kapan pun orang dengan varises berdiri lebih dari beberapa menit, tekanan vena dan kapiler akan menjadi sangat tinggi, dan kebocoran cairan dari kapiler menyebabkan edema yang terus-menerus di tungkai. Selanjutnya, edema mencegah difusi zat nutrisi yang adekuat dari kapiler ke otot dan sel-sel kulit, sehingga otot menjadi terasa nyeri dan lemah serta kulit sering kali mengalami gangren dan ulkus. Pengobatan terbaik untuk keadaan seperti ini adalah menaikkan tungkai sampai sedikitnya setinggi jantung secara berulang-ulang. Bebat yang ketat pada tungkai juga dapat membantu dalam mencegah edema dan gejala sisanya.

**Perkiraan Tekanan Vena secara Klinis** Tekanan vena sering kali dapat diperkirakan secara mudah dengan melihat derajat distensi dari vena-vena perifer terutama vena-vena leher. Contohnya, pada posisi duduk, vena-vena leher tidak pernah mengalami distensi pada orang normal yang sedang istirahat. Akan tetapi, bila tekanan atrium-kanan meningkat sebanyak +10 mm Hg, vena leher di bagian bawah mulai menonjol dan pada tekanan atrium +15 mm Hg, semua vena di leher rnengalami distensi.

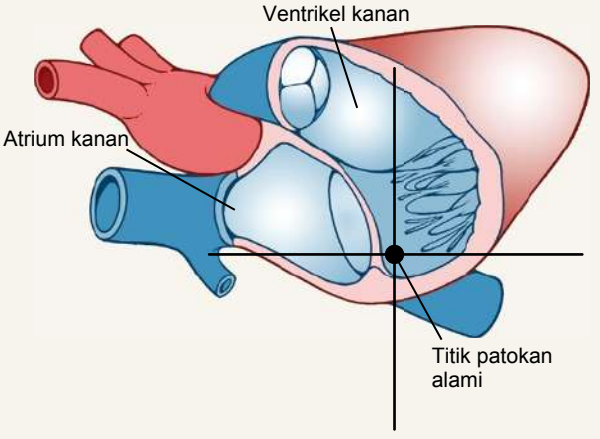
**Pengukuran Langsung Tekanan Vena dan Tekanan Atrium Kanan** Tekanan vena dapat juga diukur secara mudah dengan memasukkan sebuah jarum secara langsung ke dalam vena dan menghubungkannya dengan suatu alat pengukur tekanan. Satu-satunya cara untuk mengukur *tekanan atrium kanan* secara akurat adalah dengan memasukkan kateter melalui vena perifer ke dalam atrium kanan. Tekanan yang diukur melalui *kateter vena sentral* seperti ini hampir selalu dikerjakan secara rutin pada beberapa tipe pasien sakit jantung yang dirawat untuk mendapatkan penilaian konstan mengenai kemampuan pemompaan jantung.

**Tingkat Patokan Tekanan untuk Pengukuran Tekanan Vena dan Tekanan Sirkulasi Lainnya**

Sampai di sini, kita sering kali menyatakan bahwa tekanan atrium kanan adalah 0 mm Hg dan tekanan arteri adalah 100 mm Hg, tetapi kita belum menetapkan tingkatan gravitasi di sistem sirkulasi dengan tekanan ini sebagai patokan. Terdapat satu titik di sistem sirkulasi tempat faktor tekanan gravitasi yang disebabkan oleh perubahan posisi tubuh seseorang yang sehat, biasanya tidak akan memengaruhi pengukuran tekanan lebih dari 1 sampai 2 mm Hg. Titik ini berada setinggi atau dekat dengan katup trikuspid, seperti diperlihatkan oleh perpotongan garis sumbu pada Gambar 15-12. Oleh karena itu, semua pengukuran tekanan sirkulasi yang telah dibicarakan dalam teks ini merujuk ke tingkatan tersebut, yang disebut tingkat patokan untuk *pengukuran tekanan.*

Kurangnya pengaruh gravitasi di katup trikuspid dikarenakan jantung secara otomatis mencegah peruhahan gravitasi yang bermakna pada tekanan di tempat ini dengan cara sebagai berikut

Jika tekanan di katup trikuspid sedikit meningkat di atas normal, ventrikel kanan mengisi darah lebih banyak dari biasanya, sehingga jantung memompa darah lebih cepat dan karena itu akan menurunkan tekanan di katup trikuspid kembali ke kisaran nilai normal. Sebaliknya, jika tekanan menurun, ventrikel kanan gagal terisi secara adekuat, daya pompanya menurun, dan darah terbendung di sistem vena sampai tekanan di tingkatan katup trikuspid meningkat lagi-




**Gambar15-12** Titik patokan untuk pengukuran tekanan sirkulasi (terletak dekat dengan katup trikuspid).

ke nilai normal. Dengan kata lain, *jantung bertindak sebagai pengatur tekanan secara umpan balik* di katup trikuspid.

Bila seseorang dalam posisi berbaring, letak katup trikuspid hampir persis 60 persen dari ketebalan dada di bagian depan punggung. Tempat ini adalah *tingkat patokan tekanan nol* untuk seseorang yang berbaring terlentang.

## Fungsi Penampungan Darah dari Vena

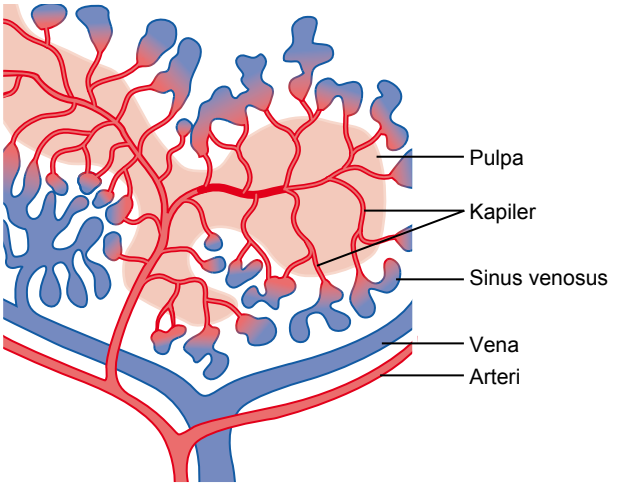
Seperti yang telah ditekankan di Bab 14, lebih dari 60 persen seluruh darah di sistem sirkulasi biasanya berada dalam vena. Oleh karena alasan tersebut dan karena vena begitu lentur, sistem vena dikatakan berfungsi sebagai tempat *penampungan darah* bagi sirkulasi.

Ketika tubuh kehilangan darah dan tekanan arteri mulai menurun, sinyal saraf dilepaskan dari sinus karotikus dan area peka-tekanan lainnya dalam sirkulasi, seperti yang dibahas di Bab 18. Hal ini selanjutnya menyebabkan pelepasan sinyal saraf dari otak dan medula spinalis terutama melalui saraf simpatis menuju ke vena, sehingga vena mengalami konstriksi. Keadaan tersebut akan mengimbangi kurangnya darah dalam sistem sirkulasi. Bahkan setelah terjadi kehilangan darah sebanyak 20 persen dari volume total sekalipun, sistem sirkulasi sering kali dapat berfungsi mendekati normal karena fungsi penampungan vena yang dapat berubah-ubah.

**Penampung Darah yang Spesifik.** Beberapa bagian dari sistem sirkulasi begitu ekstensif dan/atau begitu lentur sehingga bagian-bagian ini disebut "penampung darah yang spesifik': Organ-organ ini meliputi (1) *limpa*, yang kadang-kadang dapat mengurangi ukurannya untuk melepaskan sebanyak 100 ml darah ke daerah lain dari sirkulasi, (2) *hati,* sinus hati dapat membebaskan beberapa ratus mililiter darah ke bagian lain dari sirkulasi, (3) *vena-vena besar di abdomen*, dapat melepaskan darah sebanyak 300 ml; dan (4) *pleksus venosus di bawah kulit,* yang dapat juga mengeluarkan beberapa ratus mililiter. *Jantung* dan *paru*, meskipun bukan bagian dari sistem penampung vena sistemik, harus juga dianggap sebagai penampung darah. Jantung, contohnya, akan mengecil selama rangsangan simpatis dan dengan cara ini dapat menambah kira-kira 50 sampai 100 ml darah; dan paru dapat menyumbang 100 sampai 200 ml darah tambahan bila tekanan pulmonal turun sampai ke nilai yang rendah.

**Limpa sebagai Penampung untuk Menyimpan Sel Darah Merah.** Gambar 15-13 memperlihatkan bahwa limpa memiliki dua daerah terpisah untuk menyimpan darah: *sinus venosus dan pulpa*. Sinus dapat membeng-kak sama halnya dengan semua bagian lain dari sistem vena dan dapat menyimpan darah lengkap.

Pada pulpa limpa, kapiler begitu permeabel sehingga darah lengkap, yang meliputi sel darah merah, perlahan-lahan mengalir keluar melalui dinding kapiler masuk ke dalam jaringan trabekula yang membentuk *pulpa merah.* Sel darah merah terperangkap di trabekula, sedangkan plasma tetap mengalir ke dalam sinus venosus dan kemudian masuk ke dalam sirkulasi sis-




**Gambar 15-13** Struktur fungsional limpa. (Sumbangan Dr. Don W Fawcett, Montana.)

-temik. Akibatnya, pulpa merah dari limpa menjadi *penampung khusus yang mengandung sejumlah besar sel darah merah terkonsentrasi.* Sel darah merah tersebut dapat didesak ke-luar ke dalam sirkulasi sistemik bila sistem saraf simpatis terangsang dan menyebabkan limpa beserta pembuluhnya berkontraksi. Sebanyak 50 ml dari sel darah merah terkonsentrasi dapat dilepaskan ke dalam sirkulasi, yang akan meningkatkan nilai hematokrit sebesar 1 sampai 2 persen.

Di area lain pulpa limpa adalah pulau-pulau sel-sel darah putih, yang secara keseluruhan disebut pulpa putih. Di sini sel-sel limfoid dibentuk serupa dengan yang dibentuk di kelenjar limfe. Sel-sel tersebut adalah bagian dari sistem imun tubuh, yang akan dijelaskan di Bab 34.

### Fungsi Limpa sebagai Pembersih Darah—Penghancuran Sel-Sel yang Tua

Sebelum masuk ke dalam sinus, sel darah yang melewati pulpa limpa akan diperas seluruhnya. Oleh karena itu, sel-sel darah merah yang rapuh diperkirakan tidak akan tahan terhadap trauma tersebut. Oleh karena alasan inilah, ban-yak sel darah merah yang rusak di dalam tubuh akan diakhiri hidupnya di dalam limpa. Setelah sel tersebut pecah, hemoglobin dan stroma sel yang terlepas akan di cerna oleh sel-sel retikuloendotelial limpa, dan hasil proses pencernaan tersebut terutama akan digunakan kembali oleh tubuh sebagai zat nutrisi, yang sering kali ditujukan untuk membuat sel darah yang baru.

### Sel-Set Retikutoendotelial Limpa

Pulpa limpa mengandung banyak sel retikuloendotelial fagositik yang besar, dan sinus venosusnya dilapisi oleh sel-sel serupa. Sel-sel ini berfungsi sebagai bagian dari sistem pembersih untuk darah, bekerjasama dengan sistem serupa sel-sel retikuloendotelial di dalam sinus venosus hati. Bila darah diserang oleh bahan infeksius, sel-sel retikuloendotelial limpa dengan cepat akan menghancurkan debris, bakteri, parasit, dan lain-lain. Juga, pada banyak proses infeksi kronis, limpa membesar dengan cara sama seperti pada kelenjar limfe yang membesar, dan kemudian melakukan fungsi pembersihannya bahkan lebih giat lagi.

## Daftar Pustaka


Badeer HS: Hemodynamics for medical students, AmJ Physiol (Adv Physiol Educ) 25:44, 2001.

Guyton AC: Arterial pressure and hypertension, Philadelphia, 1980, WB Saunders.

Guyton AC, Jones CE: Central venous pressure: physiological significance and clinical implications, Am HeartJ 86:431, 1973.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory physiology: cardiac output and its regulation, Philadelphia, 1973, WB Saunders.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function, AmJ Physiol (Adv Physiol Educ) 22:5174, 1999.

Hicks JW, Badeer HS: Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" system AmJ Physiol 262:R725—R732, 1992.

Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, et al: Measuring blood pressure accurately: New and persistent challenges, JAMA 289:1027, 2003.

Kass DA: Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology, *Hypertension* 46:185, 2005.

Kurtz 1W, Griffin KA, Bidani AK, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for pro-fessionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research, Hypertension 45:299, 2005.

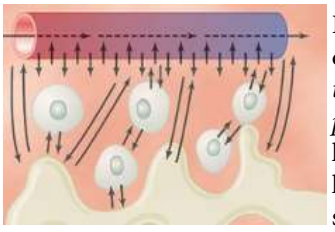
O'Rourke MF, Nichols WW:Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension, Hypertension 45:652, 2005.

Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P: Structural and genetic bases of arteria stiffness, Hypertension 45:1050, 2005.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research, Hypertension 45:142, 2005.

Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR: Nitric oxide and the regulation large artery stiffness: from physiology to pharmacology, Hypertension 44:112, 2004.

# Mikrosirkulasi dan Sistem Limfatik: Pertukaran Cairan Kapiler, Cairan Interstisial, dan Aliran Limfe



Fungsi terpenting sirkulasi terjadi di dalam mikrosirkulasi: Berupa *transpor zat nutrisi ke jaringan dan pembuangan ekskreta sel.* Arteriol kecil mengendalikan aliran darah ke setiap jaringan, dan kondisi setempat di jaringan tersebut selan-jutnya mengendalikan diameter arteriol. Jadi, setiap jaringan, pada sebagian besar keadaan, akan mengendalikan aliran darahnya sendiri sesuai dengan kebutuhannya masing-masing. Hal tersebut akan dibahas di Bab 17.

Dinding kapiler sangatlah tipis, tersusun dari satu lapis sel endotel yang sangat permeabel. Oleh karena itu, air, zat nutrisi, dan ekskreta sel semuanya dapat bertukar tempat dengan mudah dan cepat antara jaringan dan darah yang bersirkulasi.

Sirkulasi perifer di seluruh tubuh memiliki kapiler sebanyak kira-kira 10 miliar dengan total luas permukaan kira-kira 500 sampai 700 $m^2$ (kurang lebih seperdelapan luas lapangan sepak bola). Bahkan, jarang dijumpai sebuah sel fungsional tubuh yang letaknya lebih dari 20 sampai 30 mikrometer, dari sebuah kapiler.

## Struktur Mikrosirkulasi dan Sistem Kapiler

Mikrosirkulasi setiap organ disusun secara khusus untuk memenuhi kebutuhan organ tersebut. Pada umumnya, setiap arteri pemberi makanan yang memasuki organ akan bercabang sebanyak enam sampai delapan kali sebelum arteri tersebut menjadi cukup kecil untuk disebut *arteriol*, umumnya berdiameter interna hanya 10 sampai 15 mikrometer,. Selanjutnya arteriol itu sendiri akan bercabang dua sampai lima kali, mencapai diameter kira-kira 5 sampai 9 mikrometer, pada ujungnya tempat arteriol tersebut memasok darah ke kapiler.

Arteriol sangat berotot, dan diameternya dapat berubah beberapa kali lipat. Metarteriol (arteriol terminal) tidak mempunyai lapisan otot kontinu, namun mempunyai serabut otot polos yang mengelilingi pembuluh pada titik-titik intermiten, seperti dilukiskan pada Gambar 16-1 oleh titik-titik hitam pada sisi metarteriol.

Di titik tempat asal tiap kapiler sejati pada sebuah metarteriol, terdapat serat otot polos yang biasanya mengelilingi kapiler. Serabut ini disebut *sfingter prekapder.* Sfingter ini dapat membuka dan menutup jalan masuk ke kapiler.

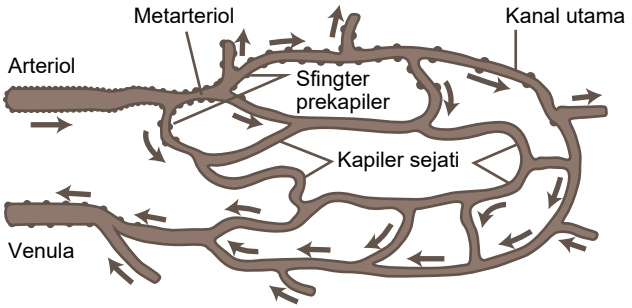
Venula lebih besar daripada arteriol dan mempunyai lapisan otot lebih lemah. Namun, tekanan di dalam venula jauh lebih kecil dibandingkan tekanan di dalam arteriol, sehingga venula tetap masih dapat berkontraksi meskipun ototnya lemah.

Susunan khusus jalinan kapiler ini tidak dijumpai di semua bagian tubuh; meskipun begitu, ada beberapa susunan serupa yang bekerja dengan tujuan sama. Yang paling penting, metarteriol dan sfingter prekapiler berhubungan dekat dengan jaringan yang dilayaninya. Oleh karena itu, kondisi jaringan setempat yaitu konsentrasi zat nutrisi, produk akhir metabolisme, ion-ion hidrogen, dan sebagainya dapat berpengaruh langsung terhadap pembuluh tersebut dalam hal pengendalian aliran darah setempat di setiap area jaringan yang kecil.

**Struktur Dinding Kapiler.** Gambar 16-2 melukiskan struktur ultramikroskopik sel endotel khas di dinding kapiler seperti dijumpai di sebagian besar organ tubuh, khususnya di otot dan jaringan ikat. Perhatikan bahwa dinding tersebut tersusun dari satu lapisan uniselular sel-sel endotel dan dikelilingi oleh suatu membran basal yang tipis di sisi luar kapiler. Total ketebalan dinding kapiler hanya sekitar 0,5 mikrometer. Diameter interna kapiler besarnya 4 sampai 9 mikrometer, ukuran nyaris cukup besar untuk melewatkan sel darah merah dan sel darah lainnya.

**"Pori-Pori" pada Membran Kapiler.** Gambar 16-2 memperlihatkan dua jalur kecil yang menghubungkan bagian dalam kapiler dengan bagian luar. Salah satu dari jalur ini adalah *celah antarsel*, yang merupakan celah tipis dan berbelok, terletak di antara sel-sel endotel yang saling bersebelahan. Setiap celah ini diselangi secara periodik oleh bubungan (ridge) perlekatan protein yang pendek, yang menyangga sel-sel endotel bersamaan, tetapi di antara bubungan ini, cairan dapat lewat dengan bebas melalui celah. Normalnya, celah memiliki jarak yang seragam dengan lebar kira-kira 6 sampai 7 nanometer (60 sampai 70 angstrom), sedikit lebih kecil daripada diameter sebuah molekul protein albumin.

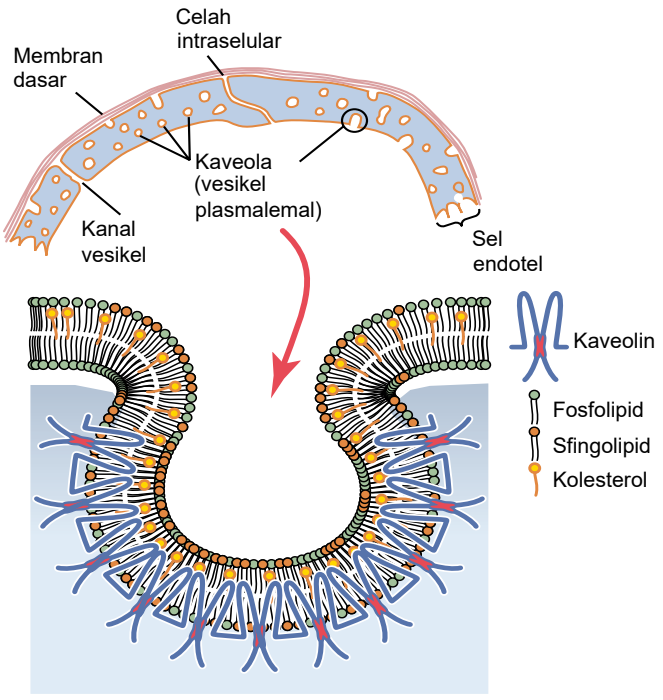
Oleh karena celah-celah antarsel ini hanya terletak pada tepi sel endotel, maka luas permukaannya biasanya tidak lebih dari 1 /1.000 total luas permukaan total dinding kapiler. Meskipun demikian, kecepatan pergerakan termal molekul seluruhnya ber




**Gambar 16-1** Struktur jalinan kapiler mesenterika (Digambar ulang dari Zweifach BW: *Factors Regulating Blood Pressure*. New York: Josiah Macy, Jr., Foundation, 1950.)

difusi dengan mudah antara bagian dalam dan bagian luar kapiler melalui "celah pori" ini, celah antarsel.

Di sel endotel, juga terdapat banyak vesikel plasma lemal kecil, disebut juga *kaveola* (*caveolae—goa kecil*). Vesikel ini dibentuk dari oligomer protein bernama kaveolin yang dikaitkan dengan molekul *kolesterol* dan *sfingolipid*. Meskipun fungsi tepatnya belum jelas, diduga kaveola berperan pada *endositosis* (proses di mana sel menelan materi dari luar sel) dan transitosis makro-molekul menembus sel endotel. Kaveola pada permukaan sel nampaknya menyerap sejumlah kecil paket plasma atau cairan ekstrasel yang mengandung protein plasma.




**Gambar 16-2** Struktur dinding kapiler. Perhatikan terutama *celah antarsel* pada pertautan antar sel-sel endotel yang saling berdekatan; kebanyakan zat larut-air diyakini berdifusi melalui kapiler membran di sepanjang celah tersebut. Invaginasi kecil pada membran, disebut *kaveola*, diyakini berperan dalam transport makromolekul melewati membran sel. Kaveola mengandung kaveolin, protein yang berinteraksi dengan kolesterol dan berpolimerase membentuk kaveola.

Vesikel tersebut dapat bergerak secara lambat melalui sel endotel. Beberapa vesikel ini dapat bergabung membentuk *kanal vesikel* yang menembus sel endotel, diperlihatkan pada Gambar 16-2.

**Tipe Khusus "Pori-Pori" yang Terdapat di Kapiler Organ Tertentu.** "Pori-pori" kapiler di beberapa organ mempunyai karakteristik tertentu sesuai dengan kebutuh-an organ tersebut. Beberapa karakteristik ini adalah:

1. Di dalam *otak*, pertautan antara sel-sel endotel kapiler terutama merupakan pertautan yang "rapat" sehingga hanya molekul yang sangat kecil seperti air, oksigen, dan karbon dioksida yang dapat lewat masuk atau keluar dari jaringan otak.
2. Di dalam *hati*, terjadi kebalikannya. Celah antar sel-sel endotel kapiler begitu lebar terbuka, sehingga hampir semua zat terlarut dalam plasma, termasuk protein plasma, dapat lewat dari darah masuk ke dalam jaringan hati.
3. Karakteristik pori-pori *membran kapiler gastroint-estinal* ada di pertengahan antara karakteristik pori-pori otot dan pori-pori hati.
4. Di dalam *kapiler glomerulus ginjal*, ada beberapa jendela kecil berbentuk oval yang disebut fenestrae yang langsung menembus melalui bagian tengah sel endotel, sehingga sejumlah besar zat molekul dan ion yang sangat kecil (namun bukan molekul protein plasma berukuran besar) dapat melewati glomerulus tanpa harus melewati celah antar-sel endotel.

## Aliran Darah dalam Kapiler—Vasomotion

Darah umumnya tidak mengalir secara terus-menerus melalui kapiler. Malahan, pengalirannya secara intermiten, yaitu mengalir dan berhenti setiap beberapa detik atau beberapa menit. Penyebab timbulnya aliran intermiten ini adalah suatu fenomena yang disebut vasomotion, yang berarti kontraksi intermiten metarteriol dan sfingter prakapiler (dan bahkan kadang-kadang pada arteriol berukuran sangat kecil).

**Pengaturan *Vasomotion*.** Faktor terpenting yang ditemukan dapat memengaruhi derajat pembukaan dan penutupan metarteriol dan fisngter prakapiler adalah konsentrasi *oksigen* dalam jaringan. Bila kecepatan pemakaian oksigen oleh jaringan cukup besar sehingga konsentrasi oksigen jaringan turun di bawah normal, aliran darah kapiler intermiten akan lebih sering terjadi dan periode setiap aliran menjadi lebih lama, dengan demikian memungkinkan darah kapiler untuk membawa lebih hanyak lagi oksigen (dan zat makanan lainnya) ke jaringan. Pengaruh oksigen ini, bersama dengan berbagai faktor lain yang mengatur aliran darah jaringan setempat, akan dibahas di Bab 17.

### Fungsi Rata-Rata Sistem Kapiler

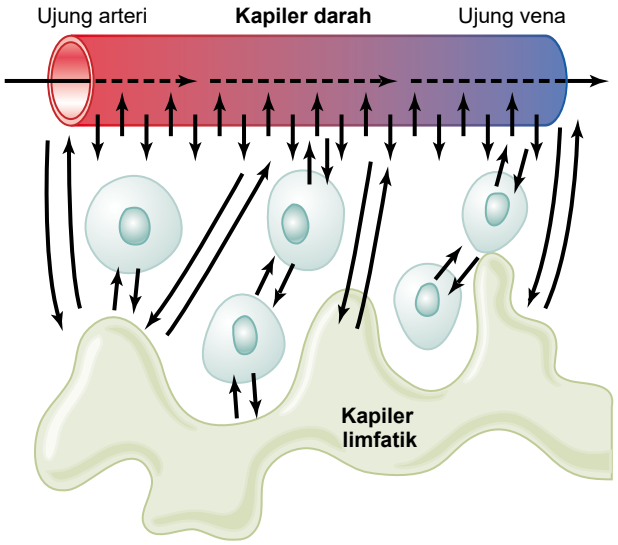
Meskipun aliran darah melewati tiap kapiler berlangsung intermiten, terdapat begitu banyak kapiler dalam jaringan sehingga fungsi keseluruhannya dapat dirata-ratakan. Yakni, terdapat *kecepatan rata-rata aliran darah* melalui setiap rangkaian kapiler jaringan, *tekanan kapiler rata-rata* dalam kapiler, dan *kecepatan rata-rata pemindahan zat* antara darah kapiler dan cairan interstisial di sekelilingnya. Dalam bab ini selanjutnya, kita akan membicarakan nilai rata-rata tersebut, walaupun harus kita ingat bahwa pada kenyataannya fungsi rata-rata ini merupakan fungsi bermiliar-miliar kapiler, dan masing-masing bekerja secara intermiten sebagai responsnya terhadap kondisi setempat dalam jaringan.

## Pertukaran Air, Zat Nutrisi, serta Zat-Zat Lainnya antara Darah dan Cairan Interstisial

### Difusi melalui Membran Kapiler

Sejauh ini, cara terpenting untuk memindahkan zat-zat antara plasma dan cairan interstisial adalah *difusi*. Gambar 16-3 melukiskan proses ini, menunjukkan bahwa sewaktu darah mengalir di sepanjang lumen kapiler, sejumlah besar molekul air dan partikel terlarut berdifusi bolak-balik melalui dinding kapiler, sehingga terjadi percampuran terus-menerus antara cairan interstisial dan plasma. *Difusi disebabkan oleh pergerakan termal molekul air dan zat terlarut dalam cairan*, yaitu berbagai molekul dan ion mula-mula bergerak dalam satu arah dan kemudian ke arah lainnya, bertumbukan secara acak di setiap arah.

**Zat Larut-Lemak Dapat Berdifusi secara Langsung melalui Membran Sel Endotel Kapiler.** Bila suatu zat dapat larut dalam lemak, zat itu dapat berdifusi secara langsung melalui membran sel kapiler tanpa harus melewati pori-pori. Zat tersebut meliputi *oksigen* dan *karbon dioksida*. Oleh karena zat-zat ini dapat menembus semua area membran kapiler, kecepatan transpornya melalui membran kapiler beberapa kali lebih besar daripada kecepatan transpor zat yang tidak larut dalam lemak, misalnya ion natrium dan glukosa yang hanya dapat lewat melalui pori-pori.




**Gambar 16-3** Difusi molekul cairan dan zat terlarut antara kapiler dan ruang cairan interstisial.

**Zat Larut-Lemak Dapat Berdifusi secara Langsung melalui Membran Sel Endotel Kapiler.** Banyak zat yang dibutuhkan oleh jaringan, dapat larut dalam air namun tidak dapat menembus membran lipid sel endotel; zat-zat ini antara lain *molekul air* itu sendiri, *ion natrium*, *ion klorida*, dan *glukosa*. Meskipun tidak lebih dari 1/1.000 luas permukaan kapiler ditempati oleh celah antarsel di antara sel endotel, kecepatan pergerakan termal molekul dalam celah begitu besarnya sehingga dengan daerah kecil ini saja sudah cukup untuk memungkinkan sejumlah besar difusi air dan zat larut-air melalui celah-pori ini. Untuk memberikan gambaran mengenai kecepatan difusi zat-zat tersebut, *kecepatan difusi molekul air melewati membran kapiler kira-kira 80 kali lebih cepat daripada kecepatan aliran linear plasma itu sendiri di sepanjang kapiler*. Jadi, air yang terdapat dalam plasma ditukar dengan air yang terdapat dalam cairan interstisial sebanyak 80 kali sebelum plasma dapat mengalir melalui kapiler sepenuhnya.

**Pengaruh Ukuran Molekul pada Perjalanan Melewati Pori-Pori.** Lebar celah-pori antarsel kapiler, sebesar 6 sampai 7 nanometer, kira-kira 20 kali diameter molekul air yang merupakan molekul terkecil, yang pada keadaan normal melewati pori-pori kapiler. Sebaliknya, diameter molekul protein plasma sedikit lebih besar daripada lebar pori-pori. Zat-zat lainnya, seperti ion natrium, ion klorida, glukosa dan urea, mempunyai ukuran diameter sedang. Oleh karena itu, permeabilitas pori-pori kapiler untuk bermacam-macam zat bervariasi sesuai dengan diameter molekulnya.

Tabel 16-1 menggambarkan permeabilitas relatif pori-pori kapiler di otot rangka terhadap zat-zat yang umumnya dijumpai, contohnya, permeabilitas untuk molekul glukosa besarnya 0,6 kali daripada permeabilitas untuk molekul air, sedangkan permeabilitas untuk molekul albumin amat sangat kecil, yaitu hanya 1/1.000 permeabilitas molekul air.

Ada satu hal yang harus diperhatikan, yakni bahwa kapiler pada berbagai jaringan mempunyai perbedaan permeabilitas yang sangat besar. Contohnya, membran sinusoid kapiler hati begitu permeabel sehingga protein plasma mengalir secara bebas melalui dinding sinusoid ini hampir semudah air dan zat lain. Juga, permeabilitas membran glomerulus ginjal untuk air dan elektrolit kira-kira 500 kali permeabilitas kapiler otot, tetapi tidak berlaku untuk protein plasma; permeabilitas glomerulus sangat kecil untuk protein plasma seperti pada jaringan dan organ lain.

**Tabel 16-1** Permeabilitas Relatif Pori-Pori Kapiler Otot Rangka terhadap Berbagai Ukuran Molekul

| Zat | Berat Molekuk | Permeablitas |
|---|---|---|
| Air | 18 | 1.00 |
| NaCl | 58.5 | 0.96 |
| Urea | 60 | 0.8 |
| Glukosa | 180 | 0.6 |
| Sukrosa | 342 | 0.4 |
| Inulin | 5,000 | 0.2 |
| Mioglobin | 17,600 | 0.03 |
| Hemoglobin | 68,000 | 0.01 |
| Albumin | 69,000 | 0.001 |

Data dari Pappenheimer JR:"Passage of molecules through capillary *Physiol Rev.* 33:387, 1953.

Ketika kita mempelajari berbagai organ tersebut yang akan dijelaskan nanti dalam bab ini, akan jelaslah mengapa beberapa jaringan contohnya hati membutuhkan derajat permeabilitas kapiler lebih besar dibandingkan jaringan lain, yang bertujuan untuk memindahkan sejumlah besar zat nutrisi antara darah dan sel parenkim hati, serta ginjal agar dapat terjadi filtrasi sejumlah besar cairan untuk pembentukan urine.

**Pengaruh Perbedaan Konsentrasi terhadap Kecepatan Neto Difusi melalui Membran Kapiler.** Kecepatan "neto" difusi suatu zat melalui setiap membran sebanding dengan *perbedaan konsentrasi zat* antara kedua sisi membran. Jadi, makin besar perbedaan konsentrasi suatu zat antara kedua sisi membran kapiler, makin besar pergerakan neto zat tersebut menembus membran dalam satu arah. Misalnya, konsentrasi oksigen dalam darah kapiler normalnya lebih besar daripada konsentrasinya di cairan interstisial. Untuk itu, sejumlah besar oksigen normalnya bergerak dari darah menuju ke jaringan. Sebaliknya, konsentrasi karbon dioksida di dalam jaringan lebih besar daripada di dalam darah, menyebabkan karbon dioksida berlebih bergerak ke dalam darah untuk dibawa pergi dari jaringan.

Kecepatan difusi sebagian besar zat yang penting untuk nutrisi sewaktu melewati membran kapiler begitu besar sehingga hanya dengan perbedaan konsentrasi kecil saja sudah dapat menyebabkan pengangkutan zat lebih dari cukup antara plasma dan cairan interstisial. Contohnya, konsentrasi oksigen dalam cairan interstisial tepat di sisi luar kapiler hanya beberapa persen lebih rendah dari konsentrasi dalam plasma darah, namun perbedaan konsentrasi kecil ini dapat menyebabkan oksigen bergerak dalam jumlah cukup dari darah ke dalam ruang interstisial untuk menyediakan semua kebutuhan oksigen untuk metabolisme jaringan, sering kali sebanyak beberapa liter oksigen per menit selama tubuh berada dalam keadaan sangat aktif.

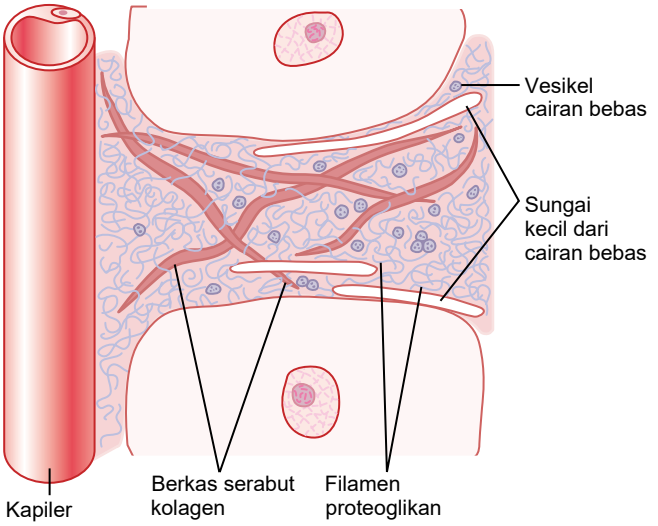
## Interstisium dan Cairan Interstisial

Kurang lebih seperenam dari total volume tubuh terdiri atas ruang-ruang antar sel, yang secara keseluruhan disebut *interstisium.* Cairan yang terdapat di dalam ruang ini disebut *cairan interstisial.*

Struktur interstisium diperlihatkan pada Gambar 16-4. Struktur ini terdiri atas dua tipe utama struktur padat: (1) *berkas serat kolagen* dan (2) *filamen proteoglikan*. Berkas serat kolagen terbentang panjang di dalam interstisium. Berkas ini sangat kuat dan karena itu paling banyak memberi daya tegang pada jaringan. Namun, filamen proteoglikan merupakan molekul sangat tipis yang terjalin atau tertekuk dan sekitar 98 persen terdiri atas *asam hialuronat* dan 2 persen protein. Molekul tersebut begitu tipis sehingga tidak dapat dilihat dengan mikroskop cahaya dan sukar untuk diperlihatkan bahkan dengan mikroskop elektron. Meskipun begitu, molekul-molekul ini membentuk alas filamen retikular yang sangat halus, disebut sebagai "tumpukan sikat" (*"brush pile"*).

**"Gel" dalam Interstisium.** Cairan dalam interstisium dihasilkan dari filtrasi dan difusi kapiler. Cairan ini mengandung bahan-bahan yang hampir sama dengan plasma kecuali bahwa konsentrasi proteinnya jauh lebih rendah karena protein tidak dapat keluar dengan mudah melalui pori-pori kapiler. Cairan interstisial terperangkap terutama dalam ruang kecil yang terdapat di antara filamen-filamen proteoglikan. Gabungan antara filamen proteoglikan dan cairan yang terperangkap di dalamnya mempunyai karakteristik seperti *gel* (agar-agar) dan karena itu, disebut *gel jaringan*.

Oleh karena jumlah filamen proteoglikan sangat banyak, maka *cairan sulit untuk mengalir* dengan mudah melalui gel jaringan. Sebagai gantinya, cairan itu *terutama berdifusi melalui* gel jaringa-




**Gambar 16-4** Struktur interstisium. Filamen proteoglikan terdapat di setiap ruang antar berkas-berkas serabut kolagen. Kadang-kadang terdapat juga vesikel cairan bebas dan sejumlah kecil cairan yang bebas dalam bentuk sungai kecil.

an; yakni, molekul per molekul cairan bergerak dari satu tempat ke tempat yang lain melalui pergerakan termal kinetik dan bukan bergerak bersamaan dalam jumlah besar.

Difusi yang melewati gel kira-kira secepat 95 sampai 99 persen difusi yang melalui cairan bebas. Oleh karena jarak antara kapiler dan sel jaringan cukup pendek, difusi ini memungkinkan transport yang cepat melalui interstisium tidak hanya bagi molekul air, tetapi juga bagi elektrolit, zat nutrisi dengan berat molekul kecil, ekskreta sel, oksigen, karbon dioksida, dan sebagainya.

**Cairan "Bebas" dalam Interstisium.** Walaupun hampir seluruh cairan dalam interstisium normalnya terperangkap dalam gel jaringan, adakalanya juga terdapat *sungai kecil cairan "bebas"* dan *vesikel kecil cairan bebas*, berarti terdapat cairan yang bebas dari molekul proteoglikan dan oleh karena itu dapat mengalir dengan bebas. Bila suatu zat warna disuntikkan ke dalam darah sirkulasi, sering kali zat warna tersebut dapat terlihat mengalir melalui interstisium di dalam sungai kecil, biasanya mengalir di sepanjang permukaan serabut kolagen atau permukaan sel.

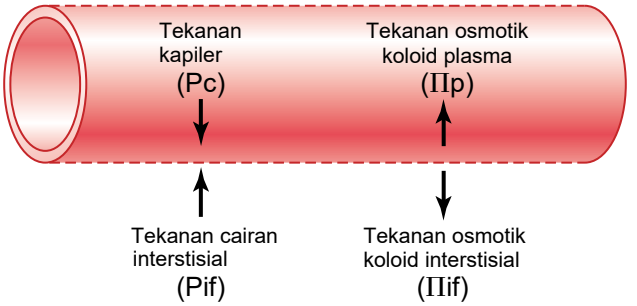
Jumlah cairan "bebas" yang terdapat di jaringan *normal* hanya sedikit, biasanya kurang dari 1 persen. Sebaliknya, bila jaringan mengalami *edema*, *kantung-kantung dan sungai kecil cairan bebas ini mengembang dengan hebat* sampai separuh atau lebih cairan edema menjadi cairan yang mengalir bebas dan tidak terperangkap di filamen proteoglikan.

## Filtrasi Cairan Melewati Kapiler Ditentukan oleh Tekanan Hidrostatik dan Osmotik Koloid, serta Koefisien Filtrasi Kapiler

Tekanan hidrostatik dalam kapiler cenderung untuk mendorong cairan dan zat-zat terlarutnya melewati pori-pori kapiler ke dalam ruang interstisial. Sebaliknya, tekanan osmotik yang ditimbulkan oleh protein plasma (yang disebut *tekanan osmotik koloid*) cenderung untuk menimbulkan pergerakan cairan secara osmosis dari ruang interstisial ke dalam darah. Tekanan osmotik yang ditimbulkan oleh protein plasma ini pada keadaan normal mencegah hilangnya volume cairan yang cukup bermakna dari darah ke dalam ruang interstisial.

Juga penting adalah *sistem limfatik*, yang akan mengembalikan sejumlah kecil dari kelebihan protein dan air yang bocor dari darah ke dalam ruang interstisial agar dapat balik ke sirkulasi. Dalam bab ini selanjutnya, kita akan membahas mekanisme yang mengendalikan filtrasi kapiler dan fungsi aliran limfe dalam mengatur volume plasma dan cairan interstisial secara bersama.

**Daya Osmotik Koloid dan Hidrostatik Menentukan Pergerakan Cairan melalui Membran Kapiler.** Gambar 16-5 menggambarkan empat daya utama yang menentukan apakah cairan akan bergerak keluar dari darah masuk ke dalam cairan interstisial atau ke arah berlawanan. Daya ini disebut "daya Starling" untuk menghormati ahli faal yang pertama kali memperlihatkan pentingnya keempat daya berikut.




**Gambar 16-5** Daya tekanan hidrostatik dan tekanan osmotik koloid bekerja pada membran kapiler, cenderung mendorong cairan keluar atau ke dalam melewati pori-pori membran.

1. *Tekanan kapiler* (Pc), cenderung mendorong cairan ke luar melalui membran kapiler.
2. *Tekanan cairan interstisial* (Pif), cenderung mendorong cairan ke dalam melalui membran kapiler bila nilai Pif positif tetapi keluar bila nilai Pif negatif.
3. *Tekanan osmotik koloid plasma* kapiler (Πp), cenderung menimbulkan osmosis cairan ke dalam melalui membran kapiler.
4. *Tekanan osmotik koloid cairan interstisial* (Πif), cenderung menimbulkan osmosis cairan ke luar melalui membran kapiler.

Jika jumlah keempat daya ini, yaitu tekanan filtrasi neto (*net filtration pressure/NFP*), bernilai positif, terjadi filtrasi cairan neto melalui kapiler. Jika jumlah daya Starling bernilai negatif, akan terjadi absorpsi cairan dari ruang interstisial ke dalam kapiler. Tekanan filtrasi neto (NFP) dapat dihitung sebagai berikut.

$$NFP = Pc - Pif - \Pi p + \Pi if$$

Seperti yang akan dijelaskan nanti, nilai NFP sedikit positif pada keadaan normal, sehingga menyebabkan terjadinya filtrasi cairan neto melalui kapiler ke dalam ruang interstisial di kebanyakan organ. Kecepatan filtrasi cairan di suatu jaringan juga ditentukan oleh jumlah dan ukuran pori-pori di setiap kapiler dan jumlah kapiler tempat darah mengalir. Faktor-faktor tersebut bersama-sama dinyatakan sebagai *koefisien filtrasi kapiler* ($K_f$). Oleh karena itu, $K_f$ merupakan suatu ukuran kapasitas membran kapiler dalam memfiltrasi air untuk setiap nilai NFP dan biasanya dinyatakan sebagai mililiter per menit per mm Hg nilai tekanan filtrasi neto.

Kecepatan filtrasi cairan kapiler karena itu ditentukan oleh persamaan berikut.

$$Filtrasi = K_f \times NFP$$

Dalam paragraf-paragraf berikut, kita akan membahas secara detail setiap daya yang menentukan kecepatan filtrasi cairan kapiler.

### Tekanan Hidrostatik Kapiter

Berbagai metode percobaan dipakai untuk menilai tekanan kapiler: (1) *kanulasi mikropipet kapiler secara langsung*, yang memberi nilai tekanan kapiler rata-rata sebesar 25 mm Hg pada beberapa jaringan seperti otot rangka dan usus, dan (2) *pengu-*

*ukuran fungsional tekanan kapiler secara tidak langsung*, yang memberi nilai tekanan kapiler rata-rata sekitar 17 mm Hg pada jaringan tersebut.

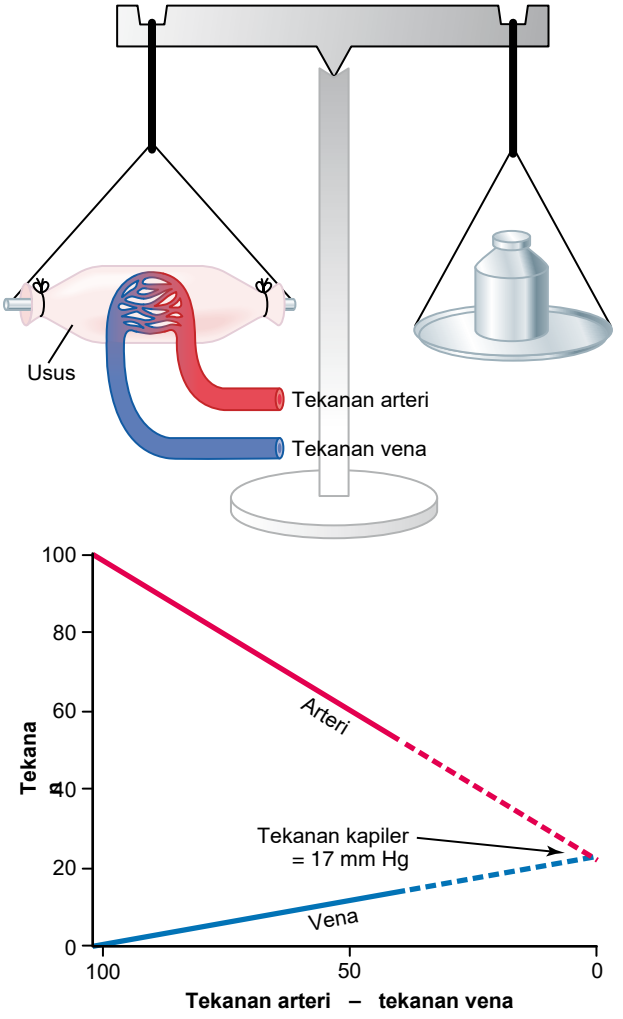
**Metode Mikropipet untuk Mengukur Tekanan Kapiler.** Untuk mengukur tekanan dalam kapiler dengan cara kanulasi, sebuah pipet kaca mikroskopik langsung ditusukkan ke dalam kapiler, dan tekanan diukur dengan sistem mikromanometer yang sesuai. Dengan menggunakan cara ini, tekanan kapiler telah terukur di kapiler paparan jaringan binatang dan di lengkungan kapiler besar eponikium pada pangkal kuku jari manusia. Pengukuran ini memberi nilai tekanan pada ujung arteri kapiler sebesar 30 sampai 40 mm Hg, pada ujung vena sebesar 10 sampai 15 mm Hg, dan kira-kira 25 mm Hg pada bagian tengah kapiler.

Pada beberapa kapiler, seperti *kapiler glomerulus ginjal*, hasil pengukuran menggunakan metode mikropipet jauh lebih tinggi, dengan rata-rata sekitar 60 mm Hg. Sebaliknya, pada *kapiler peritubulus* ginjal, rata-rata tekanan hidrostatik hanya sekitar 13 mm Hg. Dengan demikian, tekanan hidrostatik kapiler pada jaringan berbeda sangat bervariasi, bergantung kepada jaringan tertentu serta kondisi fisiologisnya.

**Metode Isogravimetrik untuk Mengukur Tekanan Kapiler "Fungsional" secara Tidak Langsung.** Gambar 16-6 menjelaskan metode *isogravimetrik* untuk menilai tekanan kapiler secara tidak Iangsung. Gambar ini memperlihatkan sebuah potongan usus yang ditempatkan pada salah satu lengan timbangan gravimetrik (timbangan pengukur berat). Selanjutnya sejumlah darah disuntikkan ke dalam pembuluh darah dinding usus tersebut. Bila tekanan arteri diturunkan, penurunan tekanan kapiler yang dihasilkan akan membuat tekanan osmotik protein plasma menimbulkan absorpsi cairan keluar dari dinding usus dan mengakibatkan berat usus berkurang. Keadaan ini segera menyebabkan perubahan posisi lengan timbangan. Untuk mencegah penurunan berat ini, tekanan vena dinaikkan untuk mengimbangi efek penurunan tekanan arteri. Dengan kata lain, tekanan kapiler di-pertahankan tetap konstan melalui (1) penurunan tekanan arteri dan (2) meningkatkan tekanan vena.

Grafik di bagian bawah gambar memperlihatkan perubahan tekanan arteri dan tekanan vena yang saling meniadakan seluruh perubahan berat. Garis arteri dan garis vena saling bertemu pada nilai 17 mm Hg. Oleh karena itu, tekanan kapiler harus tetap pada tekanan 17 mm Hg selama seluruh manuver tersebut; apabila tidak, baik filtrasi maupun absorpsi cairan akan terjadi melalui dinding kapiler. Jadi, secara tidak langsung, tekanan kapiler "fungsional" yang terukur pada jaringan ini besarnya sekitar 17 mm Hg.

Telah jelas bahwa metode isogravimetrik yang dapat menentukan tekanan kapiler secara tepat dengan mengimbangi semua daya yang cenderung untuk menggerakkan cairan ke dalam atau keluar dari kapiler, menghasilkan nilai lebih rendah dibandingkan tekanan kapiler yang diukur secara langsung menggunakan mikropipet. Hal ini terutama disebabkan karena




**Gambar 16-6** Metode isogravimetrik untuk mengukur tekanan kapiler.

pada sebagian besar jaringan, filtrasi cairan kapiler tidak sepenuhnya diimbangi oleh absorbsi cairan. Pada sebagian besar jaringan, cairan yang difiltrasi melebihi reabsorbsinya diangkut oleh pembuluh limfe. Pada kapiler glomerulus ginjal, sejumlah besar cairan, sekitar 125 ml/ menit difiltrasi secara kontinu.

## Tekanan Hidrostatik Cairan Interstisial

Terdapat beberapa metode untuk mengukur tekanan cairan interstisial, dan setiap metode ini memberi nilai yang sedikit berbeda, bergantung metode yang digunakan dan jaringan yang diukur tekanannya. Pada jaringan longgar subkutan, tekanan cairan interstisial yang diukur menggunakan metode berbeda umumnya beberapa milimeter air raksa sedikit lebih rendah daripada tekanan atmosfer, yaitu, nilai yang disebut *tekanan negatif cairan interstisial*. Pada jaringan lain yang dikelilingi kapsul, seperti ginjal, tekanan interstisial umumnya *positif* (lebih tinggi dari tekanan atmosfer). Metode yang paling lazim digunakan adalah (1) kanulasi langsung pada jaringan dengan mikropipet, (2) pengukuran tekanan melalui implantasi kapsul dan (3) pengukuran tekanan pada sumbu kapas yang disisipkan ke dalam jaringan.

**Pengukuran Tekanan Cairan Interstisial dengan Menggunakan Mikropipet**. Penggunaan jenis mikropipet yang sama untuk mengukur tekanan kapiler dapat juga digunakan di beberapa jaringan untuk mengukur tekanan cairan interstisial. Ujung mikropipet memiliki diameter sekitar 1 mikrometer, tetapi ukuran ini pun sudah 20 kali lebih besar atau lebih daripada ukuran ruangan antara filamen-filamen proteoglikan interstisium. Oleh karena itu, tekanan yang diukur kemungkinan adalah tekanan di dalam kantung cairan bebas.

Tekanan yang pertama-tama terukur dengan menggunakan metode mikropipet, berkisar dari —1 sampai +2 mm Hg tetapi biasanya sedikit positif. Dengan pengalaman dan peralatan yang sudah diperbarui untuk mengukur tekanan tersebut, tekanan terkini memiliki nilai rata-rata sekitar —2 mm Hg, yang memberikan nilai tekanan rata-rata dalam jaringan *longgar*, misalnya kulit, yang sedikit lebih kecil daripada tekanan atmosfer.

**Pengukuran Tekanan Cairan Bebas Interstisial melalui Implantasi Kapsul**. Tekanan cairan bebas interstisial yang diukur dengan cara ini menggunakan kapsul berdiameter 2 cm pada jaringan *longgar* subkutan normal memberi nilai sekitar —6 mm Hg, tetapi dengan kapsul yang lebih kecil, nilainya tidak berbeda jauh dari —2 mm Hg yang diukur menggunakan mikropipet.

## Tekanan Cairan Interstisial dalam Jaringan yang Tertutup Rapat

Beberapa jaringan tubuh dikelilingi oleh perisai yang menutup rapat, misalnya tempurung kepala yang mengelilingi otak, kapsul fibrosa kuat yang mengelilingi ginjal, lapisan fibrosa yang mengelilingi otot, dan sklera di sekeliling mata. Di sebagian besar jaringan ini, tanpa menghiraukan metode yang dipakai untuk mengukur, nilai tekanan cairan intenstisialnya positif. Namun, tekanan cairan intenstisial ini hampir selalu masih lebih kecil daripada tekanan yang terbentuk di sisi luar jaringan oleh perisainya. Sebagai contoh, tekanan cairan serebrospinal di sekeliling otak seekor binatang yang berbaring rata-rata sekitar +10 mm Hg, sedangkan *tekanan cairan interstisial otak* rata-rata sekitar +4 sampai +6 mm Hg. Di dalam ginjal, tekanan kapsul yang mengelilingi ginjal rata-rata +13 mm Hg, sedangkan *tekanan cairan interstisial ginjal* yang dilaporkan rata-rata sekitar +6 mm Hg. Jadi, bila kita ingat bahwa tekanan yang mendesak kulit adalah sama dengan tekanan atmosfer, yang dianggap tekanan nol, kita dapat merumuskan aturan umum yang menyatakan bahwa tekanan cairan interstisial normal biasanya beberapa milimeter air raksa lebih negatif daripada tekanan yang mengelilingi tiap jaringan.

## Apakah Nilai Tekanan Cairan Interstisial yang Sesungguhnya di Jaringan Subkutan Longgar Lebih Rendah daripada Tekanan Atmosfer (Subatmosfer)?

Konsep bahwa tekanan cairan interstisial di beberapa jaringan tubuh bersifat subatmosfer telah lama diamati melalui observasi klinis, hal ini tidak dapat diterangkan oleh konsep terdahulu yang menyatakan bahwa tekanan cairan interstisial selalu positif. Beberapa pengamatan yang berkaitan adalah sebagai berikut.

1. Bila sebuah cangkokan kulit diletakkan pada permukaan cekung di tubuh, misalnya pada lekukan mata sesudah bola mata dikeluarkan, yaitu sebelum kulit melekat pada lekukan yang mendasarinya, cairan cenderung untuk berkumpul di bawah kulit yang dicangkok. Kulit juga berusaha untuk mengerut, cenderung untuk menarik keluar kulit dari cekungan. Meskipun begitu, beberapa daya negatif di bawah kulit akan menyebabkan absorpsi cairan dan biasanya benar-benar akan menarik kulit kembali ke bentuk cekungnya.
2. Untuk menyuntikkan sejumlah besar volume cairan ke dalam jaringan subkutan longgar, misalnya di bawah kelopak mata bawah, dalam ruang ketiak, dan di dalam skrotum, dibutuhkan tekanan positif kurang dari 1 mm Hg. Jumlah cairan yang diperhitungkan 100 kali lebih besar daripada jumlah cairan yang biasanya terdapat dalam ruang interstisial, bila disuntikkan ke dalam area tersebut di atas, akan menimbulkan tekanan positif yang besarnya tidak lebih dari 2 mm Hg. Intisari dari pengamatan ini adalah bahwa jaringan seperti ini tidak mempunyai serat kuat yang dapat mencegah penumpukan cairan. Oleh karena itu, beberapa mekanisme lain, seperti sistem komplains (*compliance* kemudahan untuk diregang) rendah harus tersedia untuk mencegah penumpukan cairan seperti ini.
3. Di sebagian besar rongga alamiah tubuh tempat terdapatnya cairan bebas dalam keseimbangan dinamik dengan cairan interstisial di sekelilingnya, tekanan yang diukur bernilai negatif. Beberapa rongga ini adalah sebagai berikut.
   Rongga intrapleura : –8 mm Hg
   Rongga sinovia sendi : –4 sampai –6 mm Hg
   Rongga epidural : –4 sampai –6 mm Hg
4. Metode implantasi kapsul untuk mengukur tekanan cairan interstisial dapat dipakai untuk merekam perubahan dinamik dari tekanan ini. Perubahan tersebut kira-kira diperhitungkan dapat terjadi (1) bila tekanan arteri meningkat atau menurun, (2) bila cairan disuntikkan ke dalam ruang jaringan sekitarnya, atau (3) bila disuntikkan bahan osmotik koloid berkonsentrasi tinggi ke dalam darah untuk mengabsorpsi cairan dari ruang jaringan. Biasanya perubahan dinamik ini tidak dapat direkam secara akurat kecuali jika tekanan kapsul sangat mendekati tekanan intersitisial yang sesungguhnya.

**Ringkasan—Nilai Rata-Rata untuk Tekanan Negatif Cairan Interstisial dalam Jaringan Longgar Subkutan.** Walaupun berbagai metode yang ditunjukkan di atas memberi hasil yang sedikit berbeda untuk tekanan cairan interstisial, akhir-akhir ini terdapat anggapan umum di antara para ahli faal bahwa tekanan cairan interstisial yang sesungguhnya dalam jaringan *longgar* subkutan sedikit lebih rendah daripada tekanan subatmosfer, rata-rata sekitar –3 mm Hg.

## Pemompaan oleh Sistem Limfatik adalah Dasar Penyebab Tekanan Negatif Cairan Interstisial

Sistem limfatik akan dibahas kemudian dalam bab ini tetapi kita perlu mengerti di sini mengenai peran dasar yang dijalankan oleh sistem ini dalam menentukan tekanan cairan interstisial. Sistem

limfatik adalah sistem "*scavenger*" (pembersih) yang mengeluarkan kelebihan cairan, kelebihan molekul protein, debris, dan bahan lain dari ruang jaringan. Normalnya, ketika cairan memasuki kapiler limfatik terminal, dinding pembuluh limfe secara otomatis akan berkontraksi selama beberapa detik dan memompa cairan ke dalam sirkulasi darah. Keseluruhan proses tersebut menciptakan tekanan negatif sedikit yang telah terukur di ruang interstisial.

## Tekanan Osmotik Koloid Plasma

**Protein dalam Plasma Menyebabkan Tekanan Osmotik Koloid.** Pada Bab 4 yang membahas dasar terbentuknya tekanan osmotik, telah ditekankan bahwa hanya molekul atau ion yang tak dapat melalui pori-pori membran semipermeabel yang akan menimbulkan tekanan osmotik. Oleh karena protein merupakan satu-satunya bahan terlarut dalam plasma dan cairan interstisial yang tidak dapat melalui pori-pori kapiler dengan mudah, protein plasma dan protein cairan interstisial bertanggung jawab atas terbentuknya tekanan osmotik pada kedua sisi membran kapiler. Untuk membedakan tekanan osmotik ini dengan tekanan osmotik yang terjadi pada membran sel, digunakan istilah tekanan *osmotik koloid atau tekanan onkotik*. lstilah tekanan osmotik "koloid" berasal dari fakta bahwa suatu larutan protein menyerupai larutan koloid walaupun pada kenyataannya, larutan protein tersebut benar-benar suatu larutan molekul.

**Nilai Normal untuk Tekanan Osmotik Koloid Plasma.** Nilai rata-rata tekanan osmotik koloid pada plasma manusia normal kira-kira 28 mm Hg; 19 mm dari nilai ini ditimbulkan oleh efek molekuler dan protein yang larut dan 9 mm oleh *efek Donnan* yaitu, tekanan osmotik tambahan yang ditimbulkan oleh natrium, kalium, dan kation lainnya yang ditahan di dalam plasma oleh protein.

**Pengaruh Macam-Macam Protein Plasma terhadap Tekanan Osmotik Koloid.** Protein plasma merupakan suatu campuran mengandung albumin, dengan berat molekul rata-rata 69.000; globulin, 140.000; dan fibrinogen, 400.000. Jadi, 1 gram globulin hanya mengandung setengah jumlah molekul 1 gram albumin, dan 1 gram fibrinogen hanya mengandung seperenam jumlah molekul 1 gram albumin. Ingat kembali pembicaraan tentang tekanan osmotik pada Bab 4 yang menyatakan bahwa tekanan osmotik lebih ditentukan *oleh jumlah molekul* yang larut dalam cairan daripada oleh massa molekulnya. Oleh karena itu bila dikoreksi menjadi jumlah molekul, bukannya massa, bagan berikut mencantumkan konsentrasi massa relatif (g/dl) dari berbagai jenis protein dalam plasma normal dan kontribusinya terhadap tekanan osmotik koloid plasma total (I1P).

| | g/dl | Πp (mm Hg) |
|---|---|---|
| Albumin | 4.5 | 21.8 |
| Globulin | 2.5 | 6.0 |
| Fibrinogen | 0.3 | 0.2 |
| Total | 7.3 | 28.0 |

Jadi, kira-kira 80 persen dari tekanan osmotik koloid total dalam plasma berasal dari fraksi albumin, 20 persen dari globulin, dan hampir tidak ada dari fibrinogen. Oleh karena itu, dilihat dari sudut pandang dinamika kapiler dan cairan jaringan, protein plasma yang penting terutama adalah albumin.

## Tekanan Osmotik Koloid Cairan Interstisial

Walaupun ukuran pori-pori kapiler biasa lebih kecil daripada ukuran molekul protein plasma, hal ini tidak berlaku untuk semua pori-pori. Oleh karena itu, sejumlah kecil protein plasma bocor melalui pori-pori masuk ke dalam ruang interstisial melalui pori dan transitosis pada vesikel kecil.

Jumlah total protein dalam seluruh 12 liter cairan interstisial tubuh sedikit lebih besar daripada jumlah total protein dalam plasma sendiri, tetapi karena volume ini empat kali lebih besar dari volume plasma, *konsentrasi* protein rata-rata dalam cairan interstisial biasanya hanya 40 persen dari yang terdapat dalam plasma, atau sekitar 3 g/dl. Secara kuantitatif, kita dapat melihat bahwa tekanan osmotik koloid rata-rata cairan interstisial untuk konsentrasi protein ini adalah sekitar 8 mm Hg.

## Pertukaran Volume Cairan melalui Membran Kapiler

Oleh karena kita telah membahas berbagai faktor yang memengaruhi pergerakan cairan melalui membran kapiler, kita dapat meninjau seluruh faktor ini bersama-sama untuk mengetahui cara yang digunakan kapiler untuk mempertahankan distribusi normal volume cairan antara plasma dan cairan interstisial.

Tekanan kapiler rata-rata di ujung arteri kapiler besarnya 15 sampai 25mm Hg lebih besar dari di ujung vena. Oleh karena perbedaan ini, cairan "merembes" keluar dari kapiler pada ujung arterinya, namun di ujung venanya cairan diabsorpsi kembali ke dalam kapiler. Jadi, sebenarnya ada sejumlah kecil cairan yang "mengalir" melalui jaringan dari ujung arteri kapiler menuju ke ujung vena. Dinamika aliran ini adalah sebagai berikut.

**Analisis Daya yang Menyebabkan Filtrasi di Ujung Arteria Kapiler.** Daya rata-rata yang bekerja di *ujung arteri* kapiler yang menyebabkan pergerakan melalui membran kapiler diperlihatkan sebagai berikut.

| | mm Hg |
|---|---|
| ***Daya yang cenderung menggerakkan cairan ke luar:*** | |
| Tekanan kapiler (ujung arteri kapiler) | 30 |
| Tekanan *negatif* cairan bebas interstisial | 3 |
| Tekanan osmotik koloid cairan interstisial | 8 |
| TOTAL DAYA KE LUAR | 41 |
| ***Daya yang cenderung menggerakkan cairan ke dalam:*** | |
| Tekanan osmotik koloid plasma | 28 |
| TOTAL DAYA KE DALAM | 28 |
| ***Jumlah daya di atas:*** | |
| Ke luar | 41 |
| Ke dalam | 28 |
| NETO DAYA KE LUAR (DI UJUNG ARTERI) | 13 |

Jadi, penjumlahan daya di ujung arteri kapiler menunjukkan suatu *tekanan filtrasi* neto sebesar 13 mm Hg, yang cenderung mendorong cairan keluar melalui pori-pori kapiler.

Tekanan filtrasi sebesar 13 mm Hg ini akan menyebabkan, nilai rata-rata, sekitar 1/200 plasma di dalam darah yang mengalir untuk merembes keluar dari ujung arteri kapiler masuk ke dalam ruang interstisial setiap kali darah lewat melalui kapiler.

**Analisis Reabsorpsi di Ujung Vena Kapiler.** Tekanan darah yang rendah di ujung vena kapiler mengubah keseimbangan daya-daya yang membantu absorpsi seperti berikut.

| | mm Hg |
|---|---|
| ***Daya yang cenderung menggerakkan cairan ke dalam:*** | |
| Tekanan osmotik koloid plasma | 28 |
| TOTAL DAYA KE DALAM | 28 |
| ***Daya yang cenderung menggerakkan cairan ke luar:*** | |
| Tekanan kapiler (ujung arteri kapiler) | 10 |
| Tekanan *negatif* cairan bebas interstisial | 3 |
| Tekanan osmotik koloid cairan interstisial | 8 |
| TOTAL DAYA KE LUAR | 21 |
| ***Penjumlahan daya di atas*** | |
| Ke dalam | 28 |
| Ke luar | 21 |
| NETO DAYA KE DALAM | 7 |

Dengan demikian, daya yang menyebabkan cairan bergerak ke dalam kapiler, yaitu 28 mm Hg, lebih besar daripada daya yang melawan reabsorpsi, yakni 21 mm Hg. Perbedaan 7 mm Hg adalah *tekanan reabsorpsi neto* pada ujung vena kapiler. Tekanan reabsorpsi ini lebih kecil daripada tekanan filtrasi di ujung arteri kapiler, tetapi ingatlah bahwa kapiler vena jumlahnya lebih banyak dan lebih permeabel daripada kapiler arteri, sehingga hanya dibutuhkan lebih sedikit tekanan reabsorpsi untuk dapat menyebabkan pergerakan cairan kerah dalam.

Tekanan reabsorpsi menyebabkan sekitar sembilan persepuluh cairan yang telah difiltrasi keluar dari ujung arteri kapiler diabsorpsi kembali di ujung vena. Sepersepuluh sisanya mengalir ke dalam pembuluh limfe dan kembali ke darah yang bersirkulasi.

## Keseimbangan Starling bagi Pertukaran melalui Kapiler

Lebih dari satu abad yang lalu, Ernest. H. Starling menyatakan bahwa pada kondisi normal, terdapat suatu keadaan mendekati keseimbangan di membran kapiler sebagian besar kapiler, yaitu, jumlah cairan yang difiltrasi keluar dari ujung arteri beberapa kapiler hampir setara dengan jumlah cairan yang kembali ke sirkulasi melalui proses absorpsi. Sedikit ketidakseimbangan yang terjadi merupakan sejumlah kecil cairan yang pada akhirnya dikembalikan ke sirkulasi melalui sistem limfatik.

Bagan berikut memperlihatkan prinsip-prinsip keseimbangan Starling. Pada bagan ini, tekanan dalam kapiler arteri dan kapiler vena telah dirata-ratakan menjadi tekanan kapiler *fungsional* rata-rata. Nilai ini telah dihitung, besarnya 17,3 mm Hg.

Jadi, untuk sirkulasi kapiler total, kita jumpai suatu keadaan yang mendekati keseimbangan antara total daya keluar sebesar 28,3 mm Hg, dan total daya ke dalam sebesar 28,0 mm Hg. Sedikit daya ketidakseimbangan ini, yaitu 0,3 mm Hg, menyebabkan filtrasi cairan ke dalam ruang interstisial sedikit lebih banyak daripada proses reabsorpsi. Sedikit kelebihan filtrasi ini disebut *filtrasi bersih* (*net filtration*), dan cairan inilah yang harus kembali ke sirkulasi melalui sistem limfatik. Kecepatan normal dari filtrasi bersih *di seluruh tubuh*, tidak termasuk ginjal, kira-kira hanya 2 ml/menit.

| | mm Hg |
|---|---|
| ***Daya rata-rata yang cenderung menggerakkan cairan ke luar:*** | |
| Tekanan kapiler rata-rata | 17.3 |
| Tekanan *negatif* cairan bebas interstisial | 3.0 |
| Tekanan osmotik koloid cairan interstisial | 8.0 |
| TOTAL DAYA KE LUAR | 28.3 |
| ***Daya rata-rata yang cenderung menggerakkan cairan ke dalam:*** | |
| Tekanan osmotik koloid plasma | 28.0 |
| TOTAL DAYA KE DALAM | 28.0 |
| ***Penjumlahan daya rata-rata:*** | |
| Ke luar | 28.3 |
| Ke dalam | 28.0 |
| NETO DAYA KE LUAR | 0.3 |

**Koefisien Filtrasi.** Pada contoh sebelumnya, daya ketidakseimbangan bersih rata-rata pada membran kapiler sebesar 0,3 mm Hg akan menyebabkan terjadinya filtrasi bersih cairan di seluruh tubuh sebesar 2 ml/menit. Bila kita nyatakan nilai ini per milimeter air raksa, kita dapatkan kecepatan filtrasi bersih sebesar 6,67 ml/menit cairan per mm Hg di seluruh tubuh. Pernyataan ini disebut sebagai *koefisien filtrasi* kapiler seluruh tubuh.

Koefisien filtrasi dapat juga dinyatakan untuk bagian-bagian terpisah di tubuh dalam istilah laju filtrasi per menit per mm Hg per 100 gram jaringan. Dalam hal ini, koefisien filtrasi jaringan rata-rata adalah sekitar 0,01 ml/ menit/mm Hg/100 g jaringan. Namun, akibat perbedaan yang ekstrem pada permeabilitas sistem kapiler di berbagai jaringan, koefisien ini bervariasi lebih dari 100 kali lipat antar jaringan yang berbeda-beda. Koefisien ini sangat kecil di dalam otak dan otot, cukup besar di jaringan sublcutan, besar di usus, dan sangat besar di hati dan glomerulus ginjal yang mempunyai banyak pori-pori atau pori-pori yang terbuka lebar. Dengan cara yang sama, daya tembus protein melalui membran kapiler juga sangat bervariasi. Konsentrasi protein di dalam cairan interstisial otot kira-kira 1,5 g/dl; di dalam jaringan subkutan 2 g/dl; di dalam usus 4 g/dl; dan di dalam hati 6 g/dl.

## Pengaruh Ketidakseimbangan Daya Abnormal di Membran Kapiler

Bila tekanan kapiler rata-rata meningkat di atas 17 mm Hg, daya neto yang cenderung menyebabkan filtrasi cairan ke dalam ruang jaringan akan meningkat. Jadi, kenaikan tekanan kapiler rata-rata sebesar 20 mm Hg menyebabkan peningkatan tekanan filtrasi neto dari 0,3 mm Hg menjadi 20,3 mm Hg; ; menghasilkan filtrasi neto cairan ke dalam ruang interstisial 68 kali lebih besar dibandingkan keadaan normal. Untuk men-

cegah akumulasi cairan berlebihan di dalam ruang tersebut dibutuhkan 68 kali aliran cairan normal ke dalam sistem limfe, suatu jumlah yang besarnya 2 sampai 5 kali terlalu banyak untuk diangkut oleh saluran limfe. Akibatnya, cairan akan mulai menumpuk di dalam ruang interstisial dan menimbulkan edema.

Sebaliknya, bila tekanan kapiler turun sangat rendah, terjadi reabsorpsi neto cairan ke dalam kapiler sebagai pengganti filtrasi neto, dan volume darah akan meningkat karena pengeluaran volume cairan interstisial. Efek ketidakseimbangan di membran kapiler dalam hubungannya dengan berbagai bentuk edema akan dibicarakan di Bab 25.

## Sistem Limfatik

Sistem limfatik merupakan suatu jalur tambahan tempat cairan dapat mengalir dari ruang interstisial ke dalam darah. Hal yang terpenting, sistem limfatik dapat mengangkut protein dan zat-zat berpartikel besar keluar dari ruang jaringan, yang tidak dapat dipindahkan dengan proses absorpsi langsung ke dalam kapiler darah. Pengembalian protein ke dalam darah dan ruang interstisial ini merupakan fungsi penting dan tanpa adanya fungsi tersebut, kita akan meninggal dalam waktu 24 jam.

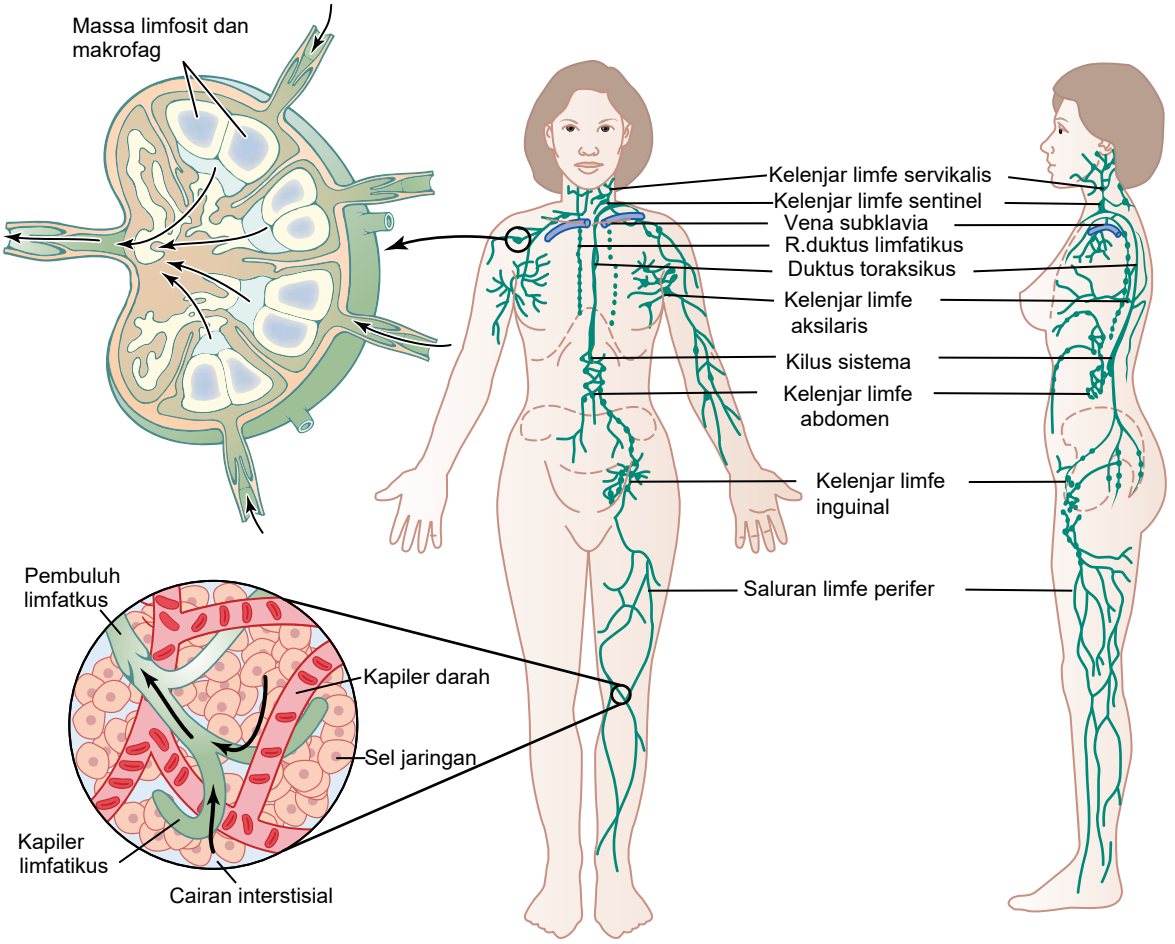
### Saluran Limfe Tubuh

Hampir seluruh jaringan tubuh mempunyai saluran limfe khusus yang mengalirkan kelebihan cairan secara langsung dari ruang interstisial. Beberapa pengecualian antara lain bagian permukaan kulit, sistem saraf pusat, endomisium otot, dan tulang. Namun, bahkan jaringan-jaringan tersebut mempunyai pembuluh interstisial kecil disebut saluran *pralimfatik* yang dapat dialiri oleh cairan interstisial; pada akhirnya cairan ini mengalir ke dalam pembuluh limfe atau, pada otak, mengalir ke dalam cairan serebrospinal dan kemudian langsung kembali ke dalam darah.

Pada dasarnya seluruh pembuluh limfe dari bagian bawah tubuh pada akhirnya akan bermuara ke *duktus toraksikus,* yang selanjutnya bermuara ke dalam sistem darah vena pada pertemuan antara vena jugularis interna kiri dan vena subklavia *kiri*, seperti yang diilustrasikan pada Gambar 16-7.

Cairan limfe dari sisi kiri kepala, lengan kiri, dan sebagian daerah toraks juga memasuki duktus toraksikus sebelum bermuara ke dalam vena.

Cairan limfe dari sisi kanan leher dan kepala, lengan kanan, dan bagian kanan toraks memasuki *duktus limfatikus kanan* (jauh lebih kecil daripada duktus toraksikus), yang akan bermuara ke dalam sistem darah vena pada pertemuan antara vena subklavia *kanan* dan vena jugularis interna.




Gambar 16-7 Sistem limfatik.

**Kapiler Limfe Terminal dan Permeabilitasnya.** Sebagian besar cairan yang merembes dari *ujung arteri kapiler darah*, mengalir di antara sel-sel dan akhirnya direabsorpsi kembali ke dalam *ujung vena* dari *kapiler darah*; tetapi rata-rata, sekitar sepersepuluh cairan tersebut malah memasuki *kapiler limfe* dan kembali ke darah melalui sistem limfatik dan bukan melalui kapiler vena. Jumlah total cairan limfe yang kembali ini normalnya hanya 2 sampai 3 L/hari.

Cairan yang kembali ke sirkulasi melalui sistem limfatik sangat penting karena zat-zat dengan berat molekul tinggi, seperti protein, tidak dapat diabsorpsi dengan cara lain, meskipun protein tersebut dapat memasuki kapiler limfe hampir tanpa hambatan. Penyebab hal tersebut ialah adanya struktur khusus pada kapiler limfe, seperti yang di ilustrasikan pada Gambar 16-8. Gambar ini memperlihatkan sel-sel endotel kapiler limfe yang direkatkan oleh *filamen penambat* ke jaringan ikat sekitarnya. Pada pertautan antar sel-sel endotel yang bersebelahan, tepi dari satu sel endotel menutupi tepi sel di sebelahnya, sedemikian rupa sehingga tepi yang menutupi tersebut bebas menutup ke dalam, membentuk suatu katup kecil yang membuka ke bagian dalam kapiler limfe. Cairan interstisial, bersama dengan partikel tersuspensinya, dapat mendorong katup untuk membuka dan mengalir langsung ke dalam kapiler limfe. Tetapi cairan ini sulit untuk meninggalkan kapiler begitu sudah masuk karena setiap aliran balik akan menutup katup. Jadi, sistem limfatik mempunyai katup di bagian paling ujung dari kapiler limfe terminal dan mempunyai katup di sepanjang pembuluh limfe yang berukuran lebih besar sampai pada titik tempat sistem tersebut bermuara ke dalam sirkulasi darah.

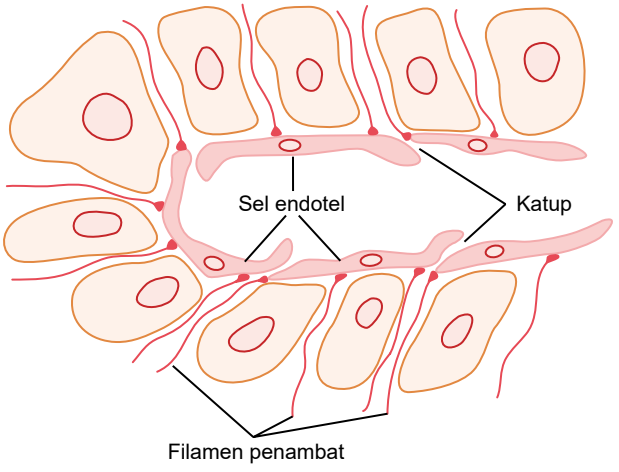
## Pembentukan Cairan Limfe

Cairan limfe berasal dari cairan interstisial yang mengalir ke dalam sistem limfatik. Oleh karena itu, cairan limfe yang memasuki pembuluh limfe terminal mempunyai komposisi hampir sama dengan komposisi cairan interstisial.

Konsentrasi protein dalam cairan interstisial di sebagian besar jaringan rata-rata sekitar 2 g/dl, dan konsentrasi protein cairan limfe yang mengalir dari jaringan tersebut mendekati nilai ini. Di hepar cairan limfe yang terbentuk mempunyai konsentrasi protein setinggi 6 g/dl, dan cairan limfe yang dibentuk di usus memiliki konsentrasi protein setinggi 3 sampai 4 g/dl. Oleh karena kurang lebih dua pertiga dari seluruh cairan limfe normalnya berasal dari hati dan usus, cairan limfe duktus toraksikus, yang merupakan campuran cairan limfe dari seluruh tubuh, biasanya mempunyai konsentrasi protein 3 sampal 5 g/dl.

Sistem limfatik juga merupakan salah satu jalur utama untuk absorpsi zat nutrisi dan saluran cerna, terutama untuk absorpsi hampir semua lemak tubuh, yang akan dibicarakan di Bab 65. Malahan, setelah menyantap makanan berlemak, cairan limfe di dalam duktus toraksikus kadang-kadang mengandung 1 sampai 2 persen lemak.

Akhirnya, bahkan partikel-partikel besar, seperti bakteri, dapat memasuki saluran limfe di antara sel-sel endotel kapiler limfe dan dengan cara tersebut, masuk ke cairan limfe. Ketika cairan limfe melewati kelenjar limfe, partikel-partikel ini hampir seluruhnya akan dikeluarkan dan dihancurkan, yang akan dibicarakan di Bab 33.

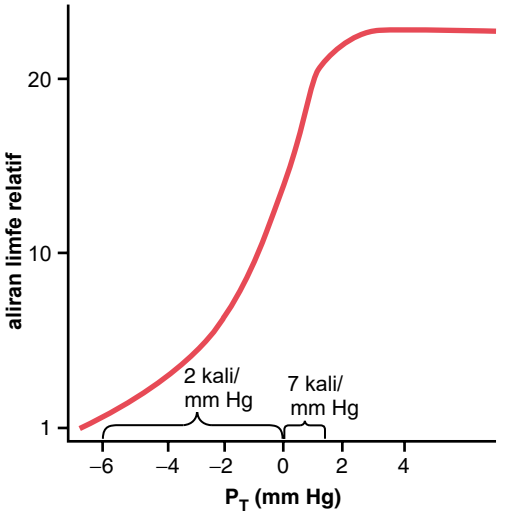



**Gambar 16-8** Struktur khusus kapiler limfe yang memungkinkan lewatnya zat-zat dengan berat molekul tinggi masuk ke dalam cairan limfe.

## Kecepatan Aliran Limfe

Cairan limfe mengalir kira-kira 100 ml per jam, melalui *duktus toraksikus* pada orang yang sedang beristirahat, dan kira-kira 20 ml lainnya tiap jam mengalir ke dalam sirkulasi melalui saluran lain, sehingga membuat perkiraan total aliran limfe sekitar 120 ml/jam, atau 2 sampai 3 L/hari.

**Pengaruh Tekanan Cairan Interstisial terhadap Aliran Cairan Limfe.** Gambar 16-9 memperlihatkan efek berbagai nilai tekanan cairan interstisial terhadap aliran limfe seperti yang diukur pada tungkai seekor anjing. Perhatikan bahwa aliran limfe normal sangat kecil pada tekanan cairan interstisial yang lebih negatif dari nilai normal yang besarnya —6 mm Hg. Kemudian, ketika tekanan meningkat sampai 0 mm Hg (tekanan atmosfer), jumlah aliran akan meningkat lebih dari 20 kali lipat. Oleh karena itu, faktor apa pun yang meningkatkan




**Gambar 16-9** Hubungan antara tekanan cairan interstisial dan aliran limfe pada tungkai seekor anjing. Perhatikan bahwa aliran limfe mencapai maksimum ketika tekanan interstisial, P sedikit meningkat di atas tekanan atmosfer (0 mm Hg), (Sumbangan Drs, Harry Gibson dan Aubrey Taylor).

tekanan cairan interstisial akan juga meningkatkan aliran limfe jika pembuluh limfe berfungsi secara normal. Faktor-faktor tersebut meliputi:

- Peningkatan tekanan hidrostatik kapiler
- Penurunan tekanan osmotik koloid plasma
- Peningkatan tekanan osmotik koloid cairan interstisial
- Peningkatan permeabilitas kapiler

Semua faktor ini menyebabkan terjadinya suatu imbangan pertukaran cairan di membran kapiler darah untuk membantu pergerakan cairan ke dalam interstisium, yang akan meningkatkan volume cairan interstisial, tekanan cairan interstisial, dan aliran limfe pada saat bersamaan.

Namun, perhatikan pada Gambar 16-9, ketika tekanan cairan interstisial menjadi 1 atau 2 mm Hg lebih besar dari tekanan atmosfer (> 0 mm Hg), aliran limfe tidak dapat meningkat lebih lanjut pada nilai tekanan lebih tinggi. Hal mi terjadi karena peningkatan tekanan jaringan tidak hanya meningkatkan pemasukan cairan ke dalam kapiler limfe, tetapi juga akan menekan sisi luar permukaan saluran limfe yang berukuran lebih besar, sehingga aliran limfe menjadi terhambat. Pada nilai tekanan lebih tinggi, dua faktor tersebut saling mengimbangi satu sama lain hampir secara tepat, sehingga aliran limfe sampai pada tahap yang disebut "kecepatan maksimum aliran limfe." Kecepatan maksimum ini dilukiskan sebagai garis mendatar (*plateau*) pada Gambar 16-9.

**Pompa Limfe Meningkatkan Aliran Cairan Limfe.** Katup-katup terdapat di seluruh saluran limfe; katup-katup khas diilustrasikan pada Gambar 16-10 yang terdapat di saluran limfe pengumpul tempat bermuaranya kapiler-kapiler limfe.

Gambar hidup yang diambil dari pembuluh limfe yang terbuka, baik pada manusia maupun pada binatang, memperlihatkan bahwa ketika saluran limfe pengumpul atau pembuluh limfe berukuran lebih besar diregangkan oleh cairan, otot polos pada dinding pembuluh tersebut akan berkontraksi secara otomatis. Selanjutnya, setiap segmen pembuluh limfe di antara katup akan berfungsi sebagai suatu pompa otomatis tersendiri. Yaitu, pengisian suatu segmen akan akan menyebabkan kontraksi segmen tersebut, dan cairan akan dipompa melalui katup berikutnya ke dalam segmen pembuluh limfe berikutnya. Hal tersebut akan mengisi segmen berikutnya, dan beberapa detik kemudian, segmen tersebut juga berkontraksi, proses ini berlanjut terus di sepanjang pembuluh limfe sampai cairan limfe tersebut bermuara ke dalam sirkulasi darah. Pada pembuluh limfe yang sangat besar seperti duktus toraksikus, pompa limfe ini dapat menghasilkan tekanan sebesar 50 sampai 100 mm Hg.

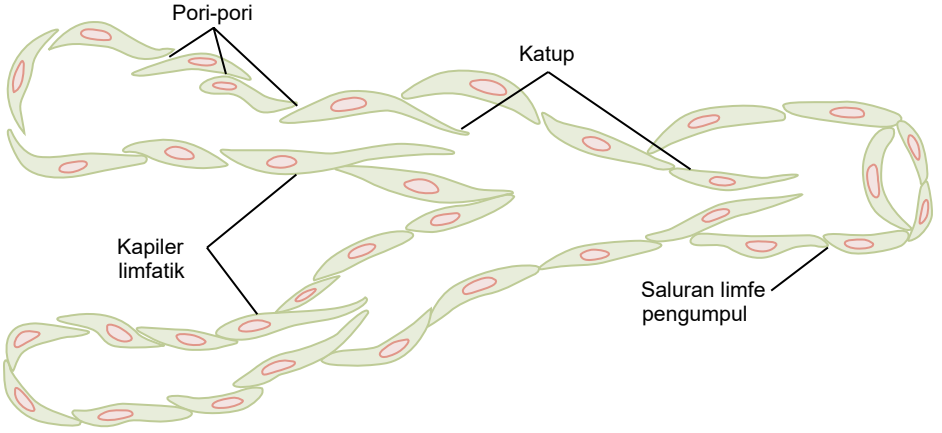
**Pemompaan yang Disebabkan oleh Kompresi Intermiten Eksternal pada Sistem Limfatik.** Selain pemompaan yang disebabkan oleh kontraksi intrinsik dinding pembuluh limfe, faktor luar yang secara intermiten menekan pembuluh limfe juga dapat menyebabkan pemompaan. Menurut urutan arti pentingnya, faktor-faktor tersebut adalah:

- Kontraksi otot rangka di sekitar saluran limfe
- Pergerakan bagian-bagian tubuh
- Pulsasi arteri yang berdekatan dengan saluran limfe
- Penekanan jaringan oleh benda-benda di luar tubuh

Pompa limfe menjadi sangat aktif selama berolah-raga, yang sering meningkatkan aliran limfe 10 sampai 30 kali lipat. Sebaliknya, dalam keadaan istirahat, aliran limfe menjadi sangat lambat, hampir tak ada sama sekali.

**Pompa Kapiler Limfe.** Kapiler limfe terminal juga mampu memompa cairan limfe, selain pemompaan limfe oleh pembuluh limfe besar. Seperti telah dijelaskan lebih awal dalam bab ini, dinding kapiler limfe melekat erat pada sel-sel jaringan sekitarnya melalui filamen-filamen penambatnya. Oleh karena itu, setiap kali kelebihan cairan memasuki jaringan dan menyebabkan jaringan membengkak, filamen penambat akan menarik kapiler limfe, dan cairan akan mengalir ke dalam kapiler limfe terminal melalui pertautan di antara sel-sel endotel. Kemudian, ketika jaringan tertekan, tekanan di dalam kapiler meningkat dan menyebabkan tepi-tepi sel endotel yang tumpang tindih menutup seperti katup. Oleh karena itu, tekanan akan mendorong cairan limfe masuk ke dalam saluran limfe pengumpul dan bukan bergerak mundur melalui pertautan sel.

Sel-sel endotel kapiler limfe juga mengandung beberapa filamen kontraktil aktomiosin. Di beberapa jaringan hewan (contohnya, sayap kelelawar), filamen aktomiosin ini diamati dapat menimbulkan kontraksi ritmis kapiler limfe dengan cara sama yaitu banyak pembuluh darah kecil dan pembuluh limfe




**Gambar 16-10** Struktur kapiler limfatik dan sebuah saluran limfe pengumpul, juga memperlihatkan katup saluran limfe.

berkontraksi secara ritmis. Oleh karena itu, sebagian kecil dari pemompaan limfe dapat disebabkan oleh kontraksi sel endotel kapiler limfe selain kontraksi otot saluran limfe berukuran lebih besar.

**Ringkasan Faktor-Faktor yang Menentukan Aliran Limfe.** Berdasarkan pembicaraan sebelumnya, kita dapat mengetahui bahwa dua faktor utama yang menentukan aliran limfe adalah (1) tekanan cairan interstisial dan (2) aktivitas pompa limfe. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa secara kasar, *kecepatan aliran limfe ditentukan oleh hasil perkalian tekanan cairan interstisial dengan aktivitas pompa limfe.*

## Peran Sistem Limfatik dalam Mengatur Konsentrasi Protein Cairan Interstisial, Volume Cairan Interstisial, dan Tekanan Cairan Interstisial

Sudah jelas bahwa sistem limfatik berfungsi sebagai "mekanisme untuk kelebihan aliran" (*"overflow mechanism"*) untuk mengembalikan kelebihan protein dan kelebihan volume cairan ke sirkulasi dari ruang jaringan. Oleh karena itu, sistem limfatik juga memiliki peran sentral dalam mengatur (1) konsentrasi protein dalam cairan interstisial, (2) volume cairan interstisial, dan (3) tekanan cairan interstisial. Mari kita bahas cara faktor-faktor ini berinteraksi.

Pertama, ingatlah bahwa sejumlah kecil protein terus keluar dari kapiler darah masuk ke dalam interstisium. Hanya sejumlah kecil protein yang bocor, jika ada, kembali ke sirkulasi melalui ujung-ujung vena dari kapiler darah. Oleh karena itu, protein-protein ini cenderung berakumulasi di cairan interstisial, dan hal ini kemudian akan meningkatkan tekanan osmotik koloid cairan interstisial.

Kedua, peningkatan tekanan osmotik koloid dalam cairan interstisial akan meggeser keseimbangan daya pada membran kapiler darah dalam membantu filtrasi cairan ke dalam interstisium. Oleh karena itu, cairan bertukar tempat secara osmosis keluar melalui dinding kapiler masuk ke dalam interstisium akibat protein, sehingga meningkatkan volume cairan interstisial dan tekanan cairan intersitisial.

Ketiga, peningkatan tekanan cairan intersitisial akan sangat meningkatkan kecepatan aliran limfe, seperti telah dijelaskan sebelumnya. Hal tersebut kemudian membawa keluar kelebihan volume cairan interstisial dan kelebihan protein yang telah terakumulasi di dalam ruang interstisial.

Dengan demikian, begitu konsentrasi protein cairan interstisial mencapai nilai tertentu dan menyebabkan peningkatan volume cairan intersitisial dan tekanan cairan interstisial yang setara, pengembalian protein dan cairan melalui sistem limfatik menjadi cukup besar untuk mengimbangi secara tepat kecepatan bocornya protein dan cairan ke dalam interstisium dari kapiler darah.

Oleh karena itu, nilai kuantitatif dari semua faktor ini akan mencapai keadaan yang mantap; faktor-faktor tersebut akan tetap seimbang pada nilai ini sampai terjadi perubahan pada kecepatan bocornya protein dan cairan dari kapiler darah.

## Arti PentingTekanan Negatif Cairan Interstisial sebagai Suatu Cara untuk Menjaga Kesatuan Jaringan Tubuh

Sejak dulu, telah dianggap bahwa berbagai jaringan tubuh berbeda disatukan oleh serat jaringan ikat. Namun, di banyak tempat dalam tubuh, serat jaringan ikat tersebut sangat lemah atau bahkan tidak ada. Hal ini terjadi khususnya di sejumlah area tempat jaringan tersebut saling menutupi satu sama lain, seperti kulit yang menutupi punggung tangan atau kulit yang menyelimuti wajah. Namun bahkan pada tempat-tempat ini, jaringan-jaringan dipersatukan oleh tekanan negatif cairan interstisial, yang sebenarnya merupakan ruang hampa parsial. Bila jaringan tersebut kehilangan tekanan negatifnya, cairan akan terakumulasi dalam ruang tersebut dan keadaan ini dikenal sebagai timbulnya *edema*. Hal ini akan dibahas di Bab 25

## Daftar Pustaka


Dejana E: Endothelial junctions: happy together, *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:261, 2004.

Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives, *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.

Gratton JP, Bernatchez P, Sessa WC: Caveolae and caveolins in the cardiovascular system, *Circ Res* 94:1408, 2004.

Guyton AC: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules, *Circ Res* 12:399, 1963.

Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space, *Circ Res* 16:452, 1965.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure, *Physiol Rev* 51:527, 1971.

Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability, *Physiol Rev* 79:703, 1999.

Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability, *Physiol Rev* 86:279, 2006.

Miyasaka M, Tanaka T: Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas, *Nat Rev Immunol* 4:360, 2004.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.

Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell sMol Physiol* 295:L235, 2008.

Predescu SA, Predescu DN, Malik AB: Molecular determinants of endothelial transcytosis and their role in endothelial permeabitity, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293:L823, 2007.

Oliver G: Lymphatic vasculature development, *Nat Rev Immunol* 4:35, 2004.

Taylor AE, Granger DN: Exchange of macromolecules across the microcirculation. In Renkin EM, Michel CC, editors: *Handbook of Physiology*, Sec 2, vol IV, Bethesda, MD, 1984, American Physiological Society, pp 467.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Pengendalian Lokal dan Humoral Aliran Darah Jaringan



## Pengendalian Lokal Aliran Darah sebagai Respons terhadap Kebutuhan Jaringan

Salah satu prinsip paling mendasar fungsi sirkulasi adalah kemampuan setiap jaringan untuk mengatur aliran darah lokalnya sendiri sesuai dengan kebutuhan metaboliknya.

Apa sajakah kebutuhan spesifik jaringan yang memerlukan aliran darah? Jawaban pertanyaan tersebut dapat berbagai macam, antara lain meliputi:

1. Penghantaran oksigen ke jaringan.
2. Penghantaran zat nutrisi lainnya, seperti glukosa, asam amino, dan asam lemak
3. Pembuangan karbon dioksida dari jaringan.
4. Pembuangan ion hidrogen dari jaringan.
5. Mempertahankan konsentrasi ion-ion lain di jaringan dengan tepat.
6. Pengangkutan berbagai hormon dan zat lainnya ke berbagai jaringan.

Organ-organ tertentu mempunyai keperluan yang khusus. Contohnya, aliran darah ke kulit menentukan panas yang hilang dari tubuh dan dengan cara tersebut, akan membantu mengendalikan suhu tubuh. Penghantaran plasma darah dalam jumlah adekuat ke ginjal memungkinkan ginjal untuk mengekskresi produk sisa metabolisme tubuh serta mengatur volume cairan tubuh dan elektrolit.

Kita akan simak bahwa faktor-faktor tersebut akan sangat berperan pada pengaturan aliran darah lokal dan bahwa jaringan berbeda memiliki tingkat kepentingan yang berbeda pula pada faktor-faktor ini dalam mengendalikan aliran darah.

**Variasi Aliran Darah di Berbagai Jaringan dan Organ.** Perhatikan pada Tabel 17-1, adanya aliran darah yang sangat besar di beberapa organ contohnya, beberapa ratus ml per menit per 100 g jaringan kelenjar tiroid atau adrenal dan aliran darah total sebanyak 1.350 ml/menit di hati, atau 95 ml/menit/100 g jaringan hati.

Perhatikan juga aliran darah yang luar biasa besarnya melalui ginjal-1.100 ml/menit. Jumlah aliran yang besar ini diperlukan ginjal untuk melaksanakan fungsinya membersihkan darah dari produk sisa metabolisme.

Sebaliknya, paling menakjubkan adalah aliran darah yang rendah ke semua otot tubuh *inaktif* dengan jumlah total hanya 750 ml/menit, walaupun otot-otot tersebut merupakan 30 sampai 40 persen dari total massa tubuh. Pada keadaan istirahat, aktivitas metabolik otot sangat rendah, dan demikian pula aliran darahnya, hanya 4 ml/ menit/100 g. Namun, selama aktivitas berat, aktivitas metabolik otot dapat meningkat lebih dari 60 kali lipat dan aliran darah meningkat sebanyak 20 kali lipat, meningkat sampai setinggi 16.000 ml/menit di semua jalinan vaskular otot tubuh (atau 80 ml/menit/100 g otot).

**Pentingnya Pengendalian Aliran Darah oleh Jaringan Setempat.** Kita dapat mengajukan pertanyaan sederhana: Mengapa tidak dibiarkan terjadinya aliran darah besar ke setiap jaringan tubuh setiap saat, yang selalu cukup untuk memenuhi kebutuhan jaringan tanpa menghiraukan berat ringannya aktivitas jaringan tersebut? Jawaban untuk pertanyaan ini juga sederhana: Untuk melakukan hal tersebut dibutuhkan jumlah aliran darah berlipat ganda dari jumlah aliran darah yang dapat dipompa oleh jantung.

Percobaan telah menunjukkan bahwa aliran darah ke setiap jaringan biasanya diatur pada tingkat minimal yang dapat memenuhi keperluan jaringan tidak lebih, tidak kurang. Misalnya, di jaringan dengan penghantaran oksigen sebagai kebutuhan terpenting, aliran darah selalu diatur pada tingkat sedikit di atas jumlah yang diperlukan untuk mempertahankan oksigenasi jaringan sepenuhnya, tetapi tidak bisa lebih dari itu. Dengan mengatur aliran darah setempat dengan cara yang demikian tepat, jaringan hampir tidak pernah mengalami defisiensi nutrisi oksigen, dan beban kerja jantung dapat dipertahankan pada tingkat yang minimum.

## Mekanisme Pengendalian Aliran Darah

Pengendalian aliran darah lokal dapat dibagi dalam dua fase: (1) pengaturan akut dan (2) pengaturan jangka panjang.

*Pengaturan akut* dicapai melalui perubahan cepat pada vasodilatasi atau vasokonstriksi arteriol, metarteriol, dan sfingter prekapiler setempat, terjadi dalam waktu beberapa detik sampai beberapa menit agar dapat dengan cepat mempertahankan aliran darah jaringan setempat yang memadai.

Sementara, *pengaturan jangka panjang,* berarti perubahan aliran yang lambat dan terkendali dalam jangka waktu berhari-hari, berminggu-minggu, atau bahkan berbulan-bulan.

**Tabel 17-1** Aliran Darah ke Berbagai Organ dan Jaringan pada Kondisi Basal

| | Persen Curah antung | ml/menit | ml/menit \100g berat jaringan |
|---|---|---|---|
| Otak | 14 | 700 | 50 |
| Hati | 4 | 200 | 70 |
| Bronkus | 2 | 100 | 25 |
| Ginjal | 22 | 1100 | 360 |
| Hati | 27 | 1350 | 95 |
| Portat | (21) | 1050 | |
| Arterial | (6) | 300 | |
| Otot (keadaan inaktif) | 15 | 750 | 4 |
| Tulang | 5 | 250 | 3 |
| Kulit (hawa sejuk) | 6 | 300 | 3 |
| Ketenjar tiroid | 1 | 50 | 160 |
| Ketenjar adrenalin | 0.5 | 25 | 300 |
| Kelenjar lain | 3.5 | 175 | 1.3 |
| Total | 100.0 | 5000 | |

Pada umumnya, perubahan-perubahan jangka panjang ini menghasilkan pengendalian aliran yang lebih baik sesuai dengan kebutuhan jaringan. Perubahan ini terjadi sebagai akibat dari peningkatan atau penurunan ukuran dan jumlah pembuluh darah yang memasok jaringan.

## Pengendalian Akut Aliran Darah Lokal

**Pengaruh Metabolisme Jaringan terhadap Aliran Darah Lokal.** Gambar 17-1 memperlihatkan perkiraan pengaruh akut peningkatan kecepatan metabolisme di jaringan setempat terhadap aliran darah, seperti di otot rangka. Perhatikan bahwa kenaikan metabolisme sampai delapan kali keadaan normal akan meningkatkan aliran darah kira-kira empat kali lipat secara akut.

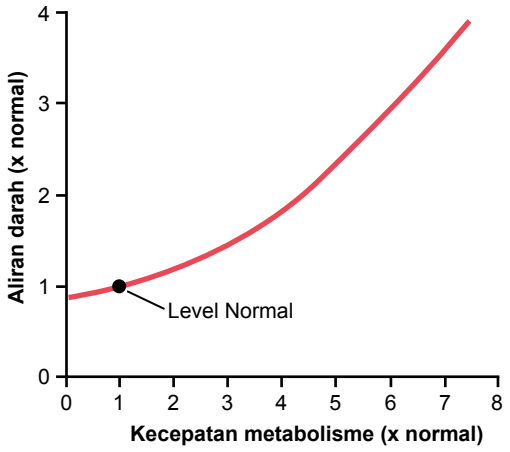
**Pengaturan Akut Aliran Darah Lokal Ketika Terjadi Perubahan Ketersediaan Oksigen.** Salah satu zat nutrisi metabolik terpenting adalah oksigen. Bilamana ketersediaan oksigen jaringan menurun, seperti (1) di dataran tinggi di puncak gunung, (2) pada pneumonia, (3) pada keracunan karbon monoksida (yang meracuni kemampuan hemoglobin mengangkut oksigen), atau (4) pada keracunan sianida (yang meracuni kemampuan jaringan menggunakan oksigen), aliran darah melalui jaringan akan meningkat dengan nyata. Gambar 17-2 memperlihatkan bahwa seiring dengan penurunan saturasi oksigen arteri sampai mencapai 25 persen nilai normal, aliran darah melalui tungkai yang terisolasi meningkat kira-kira tiga kali lipat; yaitu, aliran darah meningkat hampir cukup, tetapi tidak cukup untuk mengompensasi penurunan jumlah oksigen di dalam darah, jadi nyaris mempertahankan penyediaan oksigen yang relatif konstan ke jaringan.

Keracunan sianida total terhadap penggunaan oksigen oleh area jaringan lokal dapat menyebabkan kenaikan aliran darah setempat sebanyak tujuh kali lipat, menunjukkan pengaruh ekstrem defisiensi oksigen terhadap peningkatan aliran darah.

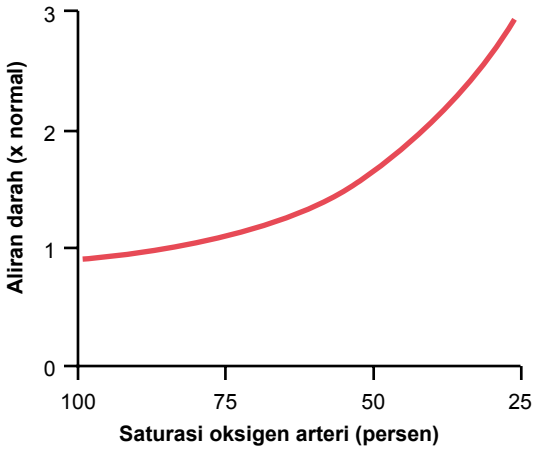
Terdapat dua teori dasar pengaturan aliran darah lokal yang terjadi ketika kecepatan metabolisme jaringan berubah atau ketersediaan oksigen berubah. Kedua teori tersebut yaitu (1) *teori vasodilator* dan (2) t*eori kekurangan oksigen.*

**Teori Vasodilator untuk Pengaturan Akut Aliran Darah Lokal—Kemungkinan Peran Khusus Adenosin.**

Menurut teori ini, makin cepat metabolisme atau makin kurang penyediaan oksigen atau zat nutrisi lainnya ke suatu jaringan, makin besar kecepatan pembentukan *zat vasodilator* di dalam sel jaringan tersebut. Zat vasodilator kemudian diyakini berdifusi melalui jaringan ke sfingter prekapiler, metarteriol, dan arteriol untuk menimbulkan vasodilatasi. Sebagian dari berbagai macam zat vasodilator yang telah dikemukakan adalah *adenosin, karbon dioksida, senyawa fosfat adenosin, histamin, ion kalium,* dan *ion hidrogen*




**Gambar 17-1** Efek peningkatan kecepatanmetabolisme terhadap aliran darah jaringan.




**Gambar 17-2** Efek penurunan saturasi oksigen arteri terhadap atiran darah melalui isolasi tungkai seekor anjing.

Zat vasodilator mungkin dibebaskan dari jaringan sebagai reaksi terhadap defisiensi oksigen. Contohnya, percobaan-percobaan telah memperlihatkan bahwa penurunan ketersediaan oksigen dapat menyebabkan baik adenosin maupun asam laktat (yang mengandung ion hidrogen) dibebaskan ke dalam ruang di antara sel-sel jaringan; zat tersebut kemudian menyebabkan vasodilatasi akut yang hebat dan karena itu bertanggung jawab sepenuhnya atau sebagian, terhadap pengaturan aliran darah setempat. Zat vasodilator, seperti karbon dioksida, asam laktat, dan ion kalium, cenderung meningkat di jaringan apabila aliran darah berkurang dan metabolisme sel berjalan dengan laju yang sama, atau apabila metabolisme sel mendadak meningkat. Dengan meningkatnya konsentrasi metabolit vasodilator, terjadi vasodilatasi arteriol yang meningkatkan aliran darah jaringan dan mengembalikan konsentrasi metabolit jaringan menuju nornal.

Banyak ahli faal meyakini bahwa *adenosin* merupakan vasodilator lokal penting untuk pengaturan aliran darah lokal. Contohnya, sejumlah kecil vasodilator adenosin dibebaskan dari sel otot jantung bila aliran darah koroner sangat kurang, dan hal tersebut menyebabkan vasodilatasi lokal yang cukup untuk mengembalikan aliran darah koroner ke keadaan normal. Selain itu, setiap kali jantung menjadi lebih aktif dari keadaan normal dan metabolisme jantung sangat meningkat, hal ini juga akan menyebabkan peningkatan pemakaian oksigen, diikuti oleh (1) penurunan konsentrasi oksigen di sel otot jantung dengan akibat (2) degradasi adenosin trifosfat (ATP), yang akan (3) meningkatkan pelepasan adenosin. Diyakini bahwa banyak adenosin tersebut keluar dari sel otot jantung untuk menimbulkan vasodilatasi koroner, menyebabkan peningkatan aliran darah koroner guna memenuhi kebutuhan zat nutrisi yang meningkat pada jantung aktif

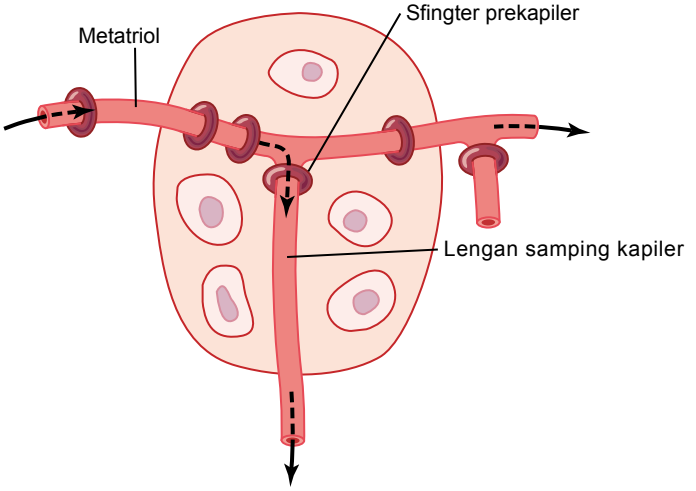
Meskipun bukti penelitian masih kurang jelas, banyak ahli faal juga mengemukakan bahwa mekanisme adenosin yang sama merupakan pengendali aliran darah penting di otot rangka dan di banyak jaringan lainnya, demikian pula di jantung. Namun, sulit untuk membuktikan bahwa satu zat vasodilator apapun (termasuk adenosin) dalam jumlah cukup memang dibentuk di jaringan untuk menimbulkan seluruh kenaikan aliran darah yang terukur. Lebih memungkinkan bahwa kombinasi dari beberapa vasodilator yang dilepas oleh jaringan berperan serta dalam pengaturan aliran darah.

**Teori Kekurangan Oksigen untuk Pengaturan Aliran Darah Lokal.** Meskipun teori vasodilator diterima secara luas, beberapa fakta kritis telah menyebabkan ahli faal lain lebih menyukai teori lainnya, yang dapat disebut sebagai teori kekurangan oksigen atau, lebih tepatnya, teori kekurangan zat nutrisi (karena selain oksigen, zat nutrisi lain juga terlibat). Oksigen (dan zat nutrisi lainnya) diperlukan sebagai zat nutrisi metabolik untuk menimbulkan kontraksi otot vaskular. Oleh karena itu, bila oksigen tidak cukup tersedia, cukup beralasan untuk menganggap bahwa pembuluh darah akan mengalami relaksasi dan karena itu, secara alamiah akan berdilatasi. Selain itu, peningkatan penggunaan oksigen di jaringan sebagai akibat peningkatan metabolisme, secara teoretis dapat menurunkan ketersediaan oksigen ke serat otot polos di pembuluh darah setempat. Hal tersebut juga akan menyebabkan vasodilatasi setempat.

Suatu mekanisme yang menerangkan kerjanya teori kekurangan oksigen ditunjukkan pada Gambar 17-3. Gambar ini memperlihatkan sebuah unit jaringan, yang terdiri atas metarteriol dengan sebuah lengan sisi kapiler dan jaringan di sekitarnya. Di tempat asal kapiler tersebut terdapat *sfingter prekapiler,* dan di sekeliling metarteriol terdapat beberapa serat otot polos lainnya. Pengamatan jaringan ini di bawah mikroskop contohnya, pada sayap kelelawar terlihat bahwa sfingter prekapiler normalnya dalam keadaan terbuka total atau tertutup total. Jumlah sfingter prekapiler yang terbuka setiap saat secara kasar sebanding dengan kebutuhan jaringan akan zat nutrisi. Sfingter prekapiler dan metarteriol membuka dan menutup secara berirama beberapa kali per menit, dengan lama fase pembukaan yang sebanding dengan kebutuhan metabolik jaringan akan oksigen. Siklus pembukaan dan penutupan ini disebut *vasomotion.*

Mari kita bahas bagaimana konsentrasi oksigen di jaringan setempat mengatur aliran darah melalui area tersebut. Oleh karena otot polos memerlukan oksigen untuk tetap berkontraksi, kita dapat menganggap bahwa kekuatan kontraksi sfingter prekapiler akan meningkat bersama dengan kenaikan konsentrasi oksigen. Akibatnya, ketika konsentrasi oksigen di jaringan meningkat sampai di atas nilai tertentu, sfingter prekapiler dan metarteriol diduga akan menutup sampai sel-sel jaringan menggunakan kelebihan oksigen. Namun ketika kelebihan oksigen sudah habis terpakai dan konsentrasi oksigen menurun cukup banyak, sfingter akan membuka lagi untuk memulai siklus kembali.

Jadi, berdasarkan data yang tersedia, baik *teori zat vasodilator* maupun *teori kekurangan oksigen* dapat menjelaskan pengaturan akut aliran darah lokal sebagai respons terhadap kebutuhan metabolik jaringan. Kebenaran mungkin terletak pada kombinasi dari kedua mekanisme tersebut.




**Gambar 17-3** Diagram sebuah area unit jaringan untuk menjelaskan pengendalian umpan-balik akut setempat pada aliran darah, memperlihatkan metarteriol yang melewati jaringan dan *lengan sisi kapiler* dengan *sfingter prekapiler nya* guna mengendalikan aliran darah kapiler.

**Kemungkinan Peran Zat Nutrisi selain Oksigen pada Pengendalian Aliran Darah Lokal.** Pada keadaan tertentu, telah diperlihatkan bahwa kekurangan glukosa di dalam darah perfusi dapat menyebabkan vasodilatasi jaringan setempat. Selain itu, efek yang sama dapat timbul bila terjadi defisiensi zat nutrisi lain, seperti asam amino atau asam lemak, walaupun hal ini belum pernah diteliti secara adekuat. Selain itu, vasodilatasi terjadi pada penyakit defisiensi vitamin yang disebut *beri-beri,* yaitu pasien mengalami kekurangan zat-zat vitamin B seperti *tiamin, niasin,* dan *riboflavin.* Pada penyakit ini, aliran darah pembuluh perifer di hampir setiap bagian tubuh sering kali meningkat dua sampai tiga kali lipat. Oleh karena vitamin-vitamin ini semuanya dibutuhkan pada proses fosforilasi yang diinduksi oksigen untuk menghasilkan ATP di sel jaringan, kita dapat mengerti bahwa defisiensi vitamin tersebut dapat menimbulkan penurunan kemampuan kontraktilitas otot polos dan juga vasodilatasi lokal.

## Contoh-Contoh Khusus Pengendatian "Metabolik" Akut terhadap Aliran Darah Lokal

Mekanisme yang telah kita bahas sejauh ini untuk pengaturan aliran darah lokal disebut "mekanisme metabolik" karena semua mekanisme tersebut berfungsi sebagai respons terhadap kebutuhan metabolik jaringan. Dua contoh khusus tambahan pengaturan metabolik aliran darah lokal adalah *hiperemia reaktif* dan *hiperemia aktif.*

**Hiperemia Reaktif.** Bila penyediaan darah ke jaringan terhambat selama beberapa detik sampai satu jam atau lebih dan kemudian hambatannya dihilangkan, aliran darah melalui jaringan biasanya akan segera meningkat sebesar empat sampai tujuh kali normal; kenaikan aliran ini akan berlanjut selama beberapa detik bila hambatan berlangsung hanya beberapa detik tetapi kadang-kadang berlanjut sampai berjam-jam bila aliran darah terhenti selama satu jam atau lebih. Fenomena ini disebut hiperemia reaktif.

Hiperemia reaktif adalah manifestasi lain mekanisme pengaturan aliran darah "metabolik" lokal; yaitu, kurangnya aliran darah akan mengaktifkan semua faktor yang menyebabkan vasodilatasi. Sesudah suatu periode singkat penyumbatan vaskular, aliran darah tambahan selama fase hiperemia reaktif akan berlangsung cukup lama untuk mengganti hampir semua kekurangan oksigen jaringan yang terhutang selama periode penyumbatan. Mekanisme ini menekankan hubungan erat antara pengaturan aliran darah lokal dengan penghantaran oksigen dan zat nutrisi lain ke jaringan.

**Hiperemia Aktif.** Bila jaringan menjadi sangat aktif, seperti otot yang sedang dilatih, kelenjar gastrointestinal selama periode hipersekresi, atau bahkan otak selama aktivitas mental cepat, laju aliran darah melalui jaringan akan meningkat. Sekali lagi, hanya dengan memakai prinsip dasar pengendalian aliran darah lokal, kita dengan mudah dapat memahami hiperemia aktif. Kenaikan metabolisme lokal menyebabkan sel-sel dengan cepat melahap zat nutrisi di cairan jaringan dan juga mengeluarkan sejumlah besar zat vasodilator. Akibatnya akan terjadi dilatasi pembuluh darah setempat dan karena itu, aliran darah lokal akan meningkat. Dengan cara tersebut, jaringan yang aktif akan menerima zat nutrisi tambahan yang diperlukan untuk mempertahankan tingkatan fungsinya yang baru. Seperti ditekankan di awal, hiperemia aktif pada otot rangka dapat meningkatkan aliran darah otot setempat sampai 20 kali lipat sewaktu berolahraga dengan intensif.

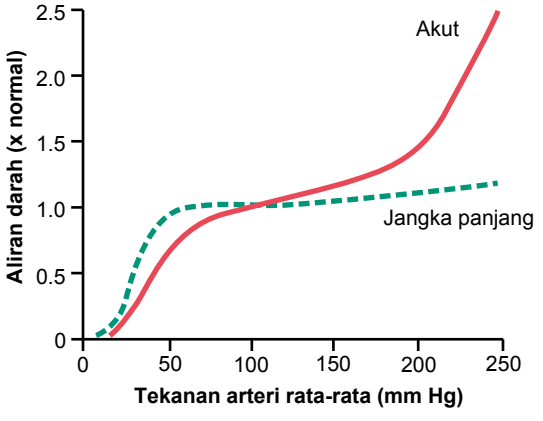
## "Autoregulasi" Aliran Darah Ketika Tekanan Arteri Berubah dari Normal—Mekanisme "Metabolik" dan "Miogenik"

Di setiap jaringan tubuh, kenaikan tekanan arteri yang cepat menyebabkan peningkatan aliran darah segera. Akan tetapi, dalam waktu kurang dari semenit, aliran darah di sebagian besar jaringan kembali hampir ke tingkat normal meskipun tekanan arteri tetap tinggi. Kembalinya aliran ini ke tingkat normal disebut *"autoregulasi"* aliran darah. Setelah terjadi autoregulasi, aliran darah lokal di sebagian besar jaringan tubuh dapat dikaitkan dengan tekanan arteri yang kira-kira sesuai dengan kurva "akut" dengan garis utuh pada Gambar 17-4. Perhatikan bahwa pada nilai tekanan arteri antara sekitar 70 mm Hg dan 175 mm Hg, aliran darah hanya meningkat 20 sampai 30 persen walaupun tekanan arteri meningkat sebanyak 150 persen.

Selama hampir seabad, telah dikemukakan dua pendapat untuk menerangkan mekanisme autoregulasi akut tersebut. Dua pendapat ini disebut (1) teori metabolik dan (2) teori miogenik.

*Teori metabolik* dapat dipahami secara mudah dengan menerapkan prinsip dasar pengaturan aliran darah lokal yang telah dibicarakan sebelumnya. Jadi, bila tekanan arteri menjadi terlalu tinggi, kelebihan aliran akan memberikan terlalu banyak oksigen dan zat nutrisi lain ke jaringan serta "membersihkan" vasodilator yang dilepas oleh jaringan. Zat makanan ini (terutama oksigen) dan penurunan kadar vasodilator jaringan kemudian menyebabkan pembuluh darah berkonstriksi dan aliran kembali mendekati normal meskipun tekanan terus meninggi.

Namun, teori miogenik, menunjukkan bahwa masih ada mekanisme lain yang tidak berhubungan dengan metabolisme jaringan, yang menjelaskan fenomena autoregulasi. Teori ini didasarkan pada pengamatan bahwa regangan tiba-tiba pada pembuluh darah kecil menyebabkan kontraksi otot polos dinding pembuluh.




**Gambar 17-4** Efek berbagai tingkatan tekanan arteri terhadap aliran darah melalui sebuah otot. *Garis kurva utuh* memperlihatkan efek yang akan terjadi jika tekanan arteri meningkat selama beberapa menit. *Garis kurva putus-putus* memperlihatkan efek yang akan terjadi jika tekanan arteri meningkat dengan lambat selama periode beberapa minggu.

Oleh karena itu, ada anggapan bahwa bila tekanan arteri tinggi meregang pembuluh, hal ini akan menyebabkan konstriksi vaskular reaktif yang menurunkan aliran darah hampir mendekati normal. Sebaliknya, pada tekanan rendah, derajat regangan pembuluh berkurang, sehingga otot polos berelaksasi, mengurangi tahanan vaskular dan membantu mengembalikan aliran menuju normal.

Respons miogenik merupakan sifat alamiah yang dimiliki oleh otot polos vaskular dan dapat terjadi di luar pengaruh saraf atau hormon. Hal tersebut terutama terjadi di arteriol tetapi dapat juga dijumpai di arteri, venula, vena, dan bahkan di pembuluh limfe. Kontraksi miogenik diawali dengan depolarisasi vaskular yang diinduksi oleh regangan, yang kemudian akan meningkatkan masukan ion kalsium dari cairan ekstrasel ke dalam sel, mengakibatkan pembuluh-pembuluh tersebut berkontraksi. Perubahan pada tekanan vaskular juga dapat membuka atau menutup kanal ion lain yang memengaruhi kontraksi vaskular. Mekanisme yang digunakan perubahan tekanan untuk dapat menutup atau membuka kanal ion masih belum diketahui dengan pasti, namun agaknya melibatkan efek mekanik tekanan terhadap protein ekstrasel yang terikat pada elemen sitoskeleton dinding vaskular atau pada kanal ion itu sendiri.

Mekanisme miogenik tampaknya penting dalam mencegah regangan pembuluh darah berlebihan ketika tekanan darah meningkat. Namun, peran mekanisme miogenik dalam pengaturan aliran darah masih belum jelas karena mekanisme pendeteksi tekanan ini tidak dapat secara langsung mendeteksi adanya perubahan aliran darah di jaringan. Bahkan faktor metabolik tampaknya mengenyampingkan mekanisme miogenik pada keadaan-keadaan saat kebutuhan metabolik jaringan meningkat secara bermakna, misalnya selama latihan otot intensif, yang dapat menimbulkan peningkatan aliran darah otot rangka dramatis.

### Mekanisme Khusus Pengendalian Akut Aliran Darah di Jaringan Tertentu

Walaupun mekanisme umum pengendalian aliran darah lokal yang telah dibahas sejauh ini terdapat di hampir seluruh jaringan tubuh, terdapat mekanisme yang cara kerjanya berbeda sama sekali di beberapa area khusus. Seluruh mekanisme dibahas di semua bagian bab ini dalam kaitannya dengan organ-organ spesifik, tetapi dua organ terpenting adalah sebagai berikut.

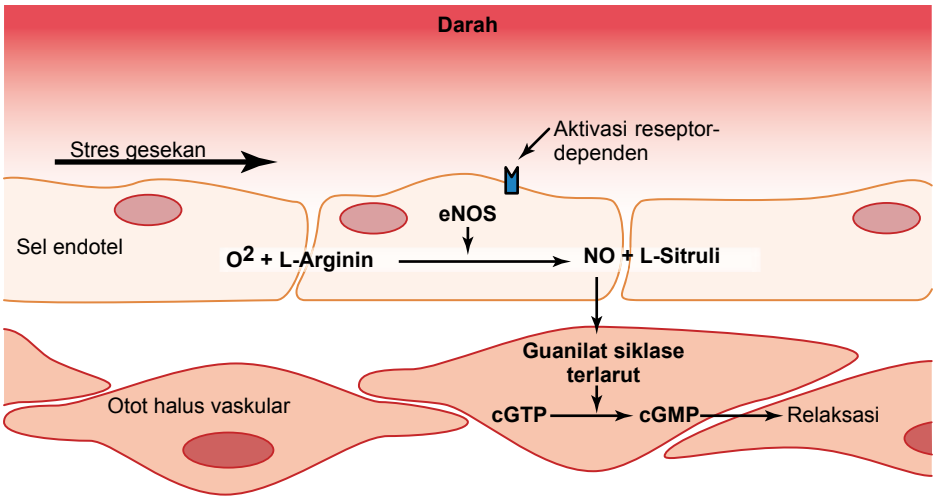
1. Di ginjal, pengaturan aliran darah sebagain besar dijalankan melalui mekanisme yang disebut *umpan balik tubuloglomerulus,* di mana komposisi cairan di bagian awal tubulus distal dideteksi oleh struktur epitel tubulus yang disebut makula densa pada tubulus distal itu sendiri. Struktur tersebut terdapat di tubulus distal yang terletak bersebelahan dengan arteriol aferen dan aferen pada nefron *aparatus jukstaglomerulus.* Apabila terlalu banyak cairan difiltrasi dari darah melalui glomerulus ke dalam sistem tubulus, sinyal umpan balik dari makula densa menyebabkan konstriksi areteriol aferen, dalam hal ini akan menurunkan baik aliran darah ke ginjal maupun laju filtrasi glomerulus kembali ke atau mendekati normal. Rincian mekanisme ini dibahas di Bab 26.
2. Di *otak*, selain konsentrasi oksigen jaringan yang berfungsi untuk mengendalikan aliran darah, konsentrasi karbon dioksida dan ion hidrogen juga berperan penting. Peningkatan salah satu atau kedua ion tersebut mendilatasi pembuluh serebral dan memungkinkan pembersihan cepat kelebihan karbon dioksida atau ion hidrogen di jaringan otak. Hal ini penting karena *tingkat kepekaan rangsang otak itu sendiri sangat bergantung pada pengendalian cermat oleh konsentrasi karbon dioksida dan konsentrasi ion hidrogen.* Mekanisme khusus untuk pengaturan aliran darah serebral ini dibahas di Bab 61.
3. Pada kulit, pengendalian aliran darah berkaitan erat dengan pengaturan suhu tubuh. Aliran kutaneus dan subkutaneus mengatur pengeluaran panas tubuh dengan cara mengukur penghantaran panas dari inti tubuh ke permukaan tubuh, tempat panas dilepas ke lingkungan. Aliran darah kulit sebagian besar dikendalikan oleh sistem saraf pusat melalui saraf simpatis, seperti dibahas pada Bab 73. Meskipun aliran darah ke kulit hanya sekitar 3 ml/menit/100 g jaringan pada suhu sejuk, apabila diperlukan, perubahan nilai cukup besar dapat terjadi. Apabila manusia dipaparkan terhadap pemanasan tubuh, aliran darah kulit dapat meningkat berlipat ganda, mencapai 7 sampai 8 L/ menit untuk seluruh tubuh. Apabila suhu tubuh diturunkan, aliran darah kulit berkurang, turun sampai sedikit di atas nol pada suhu yang sangat rendah. Meskipun terjadi vasokonstriksi hebat, aliran darah kulit masih cukup besar untuk memenuhi kebutuhan dasar metabolik kulit

### Pengendalian Aliran Darah Jaringan oleh Faktor Relaksasi atau Konstriksi Asal-Endotel (Endothelial-Derived Relaxing or Constricting Factors)

Sel-sel endotel yang melapisi pembuluh darah mensintesis berbagai substansi, yang bila dilepaskan, dapat memengaruhi derajat konstraksi atau relaksi dinding arteri. Peran fisiologis berbagai faktor relaksasi atau konstriksi asal endotel ini baru mulai dimengerti dan aplikasi klinisnya, pada sebagian besar kasus, belum dikembangkan.

**Oksida Nitrat—Vasodilator yang Dilepas Sel Endotel Sehat.** Faktor relaksasi asal endotel terpenting adalah *oksida nitrat (nitric oxide/NO),* gas Iipofilik yang dilepas sel endotel sebagai respons terhadap berbagai rangsang kimia atau fisik. *Enzim oksida nitrat sintase (nitric oxide synthase/NOS)* pada sel endotel menyistesis NO dari arginin dan oksigen melalui reduksi nitrat anorganik. Setelah berdifusi ke luar sel endotel, di dalam darah NO hanya memiliki waktu paruh sekitar 6 detik dan bekerja terutama di jaringan setempat tempat ia dilepas. NO mengaktivasi guanilat siklase terlarut di dalam otot polos vaskular (Gambar 17-5), menyebabkan konversi guanosin trifosfat siklik *(cyclic guanylate trophosphate/cGTP)* menjadi guanosin monofosfat siklik *(cyclic guanosine monophosphatel cGMP)* serta aktivasi *cGMP-depandent protein kinase (PKG),* yang memiliki beberapa kegiatan yang menyebabkan relaksasi pembuluh darah.

Saat darah mengalir melalui arteri dan arteriol, terjadi stres gesekan (shear stres) pada sel endotel akibat tarikan viskositas




**Gambar 17-5** Enzim oksida nitrat sintase (nitric oxide synthase enzyme/eNOS) pada sel endotel mensintesis oksida nitrat (nitric oxide/NO) dari arginin dan oksigen. NO mengaktifkan guanilat siklase terlarut di dalam sel otot polos vaskular, menghasilkan konversi guanosin trifosfat siklik (cyclic guanosine triphosphatelcGTP) menjadi guanosin monofosfat siklik (cyclic guanosine monophosphate/cGMP) yang akhirnya menyebabkan relaksasi pembuluh darah.

dinding vaskular. Stres ini meliukkan sel endotel menuju arah aliran dan menyebabkan peningkatan pelepasan NO yang bermakna. NO selanjutnya merelaksasi pembuluh darah. Hal ini menguntungkan, karena pengendalian aliran darah jaringan melalui mekanisme metabolik setempat terutama mendilatasi arteri dan arteriol yang sangat kecil di setiap jaringan. Namun, saat terjadi peningkatan aliran darah melalui bagian mikrovaskular sirkulasi, terjadi perangsangan sekunder berupa pelepasan NO dari pembuluh yang lebih besar, akibat peningkatan aliran dan stres gesekan pada pembuluh tersebut. NO yang dilepas akan meningkatkan diameter pembuluh darah ke hulu (proksimal) yang lebih besar setiap kali aliran darah mikrovaskular ke arah hilir (distal) meningkat. Tanpa respons yang demikian, efektivitas pengendalian aliran darah setempat akan menurun karena terjadi tahanan yang bermakna terhadap aliran darah di arteri kecil bagian hulu (proksimal).

Sintesis dan pelepasan NO dari sel endotel juga dirangsang oleh beberapa vasokonstriktor, seperti angiotensin II, yang berikatan dengan reseptor spesifik pada sel endotel. Peningkatan pelepasan NO melindungi terhadap vasokonstriksi berlebihan.

Apabila terjadi kerusakan sel endotel akibat hipertensi kronis atau aterosklerosis, gangguan sintesis NO dapat turut berkontribusi pada terjadinya vasokonstriksi hebat dan memperberat hipertensi maupun kerusakan endotel, yang bila tidak diobati, akhirnya dapat menyebabkan cedera vaskular dan kerusakan jaringan yang rentan seperti jantung, ginjal, dan otak. Bahkan sebelum ditemukannya NO, para klinisi menggunakan nitrogliserin, amil nitrat dan derivet nitrat lainnya untuk mengobati pasien dengan angina pektoris, yaitu nyeri dada hebat yang disebabkan iskemia otot jantung. Obat-obat ini, bila dipecah secara kimia, melepas NO dan menimbulkan dilatasi pembuluh darah di seluruh tubuh, termasuk pembuluh darah koroner.

Penerapan penting lain fisiologi dan farmakologi NO adalah pengembangan dan penggunaan klinis obat (seperti sildenafil) yang menghambat cGMP specific phosphodiesterase-5 (PDE-5), suatu enzim yang menghancurkan cGMP. Dengan menghambat penghancuran cGMP, inhibitor PDE-5 secara efektif memperpanjang kerja NO untuk menimbulkan vasodilatasi. Penggunaan utama inhibitor PDE-5 di klinik adalah untuk mengobati disfungsi ereksi. Ereksi penis disebabkan oleh impuls saraf parasimpatis melalui saraf pelvis menuju penis, tempat neurotransmiter asetilkolin dan NO dilepaskan. Dengan mencegah penghancuran NO, inhibitor PDE-5 meningkatkan dilatasi pembuluh darah penis dan membantu ereksi, seperti dibahas pada Bab 80.

**Endotelin—Vasokonstriktor Kuat yang Dilepas Endotel Rusak.** Sel endotel juga melepas zat vasokonstriktor. Zat yang paling penting adalah endotelin, suatu peptida besar dengan 21 peptida asam amino yang hanya dalam jumlah nanogram menimbulkan vasokonstriksi kuat. Substansi ini terdapat di dalam sel endotel semua atau hampir semua pembuluh darah tetapi sangat meningkat apabila pembuluh terluka. Umumnya rangsang untuk pelepasannya adalah kerusakan endotel, seperti yang disebabkan oleh kehancuran jaringan atau penyuntikan zat kimia perusak ke dalam pembuluh darah. Setelah kerusakan hebat pada pembuluh darah, pelepasan endotelin setempat dan vasokonstriksi yang menyusul akan membantu mencegah perdarahan berlebihan arteri berdiameter sampai sebesar 5 mm yang mungkin terluka akibat cedera.

Peningkatan pelepasan endotelin juga diyakini berkontribusi pada vasokonstriksi apabila sel endotel rusak akibat hipertensi. Obat yang menghambat reseptor endotelin telah digunakan untuk mengobati hipertensi pulmonal namun belum secara umum digunakan untuk menurunkan tekanan darah pasien dengan hipertensi arteri sistemik.

## Pengaturan Aliran Darah Jangka Panjang

Sejauh ini, sebagian besar mekanisme pengaturan aliran darah lokal yang telah kita bahas, bekerja dalam waktu beberapa detik sampai beberapa menit setelah kondisi jaringan setempat berubah. Namun, meskipun mekanisme akut ini sudah teraktivasi penuh, aliran darah biasanya hanya disesuaikan sekitar tiga perempat kebutuhan tambahan jaringan yang

sesungguhnya. Misalnya, bila tekanan arteri mendadak meningkat dari 100 mm Hg menjadi 150 mm Hg, aliran darah akan meningkat hampir seketika kira-kira 100 persen. Kemudian, dalam waktu 30 detik sampai 2 menit, aliran menurun sampai kira-kira 10 sampai 15 persen di atas nilai kontrol semula. Hal ini menggambarkan kecepatan mekanisme akut untuk pengaturan aliran darah setempat, tetapi pada waktu yang bersamaan, juga memperlihatkan bahwa pengaturan ini masih kurang lengkap karena masih ada kelebihan 10 sampai 15 persen pada aliran darah.

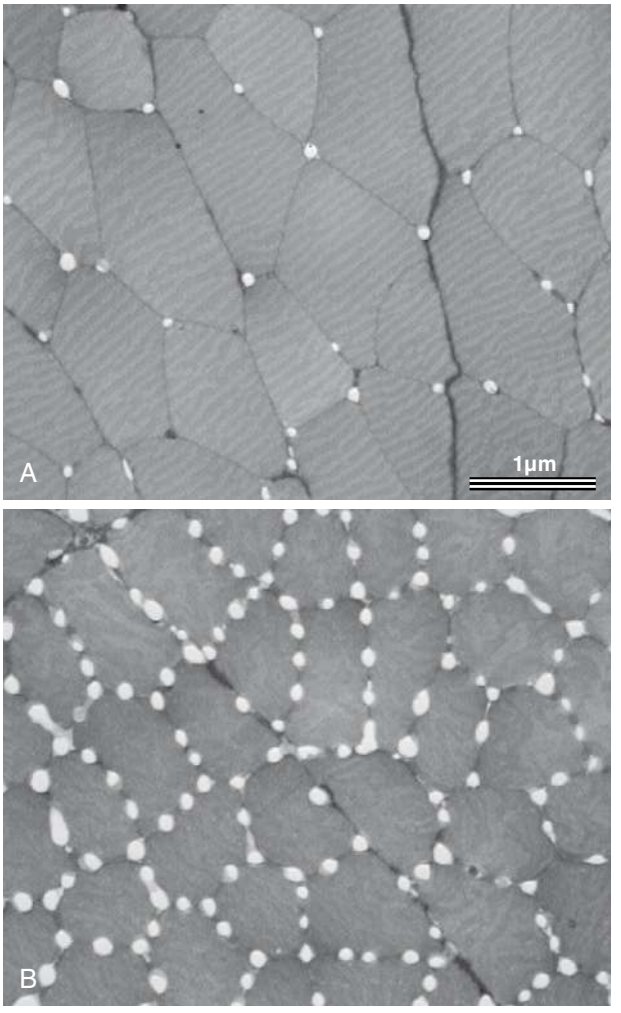
Akan tetapi, dalam waktu beberapa jam, hari atau minggu, suatu jenis pengaturan aliran darah lokal jangka panjang muncul sebagai tambahan terhadap pengendalian akut. Pengaturan jangka panjang ini merupakan pengendalian aliran darah yang jauh lebih lengkap. Contohnya, seperti pada kasus di atas, bila tekanan arteri seterusnya tetap berada pada 150 mm Hg, dalam waktu beberapa minggu, aliran darah yang melalui jaringan secara bertahap akan kembali mendekati keadaan normal. Gambar 17-4 menggambarkan keefektifan yang luar biasa pengaturan aliran darah lokal jangka panjang oleh kurva dengan garis putus-putus. Perhatikan bahwa begitu pengaturan jangka panjang muncul, perubahan jangka panjang terhadap tekanan arteri antara nilai 50 dan 250 mm Hg hanya sedikit berpengaruh terhadap kecepatan aliran darah setempat.

Pengaturan jangka panjang aliran darah terutama penting ketika kebutuhan metabolik jaringan berubah. Jadi, bila suatu jaringan menjadi terlalu aktif secara kronis dan karena itu membutuhkan kenaikan jumlah oksigen dan zat nutrisi lain, jumlah dan ukuran arteriol dan kapiler biasanya meningkat dalam waktu beberapa minggu untuk memenuhi kebutuhan jaringan kecuali jika sistem sirkulasi telah menjadi patologis atau terlalu tua untuk memberi respons.

### Mekanisme Pengaturan Jangka Panjang—Perubahan "Vaskularitas Jaringan"

Mekanisme pengaturan aliran darah lokal jangka panjang pada dasarnya adalah pengubahan jumlah vaskularitas jaringan. Contohnya, jika metabolisme di suatu jaringan meningkat untuk jangka waktu lama, vaskularitas akan meningkat, suatu proses yang umumnya disebut *angiogenesis;* jika metabolisme jaringan tersebut menurun, vaskularitas akan menurun. Gambar 17-6 memperlihatkan peningkatan besar dalam jumlah kapiler otot tibialis anterior tikus yang diberi rangsang listrik agar berkontraksi singkat secara periodik, setiap hari. selama 30 hari, dibandingkan otot tungkai lainnya yang tidak diberi rangsang.

Jadi, terdapat rekonstruksi vaskularitas jaringan yang nyata untuk memenuhi kebutuhan jaringan. Rekonstruksi ini terjadi sangat cepat (dalam beberapa hari) pada hewan muda. Hal ini juga cepat timbul pada jaringan yang baru tumbuh, seperti jaringan parut dan jaringan kanker; namun, timbul sangat lambat pada jaringan yang sudah cukup lama terbentuk. Oleh karena itu, waktu yang dibutuhkan untuk pengaturan jangka panjang mungkin hanya berlangsung beberapa hari pada neonatus atau selama berbulan-bulan pada orangtua. Selanjutnya, derajat akhir respons jauh lebih baik pada jaringan muda dibandingkan jaringan tua, sehingga pada neonatus, vaskularitas akan menyesuaikan diri hampir tepat sesuai dengan kebutuhan jaringan akan aliran darah, sedangkan pada jaringan




**Gambar 17-6** Peningkatan besar jumlah kapiler (titik putih) pada otot tibialis anterior tikus yang diberi rangsang listrik agar setiap kali berkontraksi untuk jangka waktu pendek selama 30 hari (B). dibandingkan dengan otot yang tidak dirangsang (A). Diperlihatkan bahwa 30 hari pemberian rangsang berselang (intermiten) mengubah otot tibialis anterior glikolitik yang dominannya otot kedut cepat menjadi otot oksidatif yang dominannya otot kedut lambat disertai peningkatan jumlah kapiler dan penurunan diameter serat. (Foto merupakan sumbangan Dr. Thomas Asair).

tua, vaskularitas sering kali tertinggal jauh di bawah kebutuhan jaringan.

### Peran Oksigen dalam Pengaturan Jangka Panjang

Oksigen tidak hanya penting bagi pengaturan akut aliran darah lokal tetapi juga untuk pengaturan jangka panjang. Salah satu contohnya adalah meningkatnya vaskularitas jaringan pada hewan yang hidup di tempat ketinggian *(high altitude)* dengan kadar oksigen atmosfer rendah. Contoh kedua adalah embrio ayam yang ditetaskan dalam lingkungan kadar oksigen rendah mempunyai konduktivitas pembuluh darah jaringan dua kali lebih besar dibandingkan pada keadaan normal. Pengaruh oksigen ini juga ditunjukkan secara dramatis pada bayi manusia prematur yang dimasukkan ke dalam tenda oksigen untuk tujuan terapeutik. Kelebihan oksigen hampir segera menyebabkan terhentinya pertumbuhan vaskular baru di retina mata bayi prematur dan bahkan menyebabkan degenerasi beberapa pembuluh darah kecil yang sudah terbentuk. Bila bayi kemudian dikeluarkan dari tenda dksigen, timbul pertumbuhan

berlebihan yang pesat pembuluh baru untuk mengompensasi penurunan mendadak ketersediaan oksigen; bahkan, sering kali terdapat pertumbuhan berlebihan dalam jumlah sangat banyak sehingga pembuluh darah retina tumbuh masuk dari retina ke dalam vitreus humor mata; dan hal ini pada akhirnya akan menyebabkan kebutaan (Keadaan ini *disebut fibroplasia retrolental.)*

### Pentingnya Faktor Pertumbuhan Endotel Vaskular dalam Pembentukan Pembuluh Darah Baru

Telah ditemukan selusin atau lebih faktor yang meningkatkan pertumbuhan pembuluh darah baru, yang hampir seluruhnya berupa peptida kecil. Tiga dari faktor-faktor tersebut yang telah dikenali dengan baik adalah faktor pertumbuhan endotel vaskular (vascular endothelial growth factors/VEGF), faktor pertumbuhan fibroblas, dan angiogenin, masing-masing telah diisolasikan dari jaringan dengan suplai darah yang tidak adekuat. Diperkirakan, defisiensi oksigen jaringan, atau nutrien lainnya, atau kedua-duanya, yang mengarah pembentukan faktor pertumbuhan vaskular (disebut juga "faktor angiogenik").

Pada dasarnya, semua faktor angiogenik menimbulkan pertumbuhan pembuluh baru dengan cara sama. Faktor-faktor tersebut menyebabkan pembuluh baru tumbuh dari pembuluh-pembuluh kecil lainnya. Langkah pertama adalah disolusi membran basal sel endotel di tempat pertumbuhan. Hal ini diikuti oleh reproduksi cepat sel-sel endotel baru yang kemudian mengalir keluar melalui dinding perpanjangan pembuluh ke arah sumber faktor angiogenik. Sel-sel di setiap pembuluh terus-menerus membelah diri dan dengan cepat melipat menjadi suatu tabung. Selanjutnya, tabung tersebut terhubung dengan tabung lain yang bertunas dari pembuluh donor lain (arteriol atau venula lain) dan membentuk suatu lengkung kapiler tempat darah mulai mengalir. Jika aliran cukup besar, sel-sel otot polos akhirnya masuk ke dalam dinding, sehingga beberapa pembuluh baru akhirnya tumbuh menjadi arteriol baru atau venula atau mungkin pembuluh berukuran lebih besar. Jadi, angiogenesis menjelaskan cara faktor metabolik di jaringan lokal dapat menyebabkan pertumbuhan pembuluh baru.

Zat tertentu lainnya, seperti beberapa hormon steroid, memiliki efek yang berlawanan terhadap pembuluh darah kecil, kadang-kadang bahkan menyebabkan disolusi sel-sel vaskular dan hilangnya pembuluh. Oleh karena itu, pembuluh darah dapat dibuat menghilang bila tidak dibutuhkan. Peptida yang dihasilkan jaringan dapat menghambat pertumbuhan pembuluh darah baru. Contohnya angiostatin, fragmen protein plasminogen, adalah suatu inhibitor angiogenesis alami. Endostatin, adalah antiangiogenik lain yang berasal dari pemecahan kolagen tipe XVII. Meskipun fungsi fisiologik, substansi antiangiogenik tepatnya masih belum diketahui, menjadi minat yang besar mengenai potensi penggunaanya dalam menghentikan pertumbuhan pembuluh darah pada tumor ganas, dan dengan demikian mencegah peningkatan aliran darah yang diperlukan untuk menunjang kebutuhan nutrien pada pertumbuhan tumor yang pesat.

**Vaskularitas Ditentukan oleh Kebutuhan Maksimum Aliran Darah, dan Bukan oleh Kebutuhan Rata-rata.** Satu karakteristik penting yang dimiliki oleh pengaturan vaskular jangka panjang yaitu bahwa vaskularitas terutama ditentukan oleh kebutuhan *maksimum* aliran darah dan bukan oleh kebutuhan rata-rata. Contohnya, selama olah raga berat, kebutuhan aliran darah di seluruh tubuh sering kali meningkat enam sampai delapan kali aliran darah istirahat. Kelebihan aliran ini mungkin tak dibutuhkan lebih dari beberapa menit per hari. Namun, bahkan pada kebutuhan yang sesingkat itu pun, dapat menyebabkan terbentuknya VEGF dalam jumlah cukup di otot untuk meningkatkan vaskularisasinya sesuai kebutuhan. Jika tidak ada kemampuan ini, setiap kali seseorang mencoba melakukan olah raga berat, otot tak akan bisa memperoleh zat nutrisi yang dibutuhkan, terutama oksigen, sehingga otot akan gagal berkontraksi

Akan tetapi, setelah terbentuk vaskularisasi tambahan, pembuluh darah tambahan tersebut normalnya akan tetap berkonstriksi, dan terbuka untuk melewatkan aliran darah tambahan hanya jika terdapat rangsang setempat yang sesuai seperti kekurangan oksigen, rangsang vasodilator saraf atau rangsang lainnya yang membutuhkan aliran tambahan.

### Pembentukan Sirkulasi Kolateral-Suatu Fenomena Pengaturan Aliran Darah Lokal Jangka Panjang

Bila sebuah anteri atau vena di hampir semua jaringan tubuh manapun disumbat, suatu saluran pembuluh darah baru biasanya akan timbul di sekitar sumbatan dan memungkinkan kembalinya suplai darah setidaknya secara parsial ke jaringan tersebut. Tahap pertama dalam proses tersebut adalah dilatasi dari lengkung vaskular kecil yang sudah menghubungkan pembuluh di atas sumbatan dengan pembuluh di bawahnya. Dilatasi ini terjadi dalam waktu satu atau dua menit, yang menunjukkan bahwa dilatasi tersebut tampaknya diperantarai oleh faktor metabolik yang merelaksasi serat otot pembuluh kecil bersangkutan. Setelah tahap pembukaan awal pembuluh kolateral ini, aliran darah sering kali masih kurang dari seperempat yang diperlukan untuk memenuhi semua kebutuhan jaringan. Pembukaan selanjutnya terjadi dalam waktu jam-jam berikutnya, sehingga setelah 1 hari, separuh kebutuhan jaringan mungkin dapat terpenuhi, dan dalam waktu beberapa hari aliran darah umumnya cukup memadai untuk memenuhi kebutuhan jaringan.

Selama beberapa bulan berikutnya, pembuluh kolateral terus-menerus tumbuh, yang hampir selalu membentuk banyak saluran kolateral kecil dan bukan satu pembuluh tunggal besar. Pada keadaan istirahat, aliran darah biasanya kembali mendekati normal, tetapi saluran yang baru jarang berukuran cukup besar untuk menyediakan aliran darah yang diperlukan selama aktivitas jaringan berat. Jadi, pembentukan pembuluh kolateral mengikuti prinsip umum dari pengaturan aliran darah lokal akut dan jangka panjang, yaitu pengaturan akut menimbulkan dilatasi metabolik yang cepat, diikuti secara kronis oleh pertumbuhan dan pembesaran pembuluh baru selama berminggu-minggu dan berbulan-bulan.

Contoh terpenting pembentukan pembuluh darah kolateral dijumpai setelah terjadinya trombosis di salah satu arteri koroner. Hampir semua orang yang berumur 60 tahun telah memiliki sedikitnya satu cabang pembuluh koroner kecil yang tertutup atau setidaknya sebagian tersumbat. Namun sebagian besar orang tidak mengetahui bahwa hal ini telah terjadi karena kolateral telah terbentuk cukup cepat untuk mencegah kerusakan miokardium. lnilah yang terjadi pada kasus-kasus lainnya saat insufisiensi koroner timbul terlalu cepat atau terlalu parah untuk terbentuknya kolateral sehingga terjadi serangan jantung yang serius.

## Pengendalian Sirkulasi secara Humoral

Pengendalian sirkulasi secara humoral berarti pengendalian oleh zat-zat yang disekresi atau yang diabsorbsi ke dalam cairan tubuh seperti hormon dan faktor yang dihasilkan setempat. Beberapa zat ini dibentuk oleh kelenjar khusus dan dibawa di dalam darah ke seluruh tubuh. Zat lainnya dibentuk di daerah jaringan setempat dan hanya menimbulkan pengaruh sirkulasi setempat. Faktor-faktor humoral terpenting yang memengaruhi fungsi sirkulasi di antaranya adalah sebagai berikut.

### Zat Vasokonstriktor

**Norepinefrin dan Epinefrin.** *Norepinefrin* terutama adalah hormon vasokonstriktor yang amat kuat; *epinefrin* tidak begitu kuat dan di beberapa jaringan, bahkan menyebabkan vasodilatasi ringan. (Contoh khusus vasodilatasi akibat epinefrin dijumpai pada jantung untuk mendilatasikan arteri koroner selama peningkatan aktivitas jantung.)

Ketika sistem saraf simpatis dirangsang di sebagian besar atau di seluruh bagian tubuh selama terjadi stres atau olahraga, ujung saraf simpatis pada masing-masing jaringan akan melepaskan norepinefrin yang merangsang jantung dan mengonstriksi vena serta anteriol. Selain itu, saraf simpatis pada medula adrenal juga menyebabkan kelenjar ini mensekresi norepinefrin dan epinefrin ke dalam darah. Hormon-hormon ini kemudian bersirkulasi ke seluruh bagian tubuh dan menyebabkan efek perangsangan yang hampir sama dengan perangsangan simpatis langsung terhadap sirkulasi, sehingga tersedia dua sistem pengaturan: (1) perangsangan saraf secara langsung dan (2) efek tidak langsung dari norepinefrin dan/atau epinefrin di dalam darah yang bersirkulasi.

**Angiotensin II** Angiotensin II adalah zat vasokonstriktor kuat lainnya. Sebanyak *sepersejuta* gram dapat meningkatkan tekanan arteri manusia 50 mm Hg atau lebih.

Pengaruh angiotensin II adalah untuk mengonstriksi anteri kecil dengan kuat. Jika hal ini terjadi di suatu bagian jaringan yang terisolasi, aliran darah ke bagian tersebut dapat sangat berkurang. Namun, kepentingan nyata dari angiotensin II adalah bahwa angiotensin secara normal bekerja secara bersamaan pada banyak arteriol tubuh untuk meningkatkan *tahanan perifer total,* yang dengan demikian akan meningkatkan tekanan anteri. Jadi, hormon ini berperan secara integral dalam pengaturan tekanan arteri, seperti didiskusikan secara detail di Bab 19.

**Vasopresin.** *Vasopresin,* yang juga disebut *hormon antidiuretik,* bahkan lebih kuat daripada angiotensin II sebagai vasokonstriktor, sehingga menjadikannya sebagai salah satu zat vasokonstriktor terkuat tubuh. Zat ini dibentuk di sel saraf di dalam hipotalamus otak (lihat Bab 28 dan 75) namun kemudian diangkut ke bawah oleh akson saraf ke kelenjar hipofisis posterior untuk akhirnya disekresi ke dalam darah.

Jelaslah bahwa vasopresin dapat memberikan pengaruh sangat besar terhadap fungsi sirkulasi. Namun, dalam keadaan normal, hanya sejumlah kecil vasopresin disekresikan, sehingga banyak ahli faal menganggap bahwa vasopresin berperan kecil dalam pengaturan vaskular. Akan tetapi, beberapa percobaan telah memperlihatkan bahwa konsentrasi vasopresin dalam sirkulasi darah setelah terjadinya perdarahan hebat dapat meningkat cukup tinggi untuk meningkatkan tekanan arteri sebanyak 60 mm Hg.

Vasopresin memiliki fungsi utama meningkatkan reabsorpsi air dari tubulus renal kembali ke dalam darah (dibahas di Bab 28), dan karena itu akan membantu mengatur volume cairan tubuh. Itu sebabnya mengapa hormon ini juga dinamakan *hormon antidiuretik.*

### Zat Vasodilator

**Bradikinin** Beberapa zat yang disebut kinin dapat menyebabkan vasodilatasi kuat ketika dibentuk di dalam darah dan cairan jaringan beberapa organ.

Kinin merupakan polipeptida kecil yang dipisahkan oleh enzim proteolitik dari alfa2-globulin dalam plasma atau cairan jaringan. Suatu enzim proteolitik penting untuk tujuan tersebut adalah *kalikrein,* yang terdapat dalam darah dan cairan jaringan dalam bentuk tidak aktif. Kalikrein yang belum aktif ini dapat diaktifkan oleh maserasi darah, peradangan jaringan, atau oleh pengaruh fisik atau kimiawi yang serupa pada darah atau jaringan. Begitu kalikrein menjadi aktif, zat tersebut akan segera bekerja pada alfa2-globulin untuk membebaskan suatu kinin yang disebut *kalidin* yang kemudian diubah oleh enzim jaringan menjadi *bradikinin.* Begitu terbentuk, bradikinin hanya bertahan beberapa menit karena akan diinaktivasi oleh enzim *karboksipeptidase* atau oleh *enzim pengubah (converting enzyme),* yaitu enzim yang juga berperan penting dalam mengaktifkan angiotensin, seperti dibahas di Bab 19. Enzim kalikrein yang teraktivasi akan dihancurkan oleh suatu inhibitor kalikrein yang juga terdapat di cairan tubuh.

Bradikinin menyebabkan *dilatasi kuat arteriol dan peningkatan permeabilitas kapiler.* Contohnya, injeksi 1 mikrogram bradikinin ke dalam arteri brakhialis seseorang akan meningkatkan aliran darah melalui lengan sebanyak enam kali, dan bahkan dalam jumlah lebih sedikit, bila disuntikkan secara lokal ke dalam jaringan, dapat menyebabkan edema setempat yang hebat akibat peningkatan ukuran pori-pori kapiler.

Terdapat alasan untuk meyakini bahwa kinin berperan khusus dalam pengaturan aliran darah dan bocornya cairan dari kapiler pada jaringan yang meradang. Diyakini juga bahwa bradikinin berperan normal dalam pengaturan aliran darah di kulit dan di kelenjar liur serta kelenjar gastrointestinal.

**Histamin.** Pada dasamya, histamin dikeluarkan di setiap jaringan tubuh jika jaringan tersebut mengalami kerusakan atau peradangan atau berperan pada reaksi alergi. Sebagian besar histamin berasal dari sel mast dalam jaringan yang rusak dan dari basofil dalam darah.

Histamin memiliki efek vasodilator kuat terhadap arteriol dan, seperti bradikinin, memiliki kemampuan untuk meningkatkan porositas kapiler dengan hebat, sehingga timbul kebocoran cairan dan protein plasma ke dalam jaringan. Pada banyak kondisi patologis, dilatasi arteriol serta kenaikan porositas kapiler hebat akibat histamin dapat menyebabkan sejumlah besar cairan bocor dari sirkulasi masuk ke dalam jaringan dan memicu terjadinya edema. Efek histamin dalam

menimbulkan vasodilatasi lokal dan edema khususnya menyolok selama berlangsung reaksi alergi dan akan dibahas di Bab 34.

### Pengendalian Vaskular oleh Ion dan Faktor Kimiawi Lainnya

Berbagai ion dan faktor kimia lainnya dapat menyebabkan dilatasi atau konstriksi pembuluh darah lokal. Sebagian besar zat-zat ini memiliki peran kecil dalam *keseluruhan pengaturan* sirkulasi, namun beberapa pengaruh spesifik adalah:

1. Peningkatan konsentrasi *ion kalsium* menyebabkan *vasokonstriksi*. Hal ini akibat pengaruh umum kalsium untuk merangsang kontraksi otot polos, seperti yang dibahas di Bab 8.
2. Peningkatan konsentrasi *ion kalium* dalam batas fisiologis menyebabkan *vasodilatasi*. Hal ini akibat kemampuan ion kalium untuk menghambat kontraksi otot polos.
3. Peningkatan konsentrasi *ion magnesium* menyebabkan *vasodilatasi hebat* karena ion magnesium umumnya menghambat kontraksi otot polos.
4. *Peningkatan konsentrasi ion hidrogen* (penurunan pH) menyebabkan dilatasi arteriol. Sebaliknya, sedikit *penurunan dalam konsentrasi ion hidrogen* menyebabkan konstriksi arterial.
5. *Anion* yang memiliki pengaruh bermakna terhadap pembuluh darah adalah asetat dan sitrat. Keduanya menimbulkan vasodilatasi ringan.
6. *Peningkatan konsentrasi karbon dioksida* menimbulkan vasodilatasi sedang di sebagian besar jaringan, namun menimbulkan vasodilatasi hebat di otak. Karbon dioksida di dalam darah yang bekerja pada pusat vasomotor otak, juga memiliki efek tidak langsung yang sangat kuat. Efek tersebut dihantarkan melalui sistem vasokonstriktor saraf simpatis, untuk menimbulkan vasokonstriksi luas di seluruh tubuh.

**Kebanyakan Vasodilator dan Vasokonstritor Berpengaruh Kecil pada Aliran Darah Jangka-Panjang, Kecuali Apabila Mengubah Laju Metabolik Jaringan.** Pada sebagian besar kasus, aliran darah jaringan dan curah jantung (jumlah aliran ke seluruh jaringan tubuh) tidak terlalu berubah, kecuali selama satu atau dua hari pada studi eksperimental, saat diberi infus kronis sejumlah besar vasokonstriktor kuat seperti angiotensin II atau vasodilator seperti bradikinin. Mengapa aliran darah sebagian besar jaringan tidak berubah secara bermakna meskipun terdapat sejumlah besar zat vasoaktif ini?

Untuk menjawab pertanyaan ini, kita harus kembali kepada satu prinsip dasar fungsi sirkulasi yang telah dibahas sebelumnya kemampuan *autoregulasi* aliran darah jaringan sesuai dengan kebutuhan metabolik dan fungsi jaringan lainnya. Pemberian vasokonstriktor kuat, seperti angiotensin II, dapat menyebabkan penurunan sementara aliran darah jaringan dan curah jantung, tetapi umumnya hanya sedikit memberi pengaruh jangka panjang apabila tidak menyebabkan perubahan laju metabolik jaringan. Demikian pula, kebanyakan vasodilator hanya menimbulkan perubahan aliran darah jaringan dan curah jantung jangka pendek apabila tidak menyebabkan perubahan laju metabolik jaringan. Dengan demikian, umumnya aliran darah diatur sesuai kebutuhan spesifik jaringan selama tekanan arteri memadai untuk perfusi jaringan.

### Daftar Pustaka


Adair TH: Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R283, 2005.

Campbell WB, Falck JR: Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors, *Hypertension* 49:590, 2007.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.

Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al: Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on, *Hypertension* 52:452, 2008.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors, *Nat Med* 9:669, 2003.

Folkman J: Angiogenesis, *Annu Rev Med* 57:1, 2006.

Folkman J: Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 6:273, 2007.

Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation, *Annu Rev Physiol* 34:13, 1972.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):S258, 1999.

Heerkens EH, Izzard AS, Heagerty AM: Integrins, vascular remodeling, and hypertension, *Hypertension* 49:1, 2007.

Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282:R1280, 2002.

Hodnett BL, Hester RL: Regulation of muscle blood flow in obesity, *Microcirculation* 14:273, 2007.

Horowitz A, Simons M: Branching morphogenesis, *Circ Res* 103:784, 2008.

Humphrey JD: Mechanisms of arterial remodeling in hypertension: coupled roles of wall shear and intramural stress, *Hypertension* 52:195, 2008.

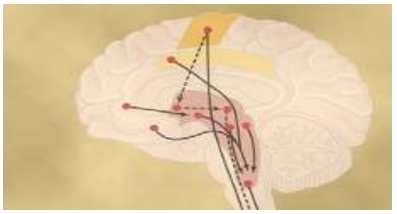
Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, et al: Angiogenesis in brain tumours, *Nat Rev Neurosci* 8:610, 2007.

Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM: Chemokines as mediators of neovascularization, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1928, 2008.

Renkin EM: Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In Renkin EM, Michel CC (eds.): Handbook of Physiology, Sec 2, vol IV, Bethesda, 1984, American Physiological Society, pp 627.

Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function, *Physiol Rev* 82:131, 2002.

# Pengaturan Sirkulasi oleh Saraf, dan Pengendalian Cepat Tekanan Arteri



## Pengaturan Sirkulasi oleh Saraf

Seperti yang telah dibahas di Bab 17, penyesuaian aliran darah di jaringan dan organ tubuh merupakan fungsi mekanisme pengaturan jaringan setempat. Pada bab ini kita bahas bagaimana pengaturan saraf terhadap sirkulasi memiliki fungsi yang Iebih umum, seperti redistribusi aliran darah ke berbagai daerah tubuh, meningkatkan atau menurunkan aktivitas pompa jantung, dan mengatur tekanan arteri dengan cepat.

Sistem saraf mengatur sirkulasi hampir seluruhnya melalui *sistem saraf otonom*. Fungsi keseluruhan sistem ini dibicarakan di Bab 60, dan topik ini juga diperkenalkan dalam Bab 17. Untuk diskusi pada bab ini, kita akan meninjau karakteristik anatomi dan fungsional khusus tambahan lainnya, yaitu sebagai berikut.

### Sistem Saraf Otonom

Sejauh ini bagian terpenting sistem saraf otonom bagi pengaturan sirkulasi adalah *sistem saraf simpatis*. Namun, *sistem saraf parasimpatis*, juga berperan penting dalam pengaturan fungsi jantung, seperti yang dijelaskan kemudian dalam bab ini.

**Sistem Saraf Simpatis.** Gambar 18-1 memperlihatkan anatomi saraf simpatis yang mengatur sirkulasi. Serat-serat saraf vasomotor simpatis meninggalkan medula spinalis melalui seluruh saraf spinal torakal dan melalui satu atau dua saraf spinal lumbal pertama. Serabut-serabut ini segera masuk ke dalam *rantai simpatis* yang berada di tiap sisi korpus vertebra. Kemudian serat ini menuju sirkulasi melalui dua jalan: (1) melalui *saraf simpatis spesifik* yang terutama mempersarafi pembuluh darah organ visera interna dan jantung, seperti terlihat pada Gambar 18-1 sebelah kanan, dan (2) hampir segera memasuki nervus spinalis perifer yang mempersarafi pembuluh darah perifer. Jalur tepatnya serat-serat ini di medula spinalis dan di rantai simpatis akan dibicarakan di Bab 60.

**Persarafan Simpatis Pembuluh Darah.** Gambar 18-2 memperlihatkan distribusi serat-serat saraf simpatis ke pembuluh darah, dan menunjukkan bahwa di sebagian besar jaringan, semua pembuluh darah *kecuali* kapiler dipersarafinya. Pada beberapa jaringan, sfingter prekapiler, dan metarteriol dipersarafi, seperti pembuluh darah mesenterika, meskipun persarafan simpatisnya umumnya tidak sepadat di arteri kecil, arteriola dan vena.

Persarafannya pada *arteri kecil* dan *arteriol* memungkinkan rangsangan simpatis untuk meningkatkan *tahanan* aliran darah dan dengan demikian *menurunkan* laju aliran darah melalui jaringan.

Persarafan pembuluh darah besar, terutama vena, memungkinkan rangsangan simpatis untuk *menurunkan* volume pembuluh darah ini. Keadaan ini dapat mendorong darah masuk ke jantung dan dengan demikian berperan penting dalam pengaturan pompa jantung, seperti yang akan kita jelaskan dalam bab ini dan bab-bab berikutnya.

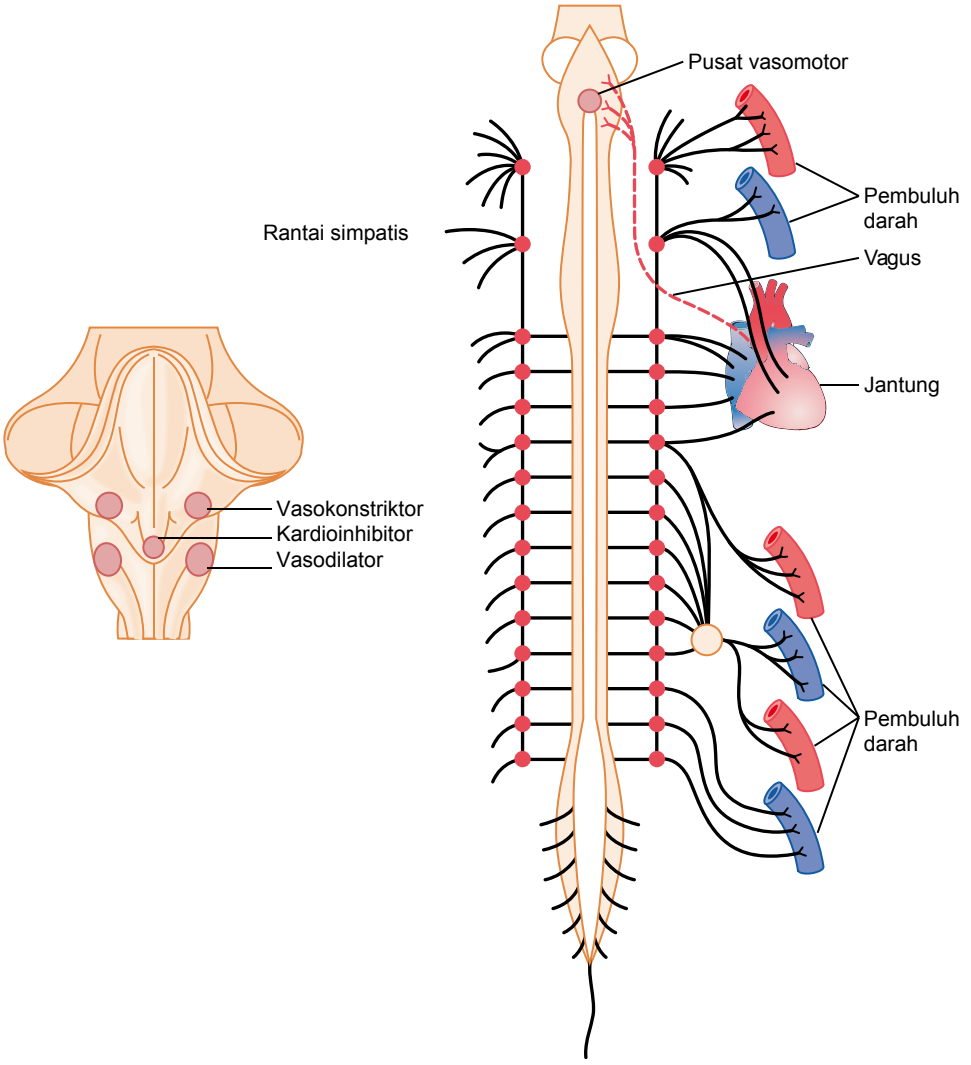
**Serat Saraf Simpatis Jantung.** Serat simpatis juga langsung menuju jantung, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 18-1 dan sebagaimana dibicarakan dalam Bab 9. Perlu diingat kembali bahwa rangsangan simpatis jelas meningkatkan aktivitas jantung, meningkatkan frekuensi jantung dan menambah kekuatan serta volume pompa jantung.

**Pengendalian Parasimpatis terhadap Fungsi Jantung, Terutama Frekuensi Jantung.** Meskipun sistem saraf parasimpatis sangat penting bagi banyak fungsi otonom lainnya, seperti untuk mengendalikan berbagai aktivitas gastrointestinal, tetapi hanya berperan kecil dalam pengaturan fungsi vaskular di sebagian besar jaringan. Pengaruhnya pada sirkulasi yang paling penting adalah pengaturan frekuensi jantung melalui *serat-serat saraf parasimpatis* yang menuju jantung melalui *nervus vagus*, terlihat pada Gambar 18-1 sebagai garis merah putus-putus dari medula otak langsung menuju jantung.

Pengaruh rangsangan parasimpatis terhadap fungsi jantung telah dibahas secara detail di Bab 9. Pada dasarnya, rangsangan parasimpatis menyebabkan *penurunan* frekuensi jantung yang nyata dan sedikit penurunan kontraktilitas otot jantung.

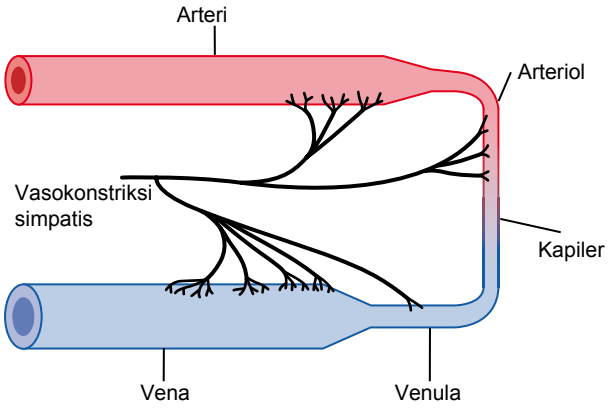
### Sistem Vasokonstriktor Simpatis dan Pengendaliannya oleh Sistem Saraf Pusat

Saraf simpatis membawa serat *saraf vasokonstriktor* dalam jumlah banyak sekali dan hanya sedikit serat vasodilator. Serat vasokonstriktor pada dasarnya didistribusikan ke seluruh




**Gambar 18-1** Anatomi pengaturan sirkulasi oleh saraf simpatis. Juga terlihat nervus vagus (garis putus-putus) yang membawa sinyal parasimpatis ke jantung.

segmen sirkulasi. Distribusi ini lebih besar di sebagian jaringan daripada jaringan lainnya. Efek vasokonstriktor simpatis ini terutama sangat kuat di ginjal, usus, limpa, dan kulit tetapi kurang kuat di otot rangka dan otak.




**Gambar 18-2** Persarafan simpatis pada sirkulasi sistemik.

**Pusat Vasomotor di Otak dan Pengendaliannya terhadap Sistem Vasokonstriktor.** Daerah yang disebut pusat vasomotor terletak bilateral terutama di substansia retikularis medula dan sepertiga bawah pons, seperti terlihat pada Gambar 18-1 dan 18-3. Pusat ini mengirimkan impuls parasimpatis melalui nervus vagus ke jantung dan menghantarkan impuls simpastis melalui medula spinalis dan saraf simpatis perifer ke hampir semua arteri, arteriol, dan vena dalam tubuh.

Meskipun organisasi keseluruhan pusat vasomotor masih belum jelas, tetapi dari percobaan yang telah dibuat memungkinkan kita untuk mengidentifikasi beberapa daerah penting tertentu, yaitu sebagai berikut.

1. *Daerah vasokonstriktor* terletak bilateral di bagian anterolateral medula bagian atas. Neuron yang berasal dari daerah ini mendistribusikan serat-seratnya ke seluruh tingkat medula spinalis, tempat serat-serat tersebut mengeksitasi neuron preganglion vasokonstriktor pada sistem saraf simpatis.

2. *Daerah vasodilator* terletak bilateral di bagian anterolateral pada separuh bawah medula. Serat-serat neuron ini berproyeksi ke atas ke daerah vasokonstriktor yang baru dijelaskan; menghambat aktivitas vasokonstriktor di area tersebut, sehingga menyebabkan vasodilatasi.
3. *Daerah sensorik* terletak bilateral di *traktus solitarius* di bagian posterolateral medula dan pons bagian bawah. Neuron di daerah ini menerima sinyal saraf sensoris dari sistem sirkulasi terutama melalui *nervus vagus* dan *nervus glosofaringeus*, dan sinyal yang keluar dari daerah sensorik ini kemudian membantu mengendalikan aktivitas daerah vasokonstriktor maupun vasodilator, sehingga merupakan "refleks" kendali terhadap banyak fungsi sirkulasi. Contohnya adalah refleks baroreseptor untuk mengendalikan tekanan arteri, yang kita bahas kemudian dalam bab ini.

### Konstriksi Parsial Pembuluh Darah Terus-Menerus Normalnya Disebabkan oleh Tonus Vasokonstriktor Simpatis.

Dalam keadaan normal, daerah vasokonstriktor di pusat vasomotor terus-menerus mengirimkan sinyal ke serat saraf vasokonstriktor simpatis seluruh tubuh, menyebabkan serat ini melepaskan impuls lambat dengan frekuensi sekitar satu setengah sampai dua impuls per detik. Impuls kontinu ini disebut tonus vasokonstriktor simpatis. Impuls ini biasanya mempertahankan keadaan kontraksi parsial pembuluh darah yang disebut tonus vasomotor.

Gambar 18-4 memperlihatkan arti penting tonus vasomotor. Pada percobaan ini, dilakukan anestesi spinal total pada seekor hewan, yang memblok semua transmisi impuls saraf simpatis dari medula spinalis ke perifer. Akibatnya, tekanan arteri menurun dari 100 menjadi 50 mm Hg, menunjukkan pengaruh hilangnya tonus vasokonstriktor di seluruh tubuh. Beberapa menit kemudian sejumlah kecil hormon norepinefrin disuntikkan ke dalam darah (norepinefrin adalah zat hormonal vasokonstriktor utama yang disekresikan pada ujung serat saraf vasokonstriktor simpatis di seluruh tubuh). Oleh karena hormon yang disuntikkan ini dibawa dalam darah ke pembuluh darah, pembuluh darah sekali lagi mengalami konstriksi, dan tekanan arteri meningkat bahkan hingga di atas nilai normal selama 1 sampai 3 menit sampai norepinefrin itu dihancurkan.

### Pengendalian Aktivitas Jantung oleh Pusat Vasomotor.

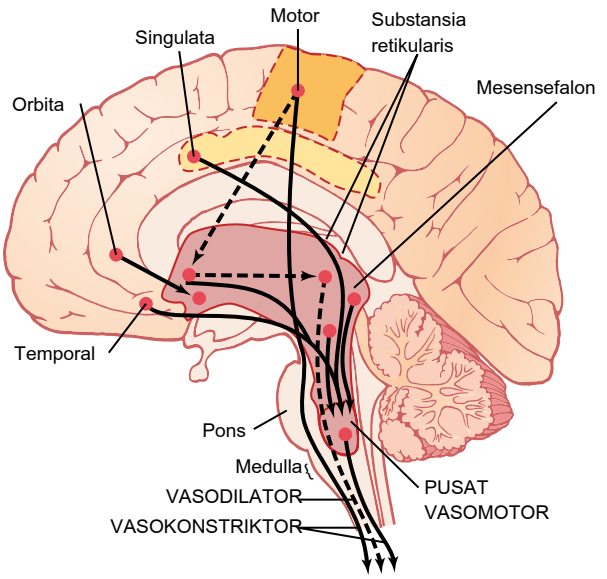
Pada waktu yang bersamaan saat pusat vasomotor mengatur derajat konstriksi vaskuler, pusat ini juga mengendalikan aktivitas jantung. Bagian *lateral* pusat vasomotor mengirimkan impuls eksitasi melalui serabut saraf simpatis ke jantung bila tubuh perlu menaikkan frekuensi serta kontraktilitas jantung. Sebaliknya bila tubuh perlu menurunkan pompa jantung, bagian *medial* pusat vasomotor mengirimkan sinyal ke *nukleus motorik dorsalis nervus* vagus di dekatnya, yang kemudian mengirimkan impuls parasimpatis melalui nervus vagus ke jantung untuk menurunkan frekuensi dan kontraktilitas jantung. Oleh karena itu, pusat vasomotor dapat meningkatkan atau menurunkan aktivitas jantung. Frekuensi jantung dan kuat kontraksi jantung biasanya meningkat saat terjadi vasokonstriksi dan biasanya menurun saat vasokonstriksi dihambat.

### Pengendalian Pusat Vasomotor oleh Pusat-Pusat Saraf yang Lebih Tinggi.

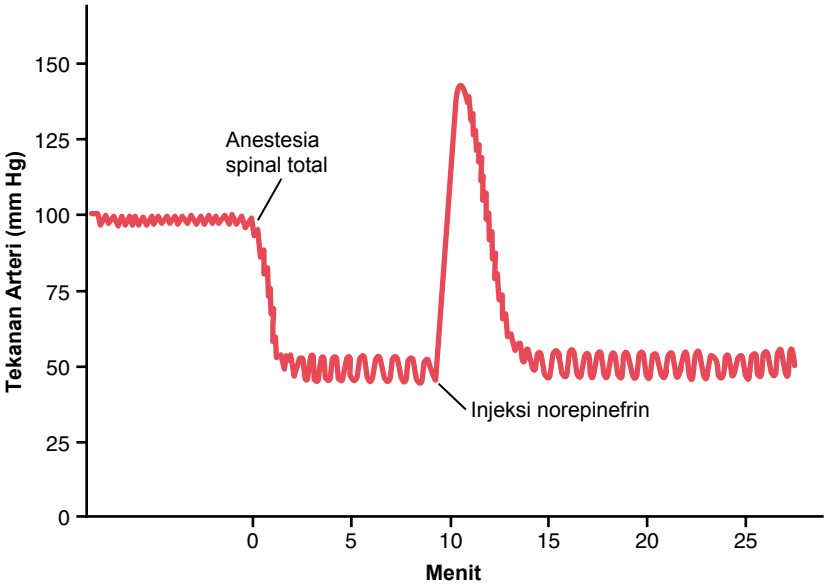
Sejumlah besar neuron-neuron kecil yang terletak di seluruh *substansia retikularis pons*, *mesensefalon*, dan *diensefalon* dapat mengeksitasi atau menginhibisi pusat vasomotor. Substansia retikularis diperlihatkan pada Gambar 18-3 berupa daerah berbayang. Pada umumnya, neuron-neuron di substansia retikularis yang letaknya lebih lateral dan superior akan menyebabkan eksitasi, sedangkan bagian yang lebih medial dan inferior akan menyebabkan inhibisi.

*Hipotalamus* berperan khusus dalam mengendalikan sistem vasokonstriktor karena dapat menghasilkan efek eksitasi atau inhibisi kuat pada pusat vasomotor. *Bagian posterolateral* hipotalamus terutama menyebabkan eksitasi, sedangkan *bagian anterior* dapat menyebabkan eksitasi atau inhibisi ringan, bergantung pada bagian hipotalamus anterior yang dirangsang.

Banyak bagian di *korteks serebri* juga dapat merangsang atau menghambat pusat vasomotor. Perangsangan korteks motorik, sebagai contoh, akan mengeksitasi pusat vasomotor karena impuls akan dihantarkan ke bawah ke dalam hipotalamus dan kemudian ke pusat vasomotor. Perangsangan l*obus temporalis anterior*, *area orbita pada korteks frontalis, bagian anterior girus singulata, amigdala, septum,* dan *hipokampus* seluruhnya dapat juga mengeksitasi atau menghambat pusat vasomotor, bergantung pada bagian dari area ini yang dirangsang dan intensitas perangsangan. Jadi, daerah basal yang luas pada otak dapat sangat berpengaruh terhadap fungsi kardiovaskular.




**Gambar 18-3** Area di otak yang berperan penting dalam pengaturan sirkulasi oleh saraf. Garis putus-putus menunjukkan jalur inhibisi.




**Gambar 18-4** Pengaruh anestesi spinal total terhadap tekanan arteri menunjukkan penurunan tekanan nyata akibat hilangnya "tonus vasomotor."

**Norepinefrin—Substansi Transmiter Vasokonstriktor Simpatis.** Substansi yang disekresikan di ujung-ujung saraf vasokonstriktor hampir seluruhnya adalah norepinefrin yang bekerja langsung pada *reseptor adrenergik alfa* otot polos vaskular untuk menyebabkan vasokonstriksi, seperti dibicarakan di Bab 60.

**Medula Adrenal dan Hubungannya dengan Sistem Vasokonstriktor Simpatis.** Impuls simpatis dikirim ke medula adrenal pada waktu yang bersamaan dengan dikirimkannya impuls ke pembuluh darah. Impuls ini menyebabkan medula menyekresikan epinefrin dan neropinefrin ke dalam sirkulasi darah. Kedua hormon ini dibawa dalam aliran darah ke semua bagian tubuh, keduanya bekerja secara langsung pada seluruh pembuluh darah dan biasanya menyebabkan vasokonstriksi. Pada beberap jaringan epinefrin menyebabkan vasodiltasi karena epinefrin juga mempunyai efek perangsangan reseptor adrenergik "beta" yang menyebabkan pembuluh darah tertentu berdilatasi ketimbang konstriksi, seperti dibicarakan di Bab 60.

**Sistem Vasodilator Simpatis dan Pengendaliannya oleh Sistem Saraf Pusat.** Saraf simpatis ke otot rangka membawa serat vasodilator simpatis maupun serabut vasokonstriktor. Pada beberapa hewan, seperti kucing, serabut dilator ini melepaskan asetilkolin, bukan norepinefrin, pada ujungnya, meskipun pada golongan primata, efek vasodilator diduga akibat epinefrin yang mengeksitasi reseptor adrenergik beta di pembuluh darah otak.

Jalur pengendalian sistem saraf pusat terhadap sistem vasodilator diperlihatkan sebagai garis putus-putus pada Gambar 18-3. Daerah otak utama yang mengendalikan sistem ini adalah *hipotalamus anterior*.

**Kemungkinan Arti Tidak Penting Sistem Vasodilator Simpatis.** Masih diragukan apakah sistem vasodilator simpatis memainkan peran besar dalam mengendalikan sirkulasi pada manusia, karena hambatan sempurna pada saraf simpatis menuju ke otot-otot hampir tidak memengaruhi kemampuan otot untuk mengatur aliran darahnya sendiri sebagai respons terhadap kebutuhannya. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada saat dimulainya latihan fisik, sistem vasodilator simpatis dapat menyebabkan vasodilatasi awal pada otot-otot rangka untuk mengantisipasi peningkatan aliran darah bahkan sebelum otot-otot membutuhkan peningkatan nutrisi.

**Pingsan Emosional—Sinkop Vasovagal.** Kejadian yang sangat menarik adalah timbulnya reaksi vasodilatasi pada orang-orang yang mengalami gangguan emosional hebat sehingga menyebabkan orang tersebut pingsan. Pada keadaan ini, sistem vasodilator otot teraktivasi, dan pada saat yang bersamaan, pusat penghambat jantung vagal menghantarkan sinyal kuat ke jantung untuk memperlambat frekuensi denyut jantung secara bermakna. Tekanan arteri menurun dengan cepat, yang menurunkan aliran darah ke otak dan menyebabkan orang tersebut kehilangan kesadaran. Seluruh efek ini disebut *sinkop vasovagal*. Pingsan emosional diawali dengan gangguan berpikir pada korteks serebri. Kemudian jalur ini kemungkinan berlanjut ke pusat vasodilator di hipotalamus anterior, lalu ke pusat vagal di medula, menuju jantung melalui nervus vagus, dan juga melalui tulang belakang ke saraf *vasodilator simpatis otot*.

## Peran Sistem Saraf dalam Pengaturan Tekanan Arteri yang Cepat

Salah satu fungsi yang paling penting pengaturan sirkulasi oleh saraf adalah kemampuannya untuk menimbulkan peningkatan tekanan arteri secara cepat. Untuk tujuan ini seluruh fungsi vasokonstriktor dan kardioakselerator sistem saraf simpatis dirangsang bersamaan. Pada saat yang sama, terjadi inhibisi resiprokal sinyal penghambat vagal parasimpatis ke jantung. Akibatnya, timbul tiga perubahan utama secara serentak, yang masing-masing membantu meningkatkan tekanan arteri. Ketiga perubahan tersebut adalah sebagai berikut.

1. *Sebagian besar arteriol dalam sirkulasi sistemik akan berkonstriksi.* Hal ini akan sangat meningkatkan tahanan perifer total, dan dengan demikian meningkatkan tekanan arteri.
2. *Pembuluh besar lain dalam sirkulasi, terutama vena, akan berkonstriksi dengan kuat.* Keadaan ini akan memindahkan darah keluar dari pembuluh darah besar di perifer menuju jantung, sehingga meningkatkan volume darah dalam rongga jantung. Peregangan jantung kemudian menyebabkan jantung berdenyut dengan kekuatan lebih besar sehingga memompa darah dalam jumlah lebih besar pula. Hal ini juga meningkatkan tekanan arteri.
3. *Akhirnya, jantung secara langsung dirangsang oleh sistem saraf otonom, yang selanjutnya memperkuat pompa jantung.* Keadaan ini sebagian besar disebabkan oleh peningkatan frekuensi denyut jantung, kadang-kadang sampai sebesar tiga kali normal. Selain itu, sinyal saraf simpatis mempunyai pengaruh langsung yang signifikan untuk meningkatkan kekuatan kontraktilitas otot jantung, hal ini juga akan meningkatkan kemampuan jantung untuk memompa volume darah yang lebih besar. Selama perangsangan simpatis yang kuat, jantung dapat memompa darah sekitar dua kali lebih banyak dibandingkan kedaan normal. Hal ini turut berperan dalam menimbulkan peningkatan akut tekanan arteri yang lebih tinggi lagi.

### Kecepatan Pengaturan Tekanan Arteri oleh Saraf.

Ciri khas yang sangat penting dari pengaturan tekanan arteri oleh saraf adalah kecepatannya dalam memberi respons, yang dimulai dalam waktu beberapa detik dan sering kali menimbulkan peningkatan tekanan hingga dua kali normal dalam waktu 5 sampai 10 detik. Sebaliknya, penghambatan yang berlangsung tiba-tiba pada perangsangan kardiovaskular oleh saraf dapat menurunkan tekanan arteri sampai serendah separuh nilai normal dalam waktu 10 sampai 40 detik. Oleh karena itu, pengaturan tekanan arteri oleh saraf sejauh ini merupakan yang paling cepat dari seluruh mekanisme untuk mengatur tekanan.

## Peningkatan Tekanan Arteri Selama Kerja Otot dan Jenis Stres Lainnya

Contoh penting kemampuan sistem saraf untuk meningkatkan tekanan arteri adalah peningkatan tekanan selama latihan otot. Selama olahraga berat, otot-otot sangat membutuhkan peningkatan aliran darah. Sebagian peningkatan ini akibat vasodilatasi lokal pada vaskularisasi otot yang disebabkan oleh peningkatan metabolisme sel-sel otot, seperti dijelaskan di Bab 17. Sebagian peningkatan lainnya akibat peningkatan serentak tekanan arteri yang disebabkan oleh perangsangan simpatis pada sirkulasi secara keseluruhan selama kerja fisik. Pada kerja fisik yang paling berat, tekanan arteri meningkat sekitar 30 sampai 40 persen, yang akan meningkatkan aliran darah sampai sebesar dua kali lipat lebih banyak.

Peningkatan tekanan arteri selama kerja fisik terutama akibat dari efek berikut. Ketika area motorik otak menjadi teraktivasi untuk menyebabkan kerja fisik, pada saat yang bersamaan sebagian besar sistem pengaktivasi retikular pada batang otak juga teraktivasi, yang melibatkan peningkatan perangsangan yang sangat besar di area vasokonstriktor dan kardioakselerator di pusat vasomotor. Keadaan ini akan meningkatkan tekanan arteri dengan segera untuk menyetarakan besarnya peningkatan aktivitas otot.

Pada banyak jenis stres lain di samping kerja otot, peningkatan tekanan darah yang serupa juga dapat terjadi. Sebagai contoh, pada ketakutan yang amat sangat, tekanan arteri kadang-kadang meningkat sampai setinggi 75 hingga 100 mm Hg dalam waktu beberapa detik. Keadaan ini disebut *reaksi alarm*, dan hal ini meningkatkan tekanan arteri yang dapat dengan segera menyediakan darah bagi otot tubuh yang mungkin harus memberi respons segera untuk menimbulkan gerakan lari menjauh dari bahaya.

## Mekanisme Refleks untuk Mempertahankan Tekanan Arteri Normal

Selain kerja fisik dan stres yang dapat menimbulkan rangsangan sistem saraf otonom untuk meningkatkan tekanan arteri, terdapat banyak mekanisme pengatur saraf khusus di bawah sadar yang bekerja sepanjang waktu untuk mempertahankan tekanan arteri pada atau mendekati normal. Hampir seluruhnya merupakan *mekanisme refleks umpan balik negatif* yang akan kita bahas di bagian berikutnya.

## Sistem Pengaturan Tekanan Arteri oleh Baroreseptor—Refleks-Refleks Baroreseptor

Sejauh ini, mekanisme saraf untuk mengatur tekanan arteri yang paling diketahui adalah *refleks baroreseptor*. Pada dasarnya, refleks ini dimulai oleh reseptor regang, disebut *baroreseptor* atau *presoreseptor*, yang terletak pada titik-titik spesifik di dinding beberapa arteri sistemik besar. Peningkatan tekanan arteri akan meregangkan baroreseptor dan menyebabkan transmisi sinyal menuju sistem saraf pusat. Sinyal "umpan balik" kemudian dikirim kembali melalui sistem saraf otonom ke sirkulasi untuk mengurangi tekanan arteri kembali ke nilai normal.

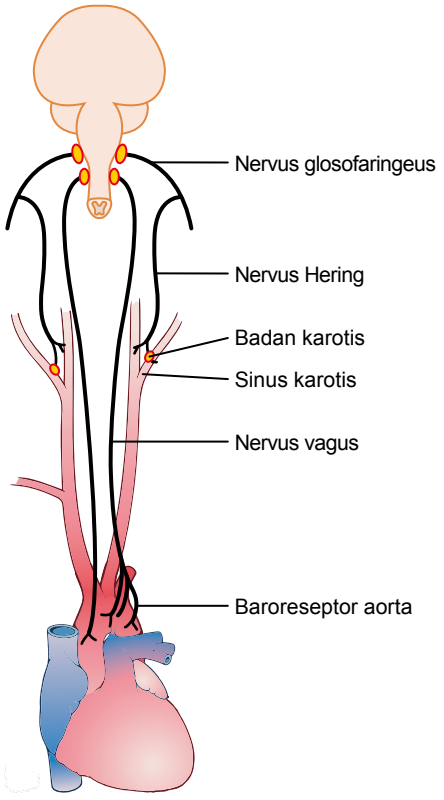
### Anatomi Fisiologis Baroreseptor dan Persarafannya.

Baroreseptor merupakan ujung saraf tipe memancar (*spray-tipe)* yang terletak di dalam dinding arteri; baroreseptor terangsang bila teregang. Pada hampir semua arteri besar yang terletak di daerah toraks dan leher, dapat dijumpai sejumlah kecil baroreseptor; tetapi, seperti yang terlukis pada Gambar 18-5, jumlah baroreseptor sangat berlimpah di dalam (1) dinding setiap arteri karotis interna yang terletak sedikit di atas bifurkasio karotis, suatu daerah yang dikenal sebagai *sinus karotis*, dan (2) dinding arkus aorta.

Gambar 18-5 menunjukkan bahwa sinyal dari "baroreseptor karotis" dijalarkan melalui *saraf Hering* yang kecil menuju *saraf glosofaringeus* di leher bagian atas dan kemudian ke *traktus solitarius* di daerah medula batang otak. Sinyal dari "baroreseptor aorta" di arkus aorta dijalarkan melalui nervus vagus menuju traktus solitarius yang sama di medula.

### Respons Baroreseptor terhadap Tekanan Arteri.

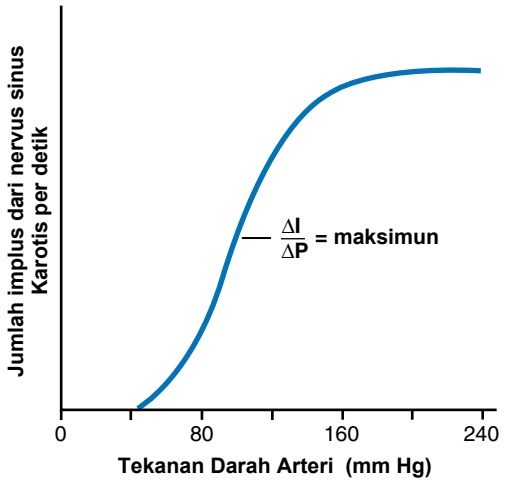
Gambar 18-6 memperlihatkan pengaruh berbagai nilai tekanan arteri terhadap laju penjalaran impuls dalam sebuah saraf sinus karotis Hering. Perhatikan bahwa di antara tekanan 0 dan 50 sampai 60 mm Hg, baroreseptor sinus karotis tidak terangsang sama sekali, tetapi di atas nilai ini, baroreseptor memberi respons yang makin lama makin cepat




**Gambar 18-5** Sistem baroreseptor untuk mengendalikan tekanan arteri.

dan mencapai maksimum kira-kira pada tekanan 180 mm Hg. Respons yang dikeluarkan oleh baroreseptor aorta mirip dengan yang terjadi pada reseptor karotis kecuali bahwa pada umumnya baroreseptor ini bekerja pada nilai tekanan arteri sekitar 30 mm Hg lebih tinggi.

Secara khusus hendaknya diperhatikan bahwa pada kisaran tekanan arteri normal, sekitar 100 mm Hg, perubahan tekanan kecil saja sudah akan menimbulkan perubahan besar pada sinyal baroreseptor untuk mengembalikan tekanan arteri ke nilai normal. Jadi, mekanisme umpan balik baroreseptor ini berfungsi paling efektif bila masih berada dalam kisaran tekanan yang paling diperlukan.



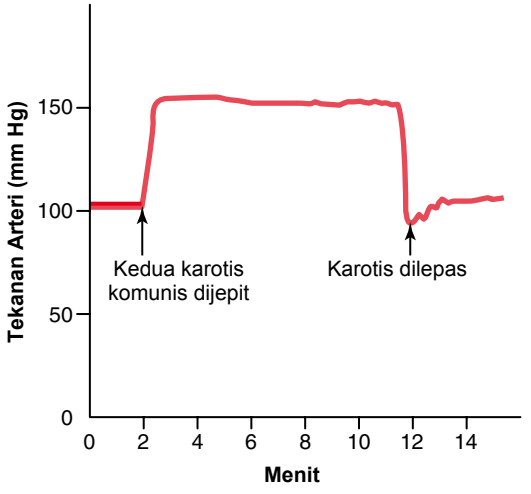

Gambar 18-6 Aktivasi baroreseptar pada berbagai nilai tekanan arteri. ΔI , perubahan impuls nervus sinus karotis per detik; ΔP ,perubaban tekanan darah arteri dalam mm Hg.

Baroreseptor memberi respons cepat terhadap perubahan tekanan arteri; pada kenyataannya, kecepatan pelepasan impuls meningkat dalam hitungan detik selama sistol dan menurun lagi selama diastol. Selanjutnya, baroreseptor lebih banyak berespons terhadap tekanan yang berubah cepat daripada tekanan yang menetap. Jadi, bila tekanan arteri rata-rata besarnya 150 mm Hg namun pada saat tertentu meningkat dengan cepat, kecepatan penjalaran impuls dapat meningkat dua kali lipat daripada bila tekanan menetap pada 150 mm Hg.

**Refleks Sirkulasi yang diawali oleh Baroreseptor.** Setelah sinyal baroreseptor memasuki traktus solitarius medula, sinyal sekunder *menghambat pusat vasokonstriktor* di medula dan merangsang pusat parasimpatis vagus. Efek akhirnya adalah (1) vasodilatasi vena dan arteriol di seluruh sistem sirkulasi perifer dan (2) berkurangnya frekuensi denyut jantung dan kekuatan kontraksi jantung. Oleh karena itu, perangsangan baroreseptor akibat tekanan tinggi di dalam arteri secara refleks menyebabkan penurunan tekanan arteri akibat penurunan tahanan perifer dan penurunan curah jantung. Sebaliknya, tekanan rendah mempunyai efek berlawanan, yang secara refleks menyebabkan tekanan meningkat kembali menjadi normal.

Gambar 18-7 memperlihatkan suatu perubahan refleks yang khas pada tekanan arteri yang disebabkan oleh penyumbatan dua arteri karotis komunis. Hal ini menurunkan tekanan sinus karotis; akibatnya, sinyal dari baroreseptor berkurang dan menyebabkan berkurangnya efek inhibisi terhadap pusat vasomotor. Pusat vasomotor lalu menjadi jauh lebih aktif daripada biasanya, sehingga tekanan arteri aorta meningkat dan tetap meningkat selama 10 menit sejak arteri karotis tersumbat. Penyingkiran sumbatan menyebabkan peningkatan tekanan dalam sinus karotis, dan sekarang refleks sinus karotis menyebabkan tekanan aorta segera menurun sampai sedikit di bawah normal sebagai kompensasi berlebihan yang bersifat sementara, lalu kembali normal dalam menit berikutnya.

**Fungsi Baroreseptor Selama Perubahan Sikap Tubuh.** Kemampuan baroreseptor untuk menjaga tekanan arteri di tubuh bagian atas agar relatif konstan sangatlah penting pada waktu seseorang bangkit berdiri setelah ia berbaring. Segera sesudah



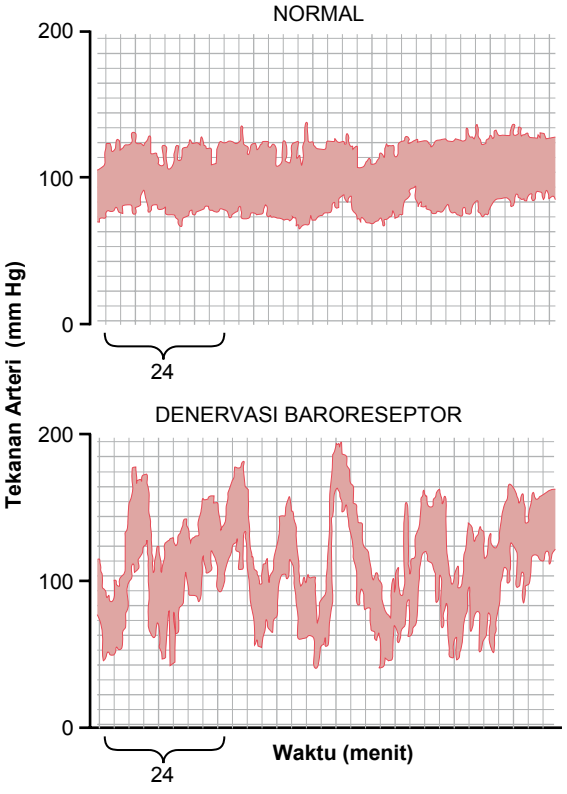

**Gambar 18-7** Pengaruh refleks sinus karotis yang khas terhadap tekanan arteri aorta akibat penjepitan kedua karotis komunis (setelah dua nervus vagus dipotong).

orang tersebut berdiri, tekanan arteri di kepala dan tubuh bagian atas cenderung menurun, dan berkurangnya tekanan yang nyata ini dapat menyebabkan hilangnya kesadaran. Namun, penurunan tekanan pada baroreseptor akan menimbulkan refleks segera yang menghasilkan rangsangan simpatis kuat di seluruh tubuh, dan hal ini akan memperkecil penurunan tekanan di kepala dan tubuh bagian atas.

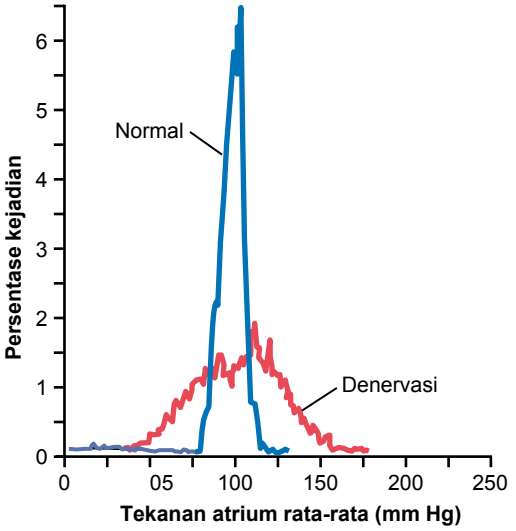
**Fungsi "Penyangga (Buffer)" Sistem Pengendalian Baroreseptor.** Oleh karena sistem baroreseptor melawan peningkatan dan penurunan tekanan arteri, sistem ini disebut *sistem penyangga rekaman*, dan saraf-saraf yang berasal dari baroreseptor disebut *saraf-saraf penyangga*.

Gambar 18-8 menunjukkan makna penting fungsi penyangga dari baroreseptor ini. Rekaman pada gambar bagian atas menunjukkan rekaman tekanan arteri yang dilakukan selama 2 jam pada seekor anjing normal dan rekaman bawah memperlihatkan rekaman tekanan arteri dari seekor anjing yang saraf-saraf baroreseptor pada sinus karotis dan aortanya sudah diangkat. Ternyata pada anjing yang telah mengalami pembuangan saraf tadi terjadi variasi tekanan ekstrem yang disebabkan oleh peristiwa sehari-hari yang sederhana saja, seperti berbaring, berdiri, rasa gembira, makan, defekasi, dan gaduh.

Gambar 18-9 melukiskan frekuensi distribusi tekanan arteri rata-rata yang direkam selama 24 jam penuh, baik pada anjing normal maupun anjing yang telah mengalami denervasi. Ternyata bila baroreseptornya berfungsi secara normal, tekanan arteri rata-rata akan menetap sepanjang hari dalam kisaran sempit, yakni




**Gambar 18-8** Rekaman tekanan arteri selama 2 jam pada anjing normal (*atas*) dan pada anjing yang sama (*bawah*) beberapa minggu setelah baroreseptor didenervasi. (Digambar ulang dari Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily contro( of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32: 564, 1973. Dengan izin the American Heart Association, Inc.)




**Gambar 18-9** Kurva distribusi frekuensi tekanan arteri selama periode 24 jam pada anjing normal dan pada anjing yang sama beberapa minggu setelah didenervasi. (Digambar ulang dari Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC: *Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs*. Circ Res 32:564, 1973. Dengan izin the American Heart Association, Inc.)

antara 85 dan 115 mm Hg sesungguhnya, hampir sepanjang hari pada nilai sebesar 100 mm Hg. Sebaliknya, sesudah baroreseptor didenervasi, kurva distribusi frekuensi menjadi lebih lebar, yaitu kurva bawah pada gambar tersebut, menjelaskan bahwa kisaran tekanan meningkat 2,5 kali lipat, sering kali menurun sampai serendah 50 mm Hg atau meningkat sampai melebihi 160 mm Hg. Jadi, kita dapat melihat adanya variasi yang ekstrem pada tekanan tersebut bila sistem baroreseptor arteri tidak ada.

Singkatnya, tujuan utama sistem baroreseptor arteri adalah untuk mengurangi variasi tekanan arteri dari menit-ke-menit sampai kira-kira sepertiga dari apa yang akan terjadi bila tidak ada sistem baroreseptor.

**Apakah Baroreseptor Penting untuk Pengaturan Tekanan Arteri Jangka Panjang?** Meskipun baroreseptor arteri menghasilkan pengendalian tekanan arteri dari waktu ke waktu yang kuat, kepentingannya dalam pengendalian tekanan darah jangka panjang masih kontroversial. Satu alasan mengapa beberapa ahli fisiologi memperkirakan bahwa baroreseptor relatif tidak penting dalam pengaturan kronis tekanan arteri adalah kecenderungannya untuk *beranjak kembali* (*reset*) *ke* tingkat paparan tekanan semula dalam waktu 1 sampai 2 hari. Yaitu, bila tekanan arteri meningkat dari nilai normal sebesar 100 mm Hg menjadi 160 mm Hg, mula-mula akan dipancarkan impuls baroreseptor dengan kecepatan sangat tinggi. Selama beberapa menit berikutnya, kecepatan pelepasan akan sangat berkurang; kemudian selama 1 sampai 2 hari berikutnya, kecepatan pelepasan akan menjadi sangat lambat, dan pada akhirnya kecepatan tersebut akan kembali mendekati normal walaupun kenyataannya tekanan arteri rata-rata tetap setinggi 160 mm Hg. Sebaliknya, bila tekanan arteri menurun sampai nilai yang sangat rendah, mula-mula baroreseptor tidak memancarkan impuls, namun setelah satu secara bertahap, kecepatan pelepasan baroreseptor kembali lagi ke nilai kontrol semula.

"Adaptasi" baroreseptor ini dapat melemahkan potensinya sebagai sistem kontrol untuk pada suatu waktu memperbaiki gangguan-gangguan yang cenderung mengubah tekanan arteri selama lebih dari beberapa hari. Namun, beberapa studi eksperimental menunjukkan bahwa baroreseptor tidak sepenuhnya beradaptasi, sehingga dapat berperan dalam pengaturan tekanan darah jangka panjang, terutama dengan cara memengaruhi aktivitas saraf simpatis ginjal. Contohnya, pada peningkatan tekanan arteri yang lama, refleks baroreseptor akan memperantarai penurunan aktivitas saraf simpatis ginjal yang menyebabkan peningkatan ekskresi natrium dan air oleh ginjal. Hal ini menyebabkan penurunan volume darah secara bertahap yang membantu mengembalikan tekanan darah menuju normal. Dengan demikian, pengaturan tekanan arteri rata-rata yang berlangsung lama membutuhkan interaksi dengan sistem lain, terutama sistem pengatur tekanan ginjal cairan tubuh (bersama dengan mekanisme hormonal dan saraf terkait), yang akan dibicarakan di Bab 19 dan 29.

**Pengendalian Tekanan Arteri oleh Kemoreseptor Karotis dan Aorta—Pengaruh Kadar Oksigen Rendah terhadap Tekanan Arteri.** Refleks yang berkaitan erat dengan sistem pengendalian tekanan baroreseptor adalah refleks kemoreseptor yang bekerja hampir sama seperti refleks baroreseptor kecuali bahwa kemoreseptor, sebagai pengganti reseptor regang, mengawali respons.

Kemoreseptor merupakan sel-sel kemosensitif yang peka terhadap kekurangan oksigen, karbon dioksida berlebihan, dan ion hidrogen berlebihan. Sel-sel ini terletak di beberapa organ kemoreseptor kecil berukuran sekitar 2 milimeter (dua buah badan karotis, salah satu di antaranya terletak di bifurkasio setiap arteri karotis komunis, dan biasanya satu hingga tiga buah badan aorta yang terletak berdekatan dengan aorta). Kemoreseptor ini merangsang serat saraf dan bersama dengan serabut baroreseptor, melewati saraf Hering dan nervus vagus menuju pusat vasomotor di batang otak.

Setiap badan karotis atau badan aorta disuplai oleh vaskularisasi berlimpah melalui arteri kecil yang membawa nutrisi, sehingga kemoreseptor selalu berhubungan erat dengan darah arteri. Bila tekanan arteri menurun sampai di bawah nilai kritis, kemoreseptor menjadi terangsang karena menurunnya aliran darah menyebabkan penurunan oksigen serta penimbunan karbon dioksida dan ion-ion hidrogen berlebihan, yang tidak dapat dibuang oleh aliran darah yang lambat.

Sinyal yang ditransmisikan dari kemoreseptor *merangsang* pusat vasomotor, dan hal ini akan meningkatkan tekanan arteri kembali ke normal. Namun, refleks kemoreseptor ini bukan merupakan pengendali tekanan arteri yang kuat sebelum tekanan arteri turun di bawah 80 mm Hg. Oleh karena itu, baru pada tekanan yang lebih rendah, refleks ini menjadi penting untuk membantu mencegah penurunan tekanan arteri lebih lanjut.

Perihal kemoreseptor akan dibicarakan lebih detail pada Bab 41 sehubungan dengan *pengendalian pernapasan*, karena peran kemoreseptor di sini lebih penting daripada perannya dalam pengaturan tekanan darah.

**Refleks Atrium dan Arteri Pulmonalis Mengatur Tekanan Arteri.** Baik atrium maupun arteri pulmonalis mempunyai reseptor regang di dalam dindingnya yang disebut *reseptor tekanan rendah*. Reseptor ini mirip dengan reseptor regang baroreseptor di arteri sistemik besar. Reseptor tekanan rendah ini berperan penting terutama untuk memperkecil perubahan tekanan arteri sebagai respons terhadap perubahan volume darah. Sebagai contoh, jika pada seekor anjing yang semua reseptornya utuh diberi infus 300 ml darah secara tiba-tiba, tekanan arteri akan meningkat hanya sekitar 15 mm Hg. Bila baroreseptor arteri didenervasi, tekanan akan meningkat sekitar 40 mm Hg. Jika *reseptor tekanan rendah* juga didenervasi, tekanan arteri akan meningkat sekitar 100 mm Hg.

Jadi, kita dapat melihat bahwa walaupun reseptor tekanan rendah dalam arteri pulmonalis dan atrium tidak dapat mendeteksi tekanan arteri sistemik, reseptor-reseptor ini dapat mendeteksi adanya kenaikan tekanan serentak di daerah sirkulasi bertekanan rendah yang disebabkan oleh peningkatan volume, dan reseptor-reseptor tersebut menimbulkan refleks yang berjalan sejajar dengan refleks baroreseptor untuk membuat seluruh sistem refleks menjadi jauh lebih kuat dalam mengatur tekanan arteri.

**Refleks Atrium yang Mengaktivasi Ginjal——"Refleks Volume"** Regangan atrium juga menimbulkan refleks dilatasi bermakna pada arteriol aferen dalam ginjal. Sinyal-sinyal juga serentak ditransmisikan dari atrium ke hipotalamus untuk mengurangi sekresi hormon antidiuretik (*antidiuretic hormone* [ADH]). Penurunan tahanan arteriol aferen dalam ginjal menyebabkan tekanan kapiler glomerulus meningkat, dengan demikian menghasilkan peningkatan filtrasi cairan ke dalam tubulus ginjal. Pengurangan ADH akan mengurangi reabsorpsi air dari tubulus. Kombinasi kedua efek ini peningkatan filtrasi glomerulus dan penurunan reabsorpsi cairan meningkatkan pengeluaran cairan oleh ginjal dan mengurangi peningkatan volume darah agar kembali menuju normal. (Kita juga akan lihat di Bab 19 bahwa regangan atrium yang disebabkan oleh peningkatan volume darah juga menghasilkan efek hormonal pada ginjal pelepasan *peptida natriuretik atrium* yang menambah ekskresi cairan lebih lanjut dalam urine dan mengembalikan volume darah menjadi normal).

Semua mekanisme yang cenderung mengembalikan volume darah kembali ke nilai normal setelah beban volume berlebihan, bekerja secara tidak langsung sebagai pengendali tekanan dan pengendali volume darah, sebab volume yang berlebihan akan memacu peningkatan curah jantung dan karena itu, menghasilkan tekanan arteri lebih besar pula. Mekanisme refleks volume ini dibicarakan lagi di Bab 29, bersama dengan mekanisme pengaturan volume darah.

**Refleks Atrium terhadap Pengendalian Frekuensi Jantung (Refleks Bainbridge).** Peningkatan tekanan atrium juga menyebabkan peningkatan tekanan atrium juga menyebabkan peningkatan frekuensi jantung, kadang-kadang peningkatan tersebut dapat mencapai 75 persen. Sebagian kecil kenaikan ini disebabkan oleh efek langsung peningkatan volume atrium untuk meregangkan nodus sinus; hal ini telah ditekankan di Bab 10 bahwa regangan langsung semacam ini dapat meningkatkan frekuensi jantung sebanyak 15 persen. Tambahan kenaikan frekuensi jantung sebesar 40 sampai 60 persen disebabkan oleh refleks saraf yang disebut refleks Bainbridge. Reseptor regang pada atrium yang menyebabkan refleks Bainbridge menjalarkan sinyal-sinyal eferennya dijalarkan kembali melalui nervus vagus dan saraf simpatis

untuk meningkatkan frekuensi jantung dan memperkuat kontraksi jantung. Jadi, refleks ini membantu mencegah pembendungan darah dalam vena, atrium, dan sirkulasi paru.

### Respons Iskemik Sistem Saraf Pusat Pengendalian Tekanan Arteri oleh Pusat Vasomotor Otak sebagai Respons terhadap Pengurangan Aliran Darah Otak

Sebagian besar pengaturan tekanan darah oleh saraf dicapai melalui refleks yang berasal dari baroreseptor, kemoreseptor, dan reseptor tekanan rendah, yang semuanya terletak di sirkulasi perifer di luar otak. Bila aliran darah menuju ke pusat vasomotor dalam batang otak bagian bawah sangat berkurang sehingga menyebabkan defisiensi nutrisi yang menyebabkan *iskemia serebral* neuron-neuron vasokonstriktor dan akselerator di pusat vasomotor akan berespons secara langsung terhadap keadaan iskemia dan menjadi sangat terangsangan. Bila keadaan ini terjadi, tekanan arteri sistemik sering kali meningkat sampai nilai yang dapat dicapai oleh pompa jantung. Efek ini dianggap disebabkan oleh kegagalan darah yang mengalir lambat untuk membuang karbon dioksida dari pusat vasomotor batang otak: pada saat darah yang mengalir ke pusat vasomotor hanya sedikit, konsentrasi karbon dioksida setempat sangat meningkat dan mempunyai efek yang sangat kuat untuk merangsang area pengendali saraf vasomotor simpatis dimedula otak.

Mungkin saja bahwa faktor-faktor lain, seperti penumpukan asam laktat dan substansi asam lainnya di pusat vasomotor, juga memperkuat perangsangan dan peningkatan tekanan arteri. Peningkatan tekanan arteri sebagai respons terhadap iskemia serebral ini dikenal sebagai *respons iskemik sistem saraf pusat* (*SSP*).

Pengaruh iskemia terhadap aktivitas vasomotor dapat meningkatkan tekanan arteri rata-rata secara dramatis, kadang-kadang mencapai setinggi 250 mm Hg hingga selama 10 menit. *Derajat vasokonstriksi simpatis yang disebabkan oleh iskemia serebral hebat sering kali begitu besarnya sehingga beberapa pembuluh perifer seluruhnya atau hampir seluruhnya tersumbat.* Ginjal, sebagai contoh, sering kali menghentikan seluruh produksi urinenya akibat konstriksi arteriolar ginjal sebagai respons terhadap perangsangan simpatis. Oleh karena itu, *respons iskemik SSP adalah salah satu aktivator sistem vasokonstriktor simpatis yang kuat.*

**Makna Penting Respons Iskemik SSP sebagai Pengatur Tekanan Arteri**. Meskipun respons iskemik SSP sangat kuat, ternyata respons ini tidaklah bermakna sampai tekanan arteri turun jauh di bawah normal, yakni turun sampai 60 mm Hg dan lebih rendah lagi, dan mencapai derajat perangsangan tertingginya pada tekanan 15 sampai 20 mm Hg. Oleh karena itu, mekanisme ini bukanlah mekanisme normal untuk pengaturan tekanan arteri. Sebaliknya, mekanisme ini terutama bekerja sebagai *sistem pengendalian tekanan arteri dalam keadaan darurat yang bekerja dengan cepat dan sangat kuat untuk mencegah penurunan tekanan arteri lebih lanjut bilamana aliran darah ke otak menurun hingga ke otak menurun hingga mendekati tingkat yang mematikan.* Mekanisme ini kadangkala disebut mekanisme "pangkalan pembuangan terakhir" (last ditch stand) yang mengendalikan tekanan.

**Reaksi Cushing untuk Meningkatkan Tekanan di Sekeliling Otak**. *Reaksi Cushing* adalah suatu jenis respons iskemik SSP khusus yang disebabkan oleh peningkatan tekanan cairan serebrospinal di sekeliling otak dalam rongga tengkorak. Misalnya, bila tekanan cairan serebrospinal meningkat sampai setinggi tekanan arteri, tekanan ini menekan seluruh otak termasuk arteri dalam otak dan memutuskan suplai darah ke otak. Hal ini akan mengawali suatu respons iskemik SSP, yang menyebabkan peningkatan tekanan arteri. Bila tekanan arteri telah meningkat sampai nilai yang lebih tinggi daripada tekanan cairan serebrospinal, darah akan mengalir kembali ke dalam pembuluh darah otak untuk memulihkan iskemia otak. Biasanya, tekanan darah akan mencapai nilai keseimbangan baru yang sedikit lebih tinggi daripada tekanan cairan serebrospinal, sehingga memungkinkan darah mulai mengalir lagi menuju otak. Reaksi Cushing membantu melindungi pusat-pusat vital dalam otak dari kehilangan nutrisi jika pada suatu saat tekanan cairan serebrospinal meningkat cukup tinggi untuk menekan arteri-arteri serebral.

## Sifat Khusus Pengendalian Tekanan Arteri melalui Saraf

### Peran Saraf Rangka dan Otot Rangka dalam Meningkatkan Curah Jantung dan Tekanan Arteri

Walaupun sebagian besar pengendalian sirkulasi oleh saraf dipengaruhi melalui sistem saraf otonom, setidak-tidaknya ada dua kondisi yang menunjukkan bahwa saraf rangka dan otot rangka juga memegang peran besar dalam respons sirkulasi sebagai berikut.

**Refleks Kompresi Abdomen**.Bila refleks baroreseptor atau kemoreseptor terangsang, sinyal-sinyal saraf juga dijalarkan secara serentak melalui saraf rangka menuju otot-otot rangka tubuh, terutama otot-otot abdomen. Keadaan ini akan menekan seluruh tempat penyimpanan vena di abdomen, membantu memindahkan darah ke luar dari tempat penyimpanan vaskular di abdomen menuju jantung. Akibatnya, terjadi peningkatan jumlah darah yang tersedia bagi jantung untuk dipompa. Keseluruhan respons ini disebut *refleks kompresi abdomen*. Efek yang terjadi pada sirkulasi sama dengan efek yang disebabkan oleh impuls vasokonstriktor simpatis ketika impuls tersebut menyebabkan konstriksi vena: peningkatan curah jantung dan tekanan arteri. Refleks kompresi abdomen mungkin jauh lebih penting daripada yang telah diketahui sebelumnya, sebab telah diketahui dengan baik bahwa orang-orang yang mengalami kelumpuhan otot rangka sangat cenderung mengalami episode hipotensi daripada orang-orang dengan otot rangka normal.

### Peningkatan Curah Jantung dan Tekanan Arteri Akibat Kontraksi Otot Rangka Selama Latihan Fisik.

Sewaktu otot-otot rangka berkontraksi selama latihan fisik, otot-otot tersebut menekan pembuluh darah di seluruh tubuh. Bahkan persiapan untuk latihan fisik saja sudah mengencangkan otot-otot, sehingga terjadi kompresi pembuluh darah dalam otot dan abdomen. Akibatnya adalah, terjadi pemindahan darah dari pembuluh perifer ke jantung dan paru, dan dengan demikian, akan meningkatkan curah jantung. Keadaan ini merupakan efek yang penting dalam membantu meningkatkan curah jantung sebesar lima sampai tujuh kali lipat yang kadang-kadang terjadi selama latihan fisik berat. Selanjutnya, kenaikan curah jantung merupakan bahan penting untuk meningkatkan tekanan arteri selama latihan fisik, biasanya terjadi peningkatan dari tekanan rata-rata normal (100 mm Hg) hingga mencapai 130 sampai 160 mm Hg.

### Gelombang Respiratorik pada Tekanan Arteri

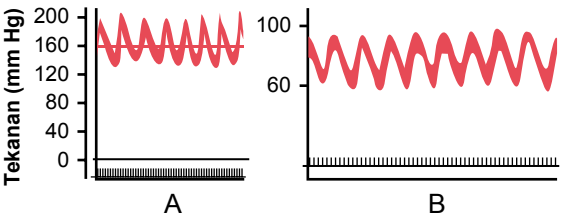
Di setiap siklus respirasi, tekanan arteri biasanya mengalami peningkatan dan penurunan 4 sampai 6 mm Hg dalam gambaran seperti gelombang, dan gelombang itu disebut *gelombang respiratorik* pada tekanan arteri. Gelombang ini dihasilkan dari berbagai pengaruh, beberapa di antaranya bersifat sebagai refleks, yakni:

1. Banyak "sinyal pernapasan" yang timbul di pusat respiratorik di medula akan "tumpah" ke dalam pusat vasomotor pada setiap siklus respiratorik.
2. Setiap kali seseorang melakukan inspirasi, tekanan di dalam rongga toraks menjadi lebih negatif daripada biasanya, yang menyebabkan pembuluh darah dalam dada mengembang. Keadaan ini mengurangi jumlah darah yang kembali ke bagian kiri jantung dan untuk sementara waktu menurunkan curah jantung dan tekanan arteri.
3. Perubahan tekanan dalam pembuluh darah toraks yang disebabkan oleh respirasi dapat mengeksitasi reseptor regang di pembuluh darah dan atrium.

Walaupun sulit untuk menganalisis hubungan yang sebenarnya antara semua faktor-faktor ini dalam menyebabkan terjadinya gelombang tekanan respiratorik, hasil netto selama respirasi normal biasanya adalah kenaikan tekanan arteri selama masa permulaan ekspirasi dan penurunan tekanan selama sisa siklus respiratorik. Selama respirasi dalam, tekanan darah dapat meningkat dan menurun sebesar 20 mm Hg pada setiap siklus respiratorik.

### Gelombang "Vasomotor"Tekanan Arteri Osilasi pada Sistem Pengendali Refleks Tekanan

Sering kali saat perekaman tekanan arteri pada seekor binatang, selain adanya gelombang tekanan kecil yang disebabkan oleh respirasi, ternyata dapat dicatat adanya beberapa gelombang yang lebih besar sebesar 10 sampai 40 mm Hg pada suatu saat yang naik dan turunnya lebih lambat daripada gelombang respiratorik. Lama setiap siklus bervariasi dari 26 detik pada anjing yang di bius sampai 7 hingga 10 detik pada manusia yang tidak dibius. Gelombang-gelombang ini disebut *gelombang vasomoto r*atau "*gelombang Mayer*." Rekaman gelombang tersebut diperlihatkan dalam Gambar 18-10, yang memperlihatkan adanya kenaikan dan penurunan siklik dalam tekanan arteri.




Gambar 18-10 A, Gelombang vasomotor akibat osilasi respons iskemik SSP. B, Gelombang vasomotor akibat osilasi refleks baroreseptor.

Penyebab terjadinya gelombang vasomotor adalah "refleks osilasi" dari salah satu atau lebih mekanisme pengendali tekanan oleh saraf, beberapa di antaranya adalah sebagai berikut.

### Osilasi Refleks-Refleks Baroreseptor dan Kemoreseptor.

Gelombang vasomotor pada Gambar 18-10B sering terlihat pada rekaman tekanan percobaan, walaupun biasanya kurang begitu kuat bila dibandingkan dengan yang tampak dalam gambar. Gelombang ini terutama disebabkan oleh osilasi *refleks baroreseptor*. Yaitu, bila tekanan tinggi merangsang baroreseptor; keadaan ini kemudian menghambat sistem saraf simpatis dan menurunkan tekanan beberapa detik kemudian. Penurunan tekanan akan mengurangi perangsangan pada baroreseptor dan mengakibatkan pusat vasomotor menjadi aktif lagi, yang akan menaikkan tekanan hingga ke nilai tinggi. Responsnya tidak segera muncul, dan respons ini tertunda hingga beberapa detik kemudian. Tekanan tinggi ini selanjutnya akan memulai siklus lain, dan peristiwa osilasi terjadi lagi dan begitu seterusnya.

*Refleks kemoreseptor juga* dapat mengosilasi dan memberikan tipe gelombang yang sama. Biasanya refleks ini berosilasi secara serentak dengan refleks baroreseptor. Refleks ini mungkin mempunyai peran utama dalam menimbulkan gelombang vasomotor sewaktu tekanan arteri berada pada kisaran 40 sampai 80 mm Hg, karena dalam kisaran rendah ini kemoreseptor pengendali sirkulasi menjadi begitu kuat sedangkan pengatur baroreseptor menj adi lebih lemah.

**Osilasi Respons Iskemik SSP.** Rekaman yang tampak dalam Gambar 18-10A disebabkan oleh osilasi mekanisme pengaturan tekanan iskemik SSP. Pada percobaan ini, tekanan cairan serebrospinal dinaikkan menjadi 160 mm Hg, yang menekan pembuluh darah serebral dan memulai terjadinya respons tekanan iskemik SSP hingga 200 mm Hg. Bila tekanan arteri meningkat sampai dengan nilai tinggi tersebut, keadaan iskemia otak akan berkurang dan sistem saraf simpatis menjadi inaktif. Akibatnya, tekanan arteri dengan cepat akan turun kembali ke nilai lebih rendah, dan menyebabkan iskemia otak lagi. Kemudian keadaan iskemik ini akan memicu kenaikan tekanan. Sekali lagi iskemia berkurang dan tekanan turun. Keadaan ini akan terus-menerus terjadi berulang-ulang selama tekanan cairan serebrospinal tetap meningkat.

Jadi, refleks mekanisme pengaturan tekanan manapun dapat berosilasi jika kekuatan "umpan baliknya" cukup kuat dan terdapat penundaan antara eksitasi reseptor tekanan dan respons tekanan selanjutnya. Secara teoretis gelombang vasomotor sangatlah penting sebab gelombang ini menunjukkan bahwa

refleks saraf yang mengendalikan tekanan arteri mengikuti prinsip-prinsip yang sama dengan prinsip yang diterapkan pada sistem pengendali mekanik dan listrik. Sebagai contoh, jika "perolehan" umpan balik terlalu besar pada mekanisme pemandu kemudi otomatis di sebuah pesawat terbang dan terdapat juga penundaan waktu respons mekanisme pemandu tersebut, maka pesawat terbang akan berosilasi dari satu sisi ke sisi lain dan tidak terbang menurut arah yang lurus.

## Daftar Pustaka


Cao WH, Fan W, Morrison SF: Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus, *Neuroscience* 126:229, 2004.

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure, *Physiol Rev* 72:231, 1992.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural con-trol of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005

Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, et al: Sympathetic nerve activty and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice, *Acta Physiol Scand* 177:275, 2003. Freeman R:

Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension, *N Engl J Med* 358:615, 2008.

Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al: Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system, *Ann Intern Med* 137:753, 2002.

Guyton AC: *Arterial pressure and hypertension*, Philadelphia, 1980, WB Saunders.

Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure, *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.

Joyner MJ: Baroreceptor function during exercise: resetting the record, *Exp Physiol* 91:27, 2006.

Lohmeier TE, Dwyer TM, Irwin ED, et al: Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension, *Hypertension* 49:1307, 2007.

Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, et al: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R828, 2005.

Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D: Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia, Circulation 105:2518, 2002.

Mifflin SW: What does the brain know about blood pressure? *News Physiol Sci* 16:266, 2001.

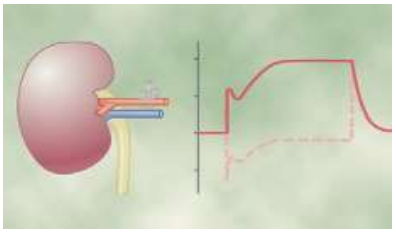
Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al: Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy, *Circulation* 118:863, 2008.

Schultz HD, Li YL, Ding Y: Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure, *Hypertension* 50:6, 2007.

Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure, *Hypertension* 48:1005, 2006.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Peran Ginjal dalam Pengaturan Tekanan Arteri Jangka Panjang dan Hipertensi: Sistem Terintegrasi Pengaturan Tekanan Arteri



Pengaturan tekanan arteri jangka pendek oleh sistem saraf simpatis, seperti yang dibahas di Bab 18, terutama terjadi melalui pengaruh sistem saraf pada tahanan perifer total pembuluh darah dan kapasitans, selain juga pada daya pompa jantung.

Namun, tubuh juga memiliki mekanisme kuat yang mengatur tekanan arteri dari minggu ke minggu dan dari bulan ke bulan. Pengaturan tekanan arteri jangka panjang ini, erat terjalin dengan homeostasis volume cairan tubuh, yang ditentukan oleh keseimbangan antara asupan dan keluaran cairan. Untuk kelangsungan hidup jangka panjang, keseimbangan asupan dan keluaran cairan harus tepat, suatu tugas yang dilakukan oleh berbagai kendali saraf dan hormon, dan oleh sistem pengaturan lokal dalam ginjal yang mengatur ekskresi garam dan air. Pada bab ini, kita akan membahas sistem cairan tubuh ginjal yang mempunyai peran dominan dalam pengaturan tekanan darah jangka panjang.

## Sistem Cairan Tubuh Ginjal untuk Pengaturan Tekanan Arteri

Sistem cairan tubuh ginjal untuk pengaturan tekanan arteri bekerja lambat namun dengan kuat, sebagai berikut. Bila volume darah bertambah dan kapasitans pembuluh darah tidak berubah, tekanan arteri juga akan meningkat. Peningkatan tekanan ini selanjutnya akan menyebabkan ginjal mengekskresi kelebihan volume, sehingga mengembalikan tekanan ke nilai normal.

Dalam riwayat filogenetik perkembangan hewan, sistem cairan tubuh ginjal untuk pengaturan tekanan ini merupakan sistem yang primitif. Sistem ini bekerja secara sempurna pada salah satu jenis vertebrata yang paling rendah, yaitu hagfish. Hewan ini memiliki tekanan arteri yang rendah, hanya 8 sampai 14 mm Hg, dan tekanan ini meningkat hampir secara langsung sebanding dengan volume darahnya. Hagfish terus-menerus minum air laut, yang diabsorbsi ke dalam darahnya, sehingga meningkatkan volume dan tekanan darah. Namun, bila tekanan meningkat terlalu tinggi, ginjal mengekskreksi saja kelebihan volume ke dalam urine dan menurunkan tekanan. Pada tekanan yang rendah, ginjal mengekskresi cairan dalam jumlah yang lebih cairan dalam jumlah yang lebih sedikit daripada yang diminum. Oleh karena *hagfish* minum secara terus-menerus, volume cairan ekstraselular, volume darah, dan tekanan, semuanya kembali meningkat ke nilai yang lebih tinggi.

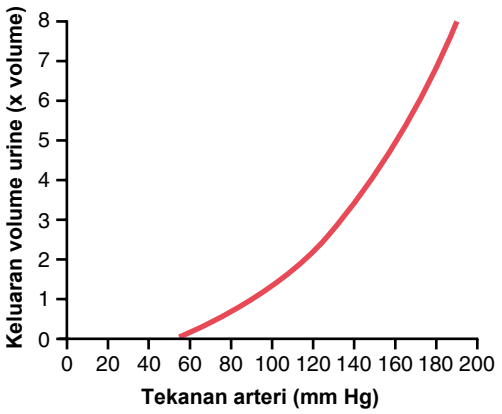
Sepanjang zaman, mekanisme pengaturan tekanan yang primitif ini bertahan hampir seperti yang berfungsi pada *hagfish*; pada manusia, keluaran ginjal untuk air dan garam sama pekanya terhadap perubahan tekanan seperti *hagfish*, bahkan mungkin lebih peka. Memang, pada manusia peningkatan tekanan arteri yang hanya beberapa mm Hg saja dapat meningkatkan keluaran air oleh ginjal sebanyak dua kali lipat, yang disebut *diuresis tekanan*, dan juga meningkatkan keluaran garam sebanyak dua kali lipat, yang disebut *natriuresis tekanan*.

Pada manusia, sistem cairan tubuh ginjal untuk pengaturan tekanan arteri, seperti juga pada hagfish, merupakan mekanisme dasar untuk pengaturan tekanan arteri jangka panjang. Namun demikian, setelah melalui berbagai tahap evolusi, berbagai perbaikan telah ditambahkan yang membuat sistem ini menj adi jauh lebih tepat dalam melakukan pengaturannya pada manusia. Perbaikan penting khusus, yang nanti akan dibahas, berupa penambahan mekanisme renin-angiotensin.

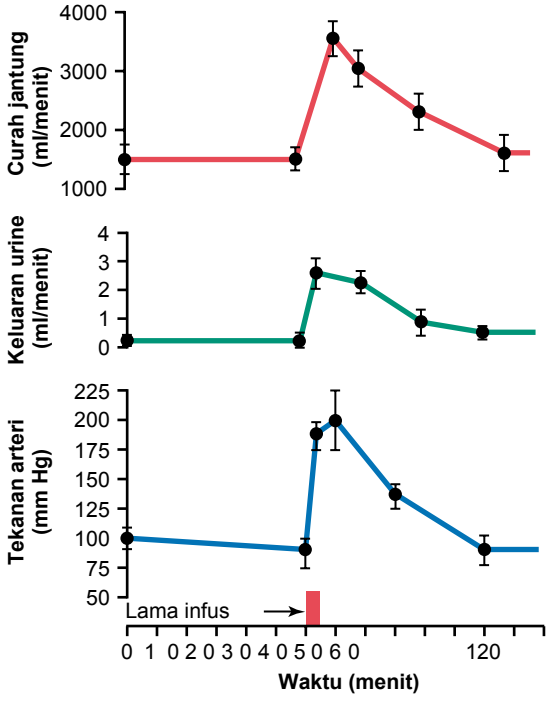
### Jumlah Diuresis Tekanan sebagai Dasar Pengaturan Tekanan Arteri

Gambar 19-1 menunjukkan perkiraan efek rata-rata berbagai nilai tekanan arteri pada keluaran volume urine ginjal yang diisolasi, yang memperlihatkan peningkatan volume urine yang jelas dengan meningkatnya tekanan. Peningkatan keluaran urine ini merupakan fenomena *diuresis tekanan*. Kurva dalam gambar ini disebut *kurva keluaran urine oleh ginjal* atau *kurva fungsi ginjal*. Di manusia, pada tekanan arteri sebesar 50 mm Hg, keluaran urine hampir nol. Pada tekanan 100 mm Hg, keluaran urine normal dan pada 200 mm Hg, keluarannya kira-kira enam sampai delapan kali normal. Selain itu, peningkatan tekanan tidak hanya meningkatkan keluaran volume urine, tetapi juga menyebabkan terjadinya peningkatan keluaran natrium yang hampir sama besar, yang merupakan fenomena *natriuresis tekanan*.

**Percobaan yang Mendemonstrasikan Sistem Cairan Tubuh–Ginjal untuk Pengaturan Tekanan Arteri.** Gambar 19-2 menggambarkan hasil suatu eksperimen pada anjing yang semua mekanisme refleks sarafnya untuk pengaturan tekanan darah telah dihambat terlebih dahulu. Kemudian tekanan arterinya tiba-tiba dinaikkan dengan menginfus anjing tersebut dengan sekitar 400 ml darah intravena. Perhatikan peningkatan curah jantung cepat yang hampir mencapai dua kali normal dan



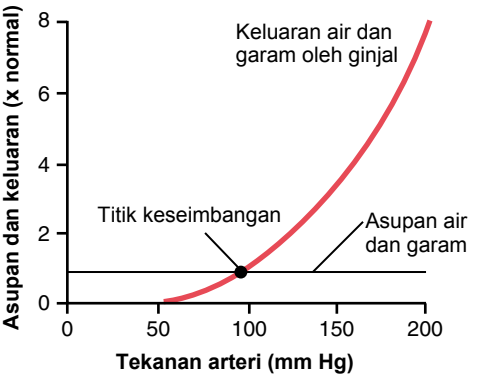

**Gambar 19-1** Kurva keluaran volume urine khas yang terukur pada ginjal isolasi yang diperfusi, menunjukkan adanya diuresis tekanan bila tekanan arteri meningkat melebihi normal.




**Gambar 19-2** Peningkatan curah jantung, keluaran urine, dan tekanan arteri yang disebabkan oleh peningkatan volume darah pada anjing yang mekanisme pengaturan tekanan oleh saraf diblok. Gambar ini menunjukkan kembalinya tekanan arteri ke normal setelah kehilangan cairan selama kira-kira satu jam melalui urine. (Sumbangan Dr. William Dobbs.)

peningkatan tekanan arteri rata-rata yang mencapai 205 mm Hg, 115 mm Hg di atas nilai istirahatnya. Pada bagian tengah kurva tampak pengaruh peningkatan tekanan arteri ini terhadap keluaran urine, yang meningkat 12 kali lipat. Bersama dengan hilangnya cairan dalam jumlah yang banyak ini melalui urine, baik curah jantung maupun tekanan arteri kembali normal pada jam berikutnya. Jadi, kita lihat kemampuan ginjal yang sangat hebat untuk mengeluarkan volume cairan dari tubuh sebagai respons terhadap tekanan arteri yang tinggi dan dengan demikian mengembalikan tekanan arteri ke nilai normal.

**Pengaturan Tekanan Arteri oleh Mekanisme Cairan Tubuh Ginjal Ciri "Umpan Balik yang Hampir Tidak Terbatas".** Gambar 19-3 menunjukkan suatu metode grafis




**Gambar 19-3** Analisis pengaturan tekanan arteri dengan menyetarakan "kurva keluaran ginjal" dengan "kurva asupan garam dan air. "Titik keseimbangan menunjukkan tingkat saat pengaturan tekanan arteri dapat dilakukan. (Sebagian kecil asupan garam dan air yang hilang dari tubuh lewat jalur selain ginjal diabaikan pada kurva ini dan gambar sejenis dalam bab ini.)

yang dapat dipakai untuk menganalisis pengaturan tekanan arteri oleh sistem cairan tubuh ginjal. Analisis ini berdasarkan dua kurva terpisah yang saling berpotongan: (1) kurva keluaran ginjal untuk air dan garam sebagai respons terhadap peningkatan tekanan arteri, yang merupakan kurva keluaran ginjal yang sama seperti yang diperlihatkan pada Gambar 19-1, dan (2) garis yang menunjukkan jumlah netto asupan air dan garam.

Setelah periode waktu yang lama, keluaran air dan garam harus setara dengan asupannya. Selanjutnya, satu-satunya tempat pada grafik di Gambar 19-3 yang menunjukkan keluaran sama dengan asupan adalah saat kedua kurva tersebut berpotongan, yang disebut *titik keseimbangan*. Sekarang, mari kita lihat apa yang terjadi bila tekanan arteri meningkat di atas, atau menurun di bawah, titik keseimbangan.

Pertama, misalnya tekanan arteri meningkat sampai 150 mm Hg. Pada nilai ini, keluaran air dan garam ginjal kira-kira tiga kali lebih besar daripada asupan. Oleh karena itu, tubuh kehilangan cairan, volume darah berkurang, dan tekanan arteri menurun. Selanjutnya, "keseimbangan negatif" cairan ini tidak akan berhenti sampai tekanan turun *sepenuhnya* kembali tepat ke titik keseimbangan. Bahkan bila tekanan arteri hanya 1 mm Hg lebih tinggi dari titik keseimbangan, tetap ada pengeluaran air dan garam yang sedikit lebih besar daripada asupan, sehingga tekanan terus menurun hingga 1 mm Hg *sampai tekanan kembali tepat ke titik keseimbangan*.

Bila tekanan arteri menurun di bawah titik keseimbangan, asupan air dan garam akan lebih besar daripada keluarannya. Oleh karena itu, volume cairan tubuh meningkat, volume darah meningkat, dan tekanan arteri meningkat kembali *tepat* ke titik keseimbangan. Pengembalian tekanan arteri yang *selalu ke titik keseimbangan ini merupakan suatu prinsip umpan balik yang hampir tidak terbatas untuk pengaturan tekanan arteri melalui mekanisme cairan tubuh ginjal.*

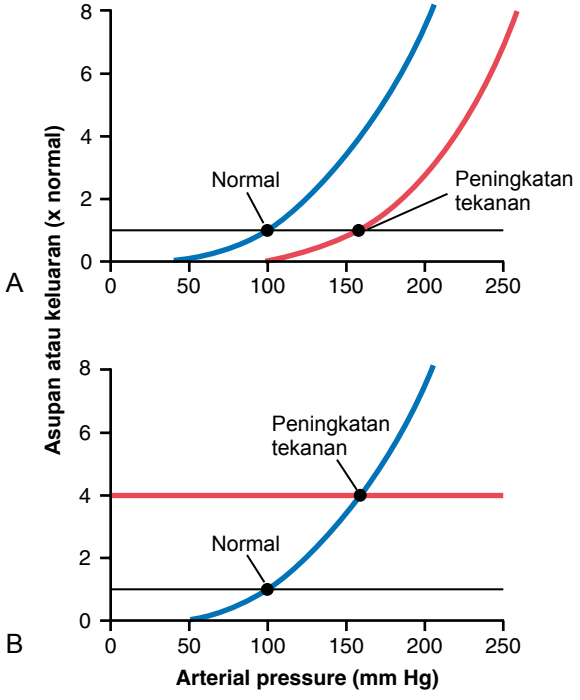
**Dua Faktor Penentu Tekanan Arteri Jangka Panjang.** Pada Gambar 19-3, kita juga dapat melihat bahwa ada dua faktor jangka panjang dasar yang menentukan tekanan arteri jangka panjang. Hal ini dapat dijelaskan sebagai berikut.

Selama kedua kurva yang menggambarkan (1) keluaran garam dan air oleh ginjal dan (2) asupan garam dan air tetap tepat seperti yang digambarkan dalam Gambar 19-3, tekanan arteri rata-rata akhirnya akan menyesuaikan diri kembali pada 100 mm Hg, yang merupakan tekanan yang digambarkan oleh titik keseimbangan pada gambar ini. Selain itu, hanya ada dua cara yang dapat mengubah titik keseimbangan dari 100 mm Hg. Salah satu cara adalah dengan menggeser nilai tekanan pada kurva keluaran ginjal untuk garam dan air, dan cara yang lain adalah dengan mengubah tingkat garis asupan air dan garam. Oleh karena itu, secara sederhana dua faktor penentu utama tekanan arteri jangka panjang adalah sebagai berikut.

1. Besar pergeseran tekanan pada kurva keluaran ginjal untuk air dan garam
2. Besar asupan air dan garam

Cara kerja kedua faktor penentu ini dalam pengaturan tekanan arteri diperlihatkan pada Gambar 19-4A. Pada Gambar 19-4A, beberapa kelainan di ginjal telah menyebabkan kurva keluaran ginjal bergeser sebesar 50 mm Hg ke arah tekanan-tinggi (ke kanan). Perhatikan titik keseimbangan juga telah bergeser sebesar 50 mm Hg lebih tinggi dari normal. Oleh karena itu, bila kurva keluaran ginjal bergeser ke nilai tekanan yang baru, tekanan arteri akan mengikuti menuju ke tekanan yang baru dalam beberapa hari.

Gambar 19-4B melukiskan bagaimana perubahan asupan garam dan air juga dapat mengubah tekanan arteri. Pada keadaan ini, asupan meningkat empat kali dan titik keseimbangan telah bergeser ke tekanan sebesar 160 mm Hg, yakni 60 mm Hg di atas normal. Sebaliknya, penurunan asupan akan menurunkan tekanan arteri.

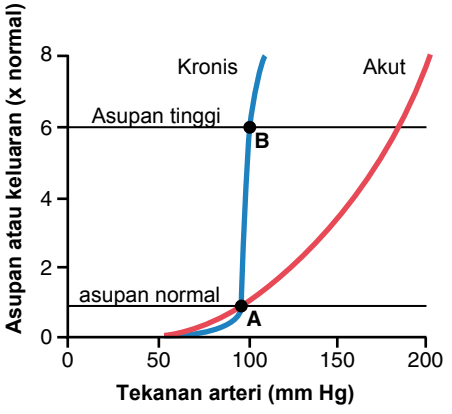



**Gambar 19-4** Dua cara untuk meningkatkan tekanan arteri: A, dengan menggeser kurva keluaran ginjal ke kanan ke arah tekanan yang lebih tinggi atau B, dengan meningkatkan asupan garam dan air.

Oleh karena itu, *tidak mungkin mengubah nilai tekanan arteri rata-rata jangka panjang* menjadi nilai yang baru tanpa mengubah salah satu atau kedua faktor penentu dasar tekanan arteri jangka panjang apakah (1) tingkat asupan garam dan air atau (2) besar pergeseran kurva fungsi ginjal sepanjang sumbu tekanan. Namun, bila salah satu faktor berubah, pengaturan tekanan arteri selanjutnya terjadi pada nilai tekanan yang baru, yaitu pada tekanan arteri di perpotongan kedua kurva.

**Kurva Keluaran Ginjal Kronis lebih Curam daripada Kurva Akut.** Ciri khas pada natriuresis tekanan (dan diuresis tekanan) ialah perubahan tekanan arteri, yang berlangsung beberapa hari atau bulan, mempunyai pengaruh yang lebih besar pada keluaran garam dan air oleh ginjal daripada yang diobservasi selama perubahan tekanan akut (Gambar 19-5). Jadi, bila ginjal berfungsi normal, kurva keluaran ginjal kronis lebih curam daripada kurva akut.

Pengaruh hebat peningkatan tekanan arteri kronis pada keluaran urine akibat peningkatan tekanan tidak hanya oleh pengaruh hemodinamik langsung pada ginjal untuk meningkatkan ekskresi, tetapi juga oleh pengaruh tidak langsung yang diperantarai oleh perubahan pengaruh saraf dan hormon yang terjadi bila tekanan darah meningkat. Misalnya, peningkatan tekanan arteri menurunkan kegiatan sistem saraf simpatis dan berbagai hormon seperti angiotensin II dan aldosteron yang cenderung menurunkan ekskresi garam dan air oleh ginjal. Penurunan kegiatan sistem *antinatriuretik* ini akan memperbesar efektivitas natriuresis dan diuresis tekanan untuk meningkatkan ekskresi garam dan air selama terjadi peningkatan tekanan arteri kronis (lihat Bab 27 dan 29 untuk pembahasan mendalam).




**Gambar 19-5** Kurva keluaran ginjal akut dan kronis. Pada keadaan steady state, keluaran garam dan air ginjal sama dengan asupan garam dan air. A dan B menggambarkan titik keseimbangan untuk pengaturan jangka panjang tekanan arteri masing-masing untuk asupan garam normal atau enam kali normal. Oleh karena curamnya kurva keluaran ginjal kronis, peningkatan asupan garam hanya akan mengakibatkan perubahan kecil pada tekanan arteri. Pada orang-orang dengan gangguan fungsi ginjal, kecuraman kurva keluaran ginjal berkurang, menyerupai kurva akut, sehingga meningkatkan kepekaan tekanan arteri terhadap perubahan asupan garam.

Sebaliknya, bila tekanan darah menurun, sistem saraf simpatis terangsang dan peningkatan pembentukan hormon antinatriuretik, yang akan menambah pengaruh langsung penurunan tekanan untuk mengurangi keluaran garam dan air ginjal. Gabungan pengaruh langsung tekanan pada ginjal dan pengaruh tidak langsung tekanan pada sistem saraf simpatis dan berbagai sistem hormon lainnya akan membuat natriuresis dan diuresis tekanan sangat berpengaruh pada pengaturan tekanan arteri dan volume cairan tubuh jangka panjang.

Pentingnya pengaruh persarafan dan hormonal pada natriuresis tekanan lebih jelas terlihat selama perubahan asupan natrium kronis. Bila ginjal serta mekanisme persarafan dan hormonal berfungsi normal, peningkatan asupan garam dan air yang kronis, sampai setinggi enam kali normal biasanya dihubungkan hanya dengan peningkatan tekanan arteri kecil saja. Perhatikan titik keseimbangan tekanan darah B pada kurva hampir sama dengan titik A, titik keseimbangan pada asupan garam yang normal. Sebaliknya, penurunan asupan garam dan air serendah seperenam dari normal, biasanya hanya memberikan pengaruh yang kecil saja pada tekanan arteri. Jadi, banyak orang dapat dikatakan *tidak peka garam* karena perubah-perubahan dalam asupan garam tidak mengubah tekanan darah lebih dari beberapa mm Hg.

Orang-orang dengan kerusakan ginjal atau sekresi hormon antinatriuretik, seperti angiotensin II atau aldosteron, yang berlebihan, mungkin bersifat *peka garam* dengan kurva keluaran ginjal yang dilemahkan mirip dengan kurva akut pada Gambar 19-5. Pada kasus ini, peningkatan asupan garam yang sedang dapat menyebabkan peningkatan tekanan arteri yang berarti.

Beberapa faktor antara lain hilangnya nefron fungsional akibat kerusakan ginjal, atau pembentukan berlebihan hormon antinatriuretik seperti angiotensin II atau aldosteron. Misalnya, pengurangan massa ginjal akibat pembedahan atau kerusakan ginjal akibat hipertensi, diabetes, dan berbagai penyakit ginjal akan menyebabkan tekanan darah lebih peka terhadap perubahan asupan garam. Pada contoh-contoh ini, diperlukan peningkatan tekanan arteri yang lebih besar daripada normal untuk meningkatakn keluaran ginjal yang cukup untuk mempertahankan imbangan antara asupan dan keluaran garam dan air.

Ada beberapa bukti asupan garam jangka panjang, selama beberapa tahun, dapat merusak ginjal dan akhirnya menyebabkan tekanan darah menjadi lebih peka terhadap garam. Kita akan membahas kepekaan tekanan darah terhadap garam pada penderita dengan hipertensi di bagian akhir bab ini.

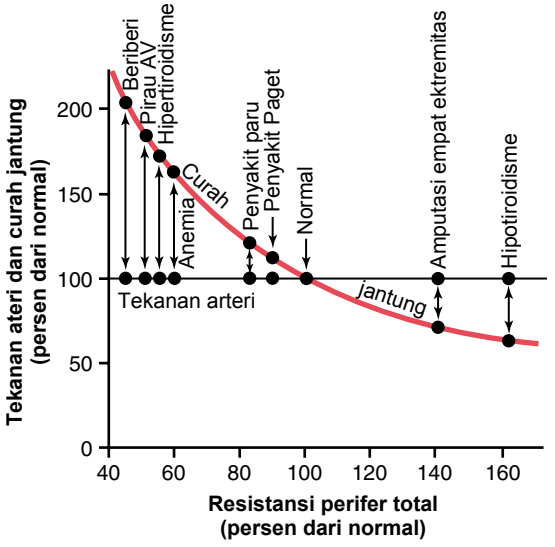
## Kegagalan Peningkatan Tahanan Perifer Total untuk Meningkatkan Tekanan Arteri Jangka Panjang bila Asupan Garam dan Fungsi Ginjal Tidak Mengalami Perubahan

Sekarang kesempatan bagi pembaca untuk melihat apakah mengerti mengenai mekanisme cairan tubuh ginjal untuk pengaturan tekanan arteri. Dengan mengingat kembali persamaan dasar untuk tekanan arteri *tekanan arteri* sama dengan *curah jantung* dikalikan tahanan perifer total maka jelas peningkatan tahanan perifer total akan meningkatkan tekanan arteri tentu saja *bila tahanan perifer total meningkat secara akut*, tekanan arteri akan segera meningkat. Tetapi, bila ginjal tetap berfungsi secara normal, peningkatan tekanan arteri mendadak tidak dipertahankan. Sebaliknya, tekanan arteri tersebut dalam waktu satu hari atau lebih akan kembali sepenuhnya ke nilai normal. Mengapa?

Jawabannya adalah sebagai berikut. Peningkatan tahanan pembuluh darah tubuh *selain di ginjal* tidak mengubah titik keseimbangan pengaturan tekanan darah yang dilakukan oleh ginjal (lihat kembali Gambar 19-3 dan 19-4). Sebaliknya, ginjal segera mulai memberikan respons terhadap tekanan arteri yang tinggi, yang menyebabkan natriuresis dan diuresis tekanan. Dalam waktu beberapa jam, akan terjadi kehilangan garam dan air dari tubuh dalam jumlah yang banyak, yang terus berlangsung sampai tekanan arteri kembali ke tekanan sesuai dengan titik keseimbangan. Pada saat ini tekanan darah menjadi normal dan volume cairan eksrasel dan volume darah berkurang sampai di bawah normal.

Sebagai bukti dari prinsip perubahan tahanan perifer total tidak memengaruhi tekanan arteri jangka panjang apabila fungsi ginjal masih normal, pelajarilah Gambar 19-6 dengan saksama. Gambar ini memperlihatkan perkiraan curah jantung dan tekanan anteri pada bermacam-macam keadaan klinis yang *tahanan perifer total jangka panjangnya* lebih kecil atau lebih besar dari normal, tapi ekskresi garam dan air oleh ginjalnya normal. Perhatikanlah pada berbagai kondisi klinis ini, tekanan arterinya juga tepat normal.

Pada pembahasan kita saat ini perlu ada kehati-hatian. Sering kali bila terjadi peningkatan tahanan perifer total, *pada saat yang bersamaan juga terjadi peningkatan tahanan vaskular intrarenal,* yang akan mengubah fungsi ginjal dan dapat menyebabkan hipertensi dengan menggeser kurva fungsi ginjal ke nilai tekanan



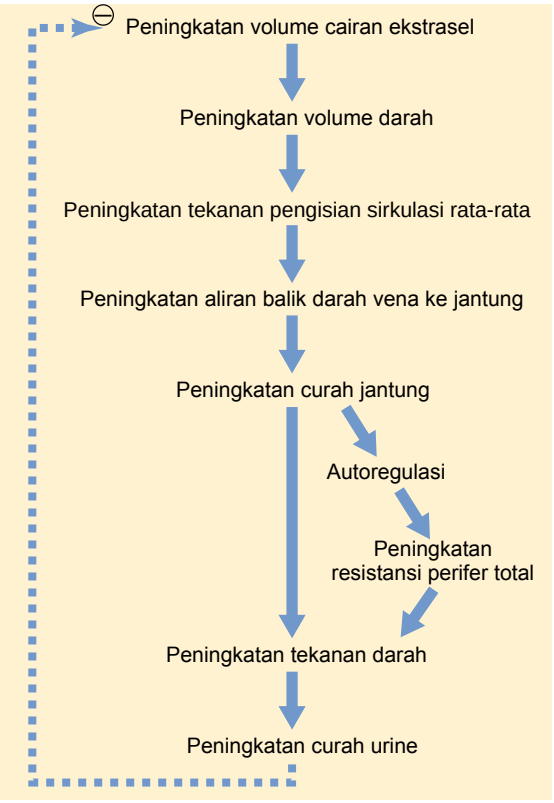

**Gambar 19-6** Hubungan tahanan perifer total dengan tekanan arteri dan curah jantung jangka panjang pada berbagai kelainan ktinis. Pada keadaan ini, ginjal masih berfungsi normal. Perhatikan perubahan tahanan perifer total seturuh tubuh akan menyebabkan perubahan yang sama tetapi berlawanan pada curah jantung namun tidak memengaruhi tekanan arteri. (Digambar kembali dari Guyton AC: *Arteria! Pressure and Hypertention*. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

yang lebih tinggi, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 19-4A. Kita akan melihat contoh seperti ini di akhir bab, saat kita membahas hipertensi yang disebabkan oleh mekanisme vasokonstriktor. Namun ini merupakan *peningkatan tahanan ginjal, bukan peningkatan tahanan perifer total* suatu perbedaan yang penting.

## Peningkatan Volume Cairan Dapat Meningkatkan Tekanan Arteri dengan Meningkatkan Curah Jantung atau Tahanan Perifer Total

Mekanisme keseluruhan yang meningkatkan volume cairan ekstraselular dapat meningkatkan tekanan arteri, bila kapasitas pembuluh darah tidak sekaligus meningkat, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 19-7. Urutan peristiwanya adalah (1) peningkatan volume cairan ekstraselular (2) meningkatkan volume darah, yang (3) meningkatkan tekanan pengisian sirkulasi rata-rata, yang (4) meningkatkan aliran balik vena ke jantung, yang (5) meningkatkan curah jantung, yang (6) meningkatkan tekanan arteri. Peningkatan tekanan arteri, selanjutnya meningkatkan ekskresi garam dan air dan dapat mengembalikan volume cairan ekstraselular ke tingkat yang hampir normal bila fungsi ginjal normal.

Perhatikan dengan saksama pada skema ini dua cara yang dapat meningkatkan tekanan arteri melalui peningkatan curah jantung. Salah satu cara tersebut adalah pengaruh langsung peningkatan curah jantung pada peningkatan tekanan, dan yang meningkatkan tahanan vaskular perifer total melalui *autoregulasi*




**Gambar 19-7** Urutan langkah-langkah peningkatan volume cairan ekstraselular yang menyebabkan peningkatan tekanan arteri. Perhatikan dengan saksama peningkatan curah jantung mempunyai pengaruh langsung untuk meningkatkan tekanan arteri dan pengaruh tidak langsung dengan cara meningkatkan resistansi perifer total terlebih dahulu.

aliran darah. Pengaruh yang kedua ini dapat dijelaskan sebagai berikut

Merujuk ke Bab 17, mari kita mengingat kembali bila darah mengalir berlebihan melalui suatu jaringan, maka pembuluh darah jaringan setempat akan berkonstriksi dan menurunkan aliran darahnya kembali normal. Fenomena ini disebut "autoregulasi", yang sebenarnya hanya berarti pengaturan aliran darah oleh jaringan itu sendiri. Bila peningkatan volume darah meningkatkan curah jantung, aliran darah di seluruh jaringan tubuh akan meningkat sehingga mekanisme autoregulasi ini akan menyebabkan konstriksi pembuluh darah di seluruh tubuh. Keadaan ini selanjutnya akan meningkatkan tahanan perifer total.

Akhirnya, karena tekanan arteri sama dengan *curah jantung* dikalikan *tahanan perifer total*, maka peningkatan sekunder tahanan perifer total akibat mekanisme autoregulasi sangat membantu meningkatkan tekanan arteri. Sebagai contoh, peningkatan curah jantung yang hanya sebesar 5 hingga 10 persen dapat meningkatkan tekanan arteri dan tekanan arteri rata-rata normal sebesar 100 mm Hg menjadi 150 mm Hg. Sebenarnya, peningkatan curah jantung yang sedikit ini sering tidak dapat diukur.

## Pentingnya Garam (NaCE) dalam Skema Cairan Tubuh–Ginjal untuk Pengaturan Tekanan Arteri

Walaupun pembicaraan kita selama ini telah menekankan pentingnya volume dalam pengaturan tekanan arteri, penelitian eksperimental menunjukkan peningkatan asupan garam lebih berperan dalam meningkatkan tekanan arteri daripada peningkatan asupan air. Hal ini karena dalam keadaan normal air murni langsung diekskresikan oleh ginjal hampir secepat asupannya, tetapi garam tidak semudah itu diekskresikan. Akibatnya terjadi penumpukan garam dalam tubuh, yang juga secara tidak langsung meningkatkan volume cairan ekstraselular karena dua alasan dasar berikut.

1. Bila terdapat kelebihan garam di cairan ekstraselular, osmolalitas cairan akan meningkat, dan keadaan ini akan merangsang pusat haus di otak, yang membuat seseorang minum lebih banyak air untuk mengembalikan kadar garam ekstrasel kembali normal. Hal ini akan meningkatkan volume cairan ekstraselular.
2. Peningkatan osmolalitas yang disebabkan oleh kelebihan garam dalam cairan ekstraselular juga merangsang mekanisme sekresi kelenjar hipotalamus-hipofisis posterior untuk menyekresikan lebih banyak *hormon antidiuretik* (hal ini dibahas di Bab 28). Hormon antidiuretik kemudian menyebabkan ginjal mereabsorbsi air dalam jumlah besar dari cairan tubulus ginjal, dengan demikian mengurangi volume urine yang diekskresikan tetapi meningkatkan volume cairan ekstraselular.

Dengan demikian, karena alasan-alasan yang penting inilah,jumlah garam yang menumpuk di dalam tubuh merupakan penentu utama volume cairan ekstraselular. Oleh karena peningkatan sedikit saja pada volume cairan ekstraselular dan darah sering kali dapat sangat meningkatkan tekanan arteri bila kapasitas vaskular tidak sekaligus meningkat juga maka penumpukan garam ekstra dalam tubuh sedikit saja sudah dapat meningkatkan tekanan arteri yang cukup bermakna.

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, peningkatan asupan garam tanpa gangguan fungsi ginjal atau pembentukan hormon antinatriuretik yang berlebihan biasanya tidak begitu meningkatkan tekanan arteri karena ginjal akan secara cepat membuang kelebihan garam dan volume darah hampir tidaK berubah.

## Hipertensi Kronis (Tekanan Darah Tinggi) Disebabkan oleh Gangguan Ekskresi Cairan Ginjal

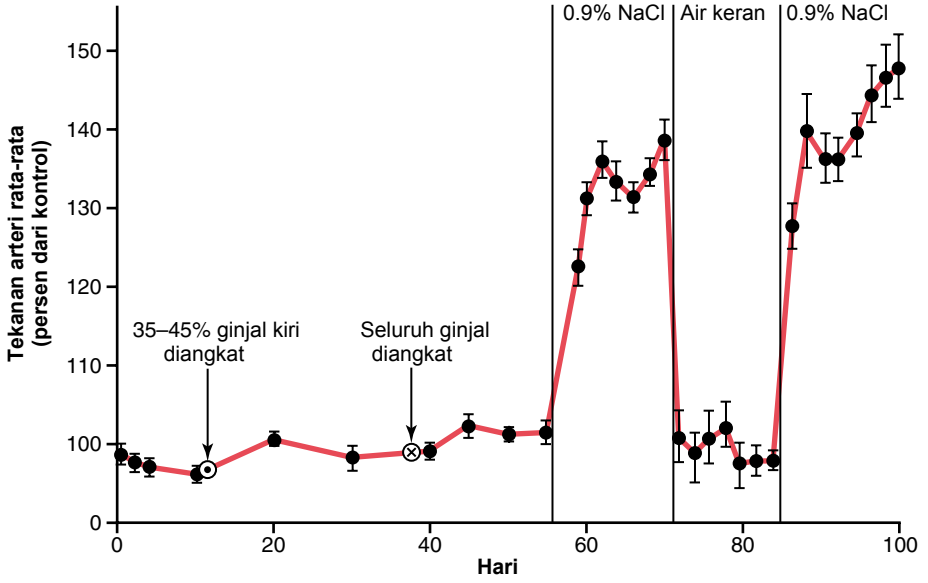
Bila seseorang dikatakan menderita *hipertensi kronis* (atau "tekanan darah tinggi"), berarti bahwa *tekanan arteri rata-rata* yang lebih tinggi daripada batas atas yang dianggap normal. Tekanan arteri *rata-rata* yang lebih tinggi dari 110 mm Hg (normal sekitar 90 mm Hg) dianggap hipertensi. (Tekanan *rata-rata* tinggi ini terjadi bila tekanan darah diastolik lebih besar dari 90 mm Hg dan tekanan *sistolik* lebih besar dari kira-kira 135 mm Hg). Pada hipertensi berat, tekanan arteri rata-rata dapat meningkat menjadi 150 sampai 170 mm Hg, dengan tekanan *diastoliknya* setinggi 130 mm Hg dan tekanan *sistoliknya* kadang-kadang sampai setinggi 250 mm Hg.

Peningkatan sedang tekanan arteri saja sudah menimbulkan pemendekan harapan hidup. Pada tekanan yang sangat tinggi tekanan arteri rata-rata 50 persen atau lebih di atas normal seseorang mungkin dapat berharap hidup tidak lebih dari beberapa tahun lagi kalau tidak ditangani secara benar. Efek mematikan hipertensi terutama ditimbulkan melalui tiga cara berikut.

1. Kelebihan beban kerja di jantung, yang menimbulkan gagal jantung dini dan penyakit jantung koroner, sering kali berakhir dengan kematian akibat serangan jantung.
2. Tekanan yang tinggi sering kali merusak pembuluh darah utama di otak, yang mengakibatkan kematian pada sebagian besar otak; keadaan ini disebut *infark serebral*. Secara klinis, keadaan ini dikenal dengan "stroke'. Bergantung pada bagian otak mana yang terkena, stroke dapat menyebabkan kelumpuhan, demensia, kebutaan, atau berbagai gangguan otak berat lainnya.
3. Tekanan yang tinggi hampir selalu menyebabkan kerusakan di ginjal, yang menimbulkan kerusakan banyak daerah di ginjal, yang akhirnya menyebabkan gagal ginjal, uremia, dan kematian.

Pengetahuan yang dipelajari dari jenis hipertensi yang disebut "hipertensi beban volume" penting dalam memahami peran mekanisme volume cairan tubuh di ginjal dalam pengaturan tekanan arteri. Hipertensi beban volume berarti hipertensi yang disebabkan oleh penumpukan cairan ekstraselular secara berlebihan dalam tubuh, beberapa contoh sebagai berikut.

**Hipertensi Beban Volume Percobaan Disebabkan oleh Berkurangnya Massa Ginjal yang Terjadi secara Bersamaan dengan Naiknya Asupan Garam.** Gambar 19-8 menunjukkan suatu percobaan khas yang memperlihatkan hipertensi beban-volume pada sekelompok anjing yang 70 persen massa ginjalnya dibuang. Di titik pertama yang dilingkari pada kurva tersebut, kedua kutub dari salah satu ginjal dibuang, dan pada titik ke dua yang dilingkari, seluruh ginjal pada sisi yang lain dibuang, sehingga pada hewan tersebut hanya tersisa 30 persen massa ginjal yang normal. Perhatikan bahwa pembuangan sejumlah massa ginjal ini hanya menyebabkan peningkatan tekanan arteri kurang lebih 6 mm Hg. Kemudian, anjing-anjing tersebut diberi minum larutan garam dan bukan air. Oleh karena larutan garam tidak berhasil memuaskan rasa hausnya, anjing-anjing tersebut minum dua sampai empat kali jumlah volume normal, dan dalam beberapa hari, tekanan arteri meningkat menjadi sekitar 40 mm Hg di atas normal. Sesudah dua minggu, anjing-anjing tersebut diberi minum air kran dan bukan larutan garam; tekanannya kembali normal dalam waktu 2 hari. Akhirnya, di ujung percobaan, anjing-anjing tersebut diberikan minum larutan garam




**Gambar 19-8** Rata-rata pengaruh minum larutan garam 0,9 persen dibanding minum air pada tekanan arteri empat anjing yang 70 persen jaringan ginjalnya diangkat. (Digambar kembali dari Langston JB. Guyton AC, Douglas BH, dkk.: *Effect of changes in salt intake on arterial pressure and renal function in partially nephrectomized dogs. Circ Res 12:508, 1963.* Seizin American Heart Association Inc.)

lagi, dan kali ini tekanannya meningkat jauh lebih cepat menjadi lebih tinggi lagi sebab anjing-anjing tersebut sudah belajar mentoleransi larutan garam, sehingga anjing-anjing tersebut minum lebih banyak lagi. Jadi, percobaan ini mendemonstrasikan keadaan hipertensi beban-volume.

Jika pembaca mengingat kembali faktor-faktor dasar penentu pengaturan tekanan arteri jangka panjang, maka dapat segera mengerti mengapa timbul hipertensi pada percobaan beban-volume yang ditunjukkan pada Gambar 19-8. Pertama, penurunan massa ginjal sampai 30 persen normal sangat menurunkan kemampuan ginjal untuk mengekskresi garam dan air. Oleh karena itu, garam dan air menumpuk dalam tubuh dan dalam beberapa hari meningkat cukup tinggi untuk menyebabkan ekskresi kelebihan asupan garam dan air.

**Urutan Perubahan pada Fungsi Sirkulasi Selama Timbulnya Hipertensi Beban Volume.** Sangat baik mempelajari urutan perubahan dalam fungsi sirkulasi selama berkembangnya hipertensi beban-volume. Gambar 19-9 menunjukkan urutan perubahan ini. Kira-kira satu minggu sebelum titik hari ke-"0", massa ginjal telah dikurangi sampai hanya 30 persen normal. Selanjutnya, pada titik ini, asupan garam dan air ditingkatkan sampai kira-kira enam kali normal dan dipertahankan tetap setinggi ini. Pengaruh akutnya adalah peningkatan volume cairan ekstraselular, volume darah, dan curah jantung menjadi 20 sampai 40 persen di atas normal. Secara bersamaan, tekanan arteri mulai meningkat juga, namun awalnya tidak sebesar peningkatan volume cairan dan curah jantung. Penyebab peningkatan tekanan yang lebih lambat ini dapat diketahui dengan mempelajari kurva tahanan perifer total, yang menunjukkan suatu penurunan pada tahanan perifer total awal. Penurunan ini disebabkan oleh mekanisme baroreseptor, yang telah dibahas dalam Bab 18, yang mencoba mencegah meningkatnya tekanan. Tetapi, sesudah 2 hingga 4 hari, baroreseptor beradaptasi (diset kembali) dan tidak lagi dapat mencegah naiknya tekanan. Pada saat ini, tekanan arteri telah meningkat hampir mencapai maksimal karena adanya peningkatan curah jantung, meskipun tahanan perifer total hampir tetap pada tingkat normal.

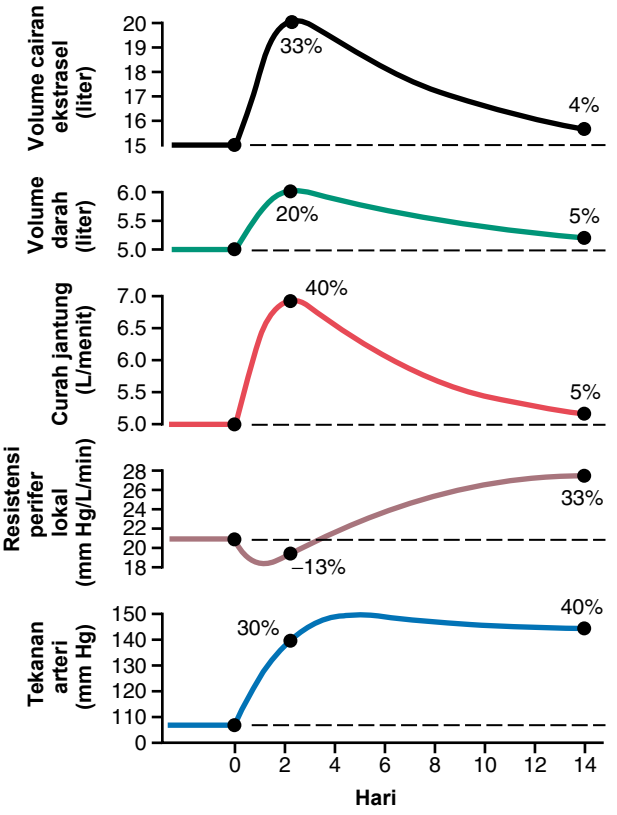
Sesudah terjadi perubahan akut dini variabel sirkulasi tersebut, terjadi perubahan sekunder yang lebih lama selama beberapa minggu berikutnya. Perubahan penting ini adalah *peningkatan progresif tahanan perifer total*, sementara pada saat yang bersamaan *curah jantung turun hampir ke nilai normal,* terutama karena mekanisme *autoregulasi aliran darah jangka panjang* seperti yang telah dibahas secara terperinci dalam Bab 17 dan di awal bab ini. Sesudah curah jantung meningkat tinggi dan menyebabkan terjadinya hipertensi, kelebihan aliran darah di jaringan kemudian menyebabkan konstriksi progresif di arteriola setempat, sehingga mengembalikan aliran darah lokal di seluruh tubuh dan juga curah jantung untuk kembali normal, dan secara bersamaan menyebabkan terjadinya *peningkatan sekunder tahanan perifer total.*

Perhatikan juga volume cairan ekstraselular dan volume darah hampir sepenuhnya kembali normal disertai penurunan curah jantung. Hal ini disebabkan oleh dua faktor: Pertama, peningkatan tahanan arteriola akan menurunkan tekanan kapiler, sehingga memungkinkan cairan di jaringan diabsorbsi kembali ke dalam darah. Ke dua, peningkatan tekanan arteri sekarang menyebabkan ginjal mengekskresi kelebihan volume cairan yang semula diakumulasi dalam tubuh.

Akhirnya, marilah kita meneliti keadaan akhir sirkulasi beberapa minggu setelah terjadinya beban volume. Kita temukan hasil-hasil berikut ini.

1. Hipertensi
2. Peningkatan tahanan perifer total yang jelas
3. Pengembalian hampir seluruh volume cairan ekstraselular, volume darah, dan curah jantung ke normal

Oleh karena itu, kita dapat membagi hipertensi beban volume menjadi dua tahap berurutan yang terpisah sebagai berikut. Tahap pertama disebabkan oleh peningkatan volume cairan yang menimbulkan peningkatan curah jantung. Peningkatan curah jantung inilah yang memperantarai terjadinya hipertensi. Tahap kedua hipertensi beban volume ditandai oleh tingginya tekanan darah dan tingginya tahanan perifer total tetapi kembalinya curah jantung sangat mendekati normal sehingga teknik pengukuran yang biasa sering kali tak dapat mendeteksi curah jantung yang meningkat secara abnormal ini.




**Gambar 19-9** Perubahan progresif pada yariabel-yariabel penting sistem sirkulasi setama minggu-minggu pertama *hipertensi akibat peningkatan volume*. Terutama perhatikan peningkatan awal curah jantungsebagai penyebab dasar hipertensi.Selanjutnya,mekanisme autoregulasi mengembalikan curah jantung hampir ke arah normal sementara secara bersamaan menyebabkan *peningkatan resistansi perifer total sekunder.* (Modifikasi dari Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1980.)

Dengan demikian, peningkatan tahanan perifer total pada hipertensi beban volume terjadi setelah hipertensi sudah timbul dan, oleh karena itu, peningkatan ini terjadi sekunder terhadap hipertensi dan bukan sebagai penyebab hipertensi.

### Hipertensi Beban-Volume pada Pasien yang Tidak Mempunyai Ginjal tetapi Dipertahankan oleh Ginjal Buatan

Bila seorang pasien dipertahankan hidup dengan ginjal buatan, sangatlah penting menjaga agar volume cairan tubuhnya pada tingkat normal yaitu, dengan mengeluarkan air dan garam dalam jumlah yang sesuai setiap kali pasien didialisis. Jika hal ini tidak dilakukan dan volume cairan ekstraselular dibiarkan meningkat, maka hipertensi hampir selalu timbul seperti yang diperlihatkan di Gambar 19-9 Pada awalnya curah jantung meningkat dan menyebabkan hipertensi. Selanjutnya mekanisme autoregulasi akan mengembalikan curah jantung ke normal tetapi terjadi peningkatan sekunder tahanan perifer total. Oleh karena itu, pada akhirnya, hipertensi yang timbul jenis hipertensi dengan tahanan perifer tinggi.

### Hipertensi Akibat Aldosteronisme Primer

Jenis lain dari hipertensi beban-volume disebabkan oleh kelebihan aldosteron dalam tubuh atau, kadang-kadang, oleh kelebihan jenis steroid yang lain. Tumor kecil di salah satu kelenjar adrenal kadang-kadang menyekresikan banyak sekali aldosteron; keadaan ini disebut "aldosteronisme primer': Seperti yang akan dibahas di Bab 27 dan 29, aldosteron meningkatkan kecepatan reabsorbsi garam dan air oleh tubulus ginjal, sehingga mengurangi hilangnya garam dan air dalam urine namun pada saat yang sama menyebabkan peningkatan volume darah dan volume cairan ekstraselular. Akibatnya, terjadi hipertensi. Dan bila asupan garam dinaikkan pada saat yang bersamaan, hipertensi menjadi lebih berat. Selain itu, bila keadaan ini menetap selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun, tekanan arteri yang berlebihan sering menyebabkan perubahan patologis pada ginjal sehingga membuat ginjal meretensi lebih banyak lagi garam dan air selain yang langsung oleh aldosteron. Akhirnya hipertensi sering kali menjadi berat dan mematikan.

Disini juga, pada tahap awal hipertensi ini, curah jantung akan meningkat, namun pada tahap lebih lanjut, curah jantung umumnya kembali hampir ke normal, sedangkan tahanan perifer total akan meningkat sekunder, sebagaimana dijelaskan sebelumnya di bab hipertensi beban-volume primer.

## Sistem Renin-Angiotensin: Perannya dalam Pengaturan Tekanan Arteri

Selain kemampuan ginjal untuk mengendalikan tekanan arteri melalui perubahan volume cairan ekstraselular, ginjal juga memiliki mekanisme kuat lainnya untuk mengendalikan tekanan. Mekanisme ini adalah sistem renin angiotensin.

Renin adalah suatu enzim protein yang disekresi oleh ginjal bila tekanan arteri turun sangat rendah. Kemudian, enzim ini meningkatkan tekanan arteri melalui beberapa cara, untuk membantu mengoreksi penurunan awal tekanan.

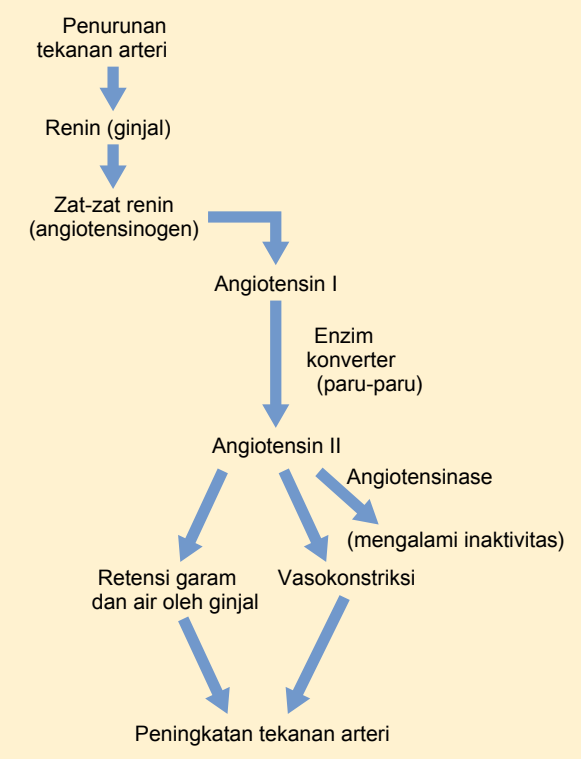
### Komponen-Komponen Sistem Renin-Angiotensin

Gambar 19-10 memperlihatkan langkah-langkah fungsional pada sistem renin-angiotensin dalam membantu mengendalikan tekanan arteri.

Renin disintesis dan disimpan dalam bentuk inaktif yang disebut *prorenin* di *sel-sel jukstaglomerular (sel JG)* ginjal. Sel JG merupakan modifikasi sel-sel otot polos yang terletak *di dinding arteriola aferen, tepat di sebelah proksimal glomeroli*. Bila tekanan arteri turun, reaksi intrinsik di ginjal itu sendiri menyebabkan banyak molekul prorenin di sel JG membelah dan melepaskan renin. Sebagian besar renin memasuki aliran darah ginjal dan kemudian meninggalkan ginjal untuk beredar ke seluruh tubuh. Tetapi, sejumlah kecil renin tetap berada dalam cairan lokal ginjal dan memicu beberapa fungsi intrarenal.

Renin itu sendiri merupakan enzim, bukan bahan vasoaktif. Seperti yang diperlihatkan pada skema di Gambar 19-10, renin bekerja secara enzimatik pada protein plasma lain, yaitu suatu globulin yang disebut *substrat renin* (atau *angiotensinogen*), untuk melepaskan peptida asam amino-10, yaitu *angiotensin I*. Angiotensin I memiliki sifat vasokonstriktor ringan tetapi tidak cukup untuk menyebabkan perubahan bermakna pada fungsi sirkulasi. Renin berada dalam darah selama 30 menit sampai 1 jam dan terus menyebabkan pembentukan angiotensin I yang lebih banyak lagi selama waktu tersebut.

Dalam beberapa detik hingga beberapa menit setelah pembentukan angiotensin I, terdapat dua asam amino tambahan




**Gambar 19-10** Mekanisme vasokonstriktor renin-angiotensin untuk pengaturan tekanan arteri.

dipecah dari angiotensin I untuk membentuk *angiotensin II* peptida asam amino-8. Perubahan ini terutama terjadi di paru ketika darah yang melalui pembuluh kecil di paru, dan dikatalisis oleh suatu enzim, yaitu *angiotensin-converting enzyme*, yang terdapat di endotel pembuluh paru. Jaringan lain seperti ginjal dan pembuluh darah juga mengandung *angiotensin-converting enzyme* sehingga dapat membentuk angiotensin II secara lokal.

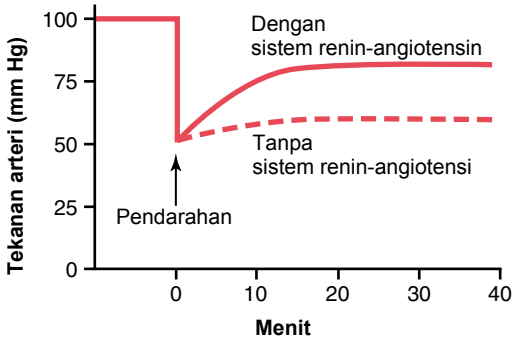
Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang sangat kuat, dan juga memengaruhi fungsi sirkulasi melalui cara lain. Namun, angiotensin II berada dalam darah hanya selama 1 atau 2 menit karena angiotensin II secara cepat diinaktivasi oleh berbagai enzim darah dan jaringan yang secara kolektif disebut *angiotensinase*.

Selama berada dalam darah, angiotensin II mempunyai dua pengaruh utama yang akan meningkatkan tekanan arteri. Pertama, *vasokonstriksi di berbagai daerah di tubuh,* yang timbul secara cepat. Vasokonstriksi kuat terutama terjadi di arteriola sedangkan jauh lebih lemah di vena. Konstriksi di arteriola akan meningkatkan tahanan perifer total, sehingga meningkatkan tekanan arteri, seperti yang digambarkan di bagian bawah skema Gambar 19-10. Selain itu konstriksi ringan di vena-vena akan meningkatkan aliran balik darah vena ke jantung, sehingga membantu pompa jantung untuk melawan peningkatan tekanan.

Cara utama ke dua angiotensin II meningkatkan tekanan arteri adalah dengan *menurunkan ekskresi garam dan air* oleh ginjal. Hal ini perlahan-lahan akan meningkatkan volume cairan ekstraselular, yang kemudian meningkatkan tekanan arteri selama berjam-jam dan berhari-hari berikutnya. Pengaruh jangka panjang ini, yang bekerja melalui mekanisme volume cairan ekstraselular, lebih kuat daripada mekanisme vasokonstriktor akut dalam menyebabkan peningkatan tekanan arteri.

### Kecepatan dan Intensitas Respons Tekanan Vasokonstriktor pada Sistem Renin-Angiotensin

Gambar 19-11 memperlihatkan suatu penelitian khas, yang menunjukkan pengaruh perdarahan pada tekanan arteri pada dua keadaan berbeda: (1) dengan sistem renin-angiotensin yang berfungsi, dan (2) tanpa sistem yang berfungsi (sistem ini diputus oleh antibodi yang menghambat renin). Perhatikan setelah perdarahan yang cukup menyebabkan penurunan tekanan arteri seketika menjadi 50 mm Hg tekanan arteri kembali meningkat menjadi 83 mm Hg bila sistem renin-angiotensin berfungsi. Sebaliknya, tekanan arteri hanya akan meningkat sampai 60 mm Hg bila sistem renin-angiotensin dihambat. Keadaan ini menunjukkan bahwa sistem renin angiotensin cukup kuat untuk setidaknya mengembalikan tekanan arteri separuh jalan menuju normal dalam waktu beberapa menit setelah terjadi perdarahan. Oleh karena itu, sistem ini akan menyelamatkan tubuh, khususnya pada syok sirkulasi.




**Gambar 19-11** Efek kompensasi tekanan sistem vasokonstriktor renin-angiotensin setelah perdarahan hebat. (Digambar dari percobaan oleh Dr. Royce Brough).

Perhatikan juga sistem vasokonstriktor renin-angiotensin membutuhkan waktu kira-kira 20 menit untuk betul-betul aktif. Oleh karena itu, sistem ini bereaksi agak lebih lambat dalam pengaturan tekanan darah dibandingkan refleks-refleks saraf dan sistem norepinefrin-epinefrin simpatis.

### Efek Angiotensin II di Ginjal untuk Menimbulkan Retensi Garam dan Air Ginjal Cara Penting untuk Pengaturan Tekanan Arteri Jangka-Panjang

Angiotensin II menyebabkan ginjal meretensi baik garam dan air melalui dua cara utama:

1. Angiotensin II bekerja langsung pada ginjal untuk menimbulkan retensi garam dan air.
2. Angiotensin II menyebabkan kelenjar adrenal menyekresikan aldosteron, dan kemudian aldosteron meningkatkan reabsorpsi garam dan air oleh tubulus ginjal.

Jadi, bila terdapat angiotensin II dalam jumlah yang berlebihan bersirkulasi dalam darah, seluruh mekanisme cairan tubuh ginjal untuk pengaturan tekanan arteri jangka panjang langsung diset di tingkat tekanan arteri yang lebih tinggi daripada normal.

**Mekanisme Pengaruh Langsung Angiotensin II pada Ginjal untuk Menyebabkan Retensi Garam dan Air oleh Ginjal.** Angiotensin mempunyai beberapa pengaruh langsung pada ginjal yang menyebabkan ginjal meretensi garam dan air. Pengaruh yang utama adalah konstriksi arteriola ginjal, sehingga mengurangi aliran darah yang melalui ginjal. Aliran darah yang lambat menurunkan tekanan di kapiler peritubulus, yang menyebabkan reabsorpsi cairan secara cepat dari tubulus. Angiotensin II juga mempunyai pengaruh langsung penting terhadap sel tubulus itu sendiri untuk meningkatkan reabsorpsi natrium dan air oleh tubulus. Pengaruh semua ini sungguh bermakna, kadang-kadang menurunkan keluaran urine sampai kurang dari seperlima normal.

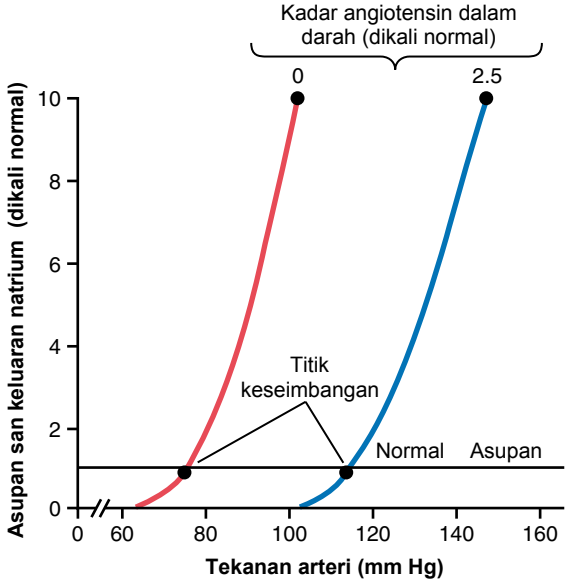
**Perangsangan Sekresi Aldosteron oleh Angiotensin II serta Pengaruh Aldosteron dalam Meningkatkan Retensi Garam dan Air oleh Ginjal.** Angiotensin II-juga merupakan salah satu perangsang kuat sekresi aldosteron oleh kelenjar adrenal, seperti yang akan kita bahas dalam hubungannya dengan pengaturan cairan tubuh di Bab 29 dan dalam hubungannya dengan fungsi kelenjar adrenal di Bab 77. Oleh karena itu, bila sistem renin-angiotensin terangsang, kecepatan sekresi aldosteron biasanya juga meningkat; dan fungsi aldosteron penting selanjutnya adalah menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium yang berarti oleh tubulus ginjal, sehingga meningkatkan jumlah total natrium cairan ekstraselular tubuh.

Peningkatan natrium ini kemudian menyebabkan retensi air, seperti telah dijelaskan, yang meningkatkan volume cairan ekstraselular dan selanjutnya menyebabkan peningkatan sekunder tekanan arteri jangka panjang

Jadi baik pengaruh langsung angiotensin pada ginjal maupun pengaruhnya melalui aldosteron adalah penting dalam pengaturan tekanan arteri jangka panjang. Namun demikian, penelitian di laboratorium menunjukkan pengaruh langsung angiotensin pada ginjal mungkin tiga kali atau lebih, lebih kuat daripada pengaruh tidak langsung yang bekerja melalui aldosteron walaupun sebenarnya pengaruh tidak langsung merupakan pengaruh yang telah dikenal secara luas.

**Analisis Kuantitatif Perubahan Tekanan Arteri yang Disebabkan Angiotensin II.** Gambar 19-12 memperlihatkan analisis kuantitatif pengaruh angiotensin pada pengaturan tekanan arteri. Gambar ini memperlihatkan dua kurva keluaran ginjal dan juga garis yang menggambarkan tingkat asupan natrium normal. Kurva keluaran ginjal di sebelah kiri diukur dari anjing-anjing yang sistem renin-angiotensinnya telah dihambat oleh obat inhibitor *angiotensin-converting enzyme* yang menghambat angiotensin I menjadi angiotensin II. Kurva yang di sebelah kanan diukur dari anjing-anjing yang terus-menerus diinfus angiotensin II kurang lebih 2,5 kali kecepatan normal pembentukan angiotensin dalam darah. Perhatikan pergeseran kurva keluaran ginjal ke arah tekanan yang lebih tinggi di bawah pengaruh angiotensin II. Pergeseran ini disebabkan baik oleh pengaruh langsung angiotensin II pada ginjal maupun pengaruh tak langsung yang bekerja melalui sekresi aldosteron, seperti yang dijelaskan sebelumnya.

Akhirnya, perhatikan dua titik keseimbangan, satu untuk kadar angiotensin nol yang menunjukkan tekanan arteri sebesar 75 mm Hg, dan satu untuk kadar angiotensin yang meningkat yang menunjukkan tekanan sebesar 115 mm Hg. Oleh karena itu, pengaruh angiotensin yang menyebabkan retensi garam dan air oleh ginjal dapat mempunyai pengaruh yang kuat untuk menyebabkan peningkatan tekanan arteri yang kronis.

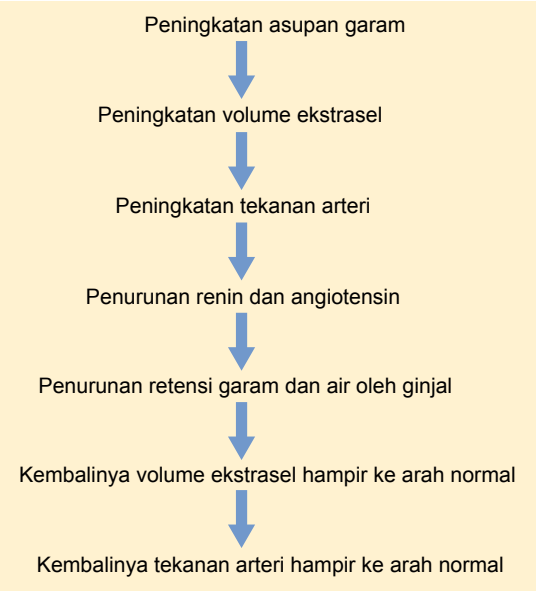



**Gambar 19-12** Efek dua kadar angiotensin II pada kurva keluaran ginjal, yang menunjukkan pengaturan tekanan arteri pada titik keseimbangan sebesar 75mm Hg saat kadar angiotensin II rendah dan pada titik keseimbangan 115mm Hg saat kadar angiotensin II tinggi.

## Peran Sistem Renin-Angiotensin dalam Mempertahankan Tekanan Arteri Normal Meskipun Terdapat Variasi yang Besar pada Asupan Garam

Salah satu fungsi sistem renin-angiotensin yang terpenting adalah memungkinkan seseorang dapat makan sangat sedikit atau sangat banyak garam tanpa mengakibatkan perubahan besar baik pada volume cairan ekstraselular atau tekanan arteri. Fungsi ini dijelaskan oleh skema Gambar 19-13, yang memperlihatkan pengaruh awal peningkatan asupan garam adalah timbulnya peningkatan volume cairan ekstraselular, dan selanjutnya, meningkatkan tekanan arteri. Kemudian, peningkatan tekanan arteri akan menyebabkan meningkatnya aliran darah yang melalui ginjal, dan efek lainnya, selanjutnya mengurangi kecepatan sekresi renin sampai ke taraf yang sangat rendah dan melalui langkah-langkah yang berurutan akan menurunkan retensi garam dan air oleh ginjal, mengembalikan volume cairan ekstraselular hampir ke tingkat mendekati normal, dan, akhirnya, pengembalian tekanan arteri ke taraf hampir normal. Jadi, sistem renin-angiotensin merupakan mekanisme umpan balik otomatis yang membantu mempertahankan tekanan arteri pada tingkat normal atau mendekati normal, bila asupan garam meningkat. Atau bila asupan garam menurun hingga di bawah normal, akan terjadi efek yang berlawanan.

Untuk menekankan keberhasilan pengaruh sistem renin-angiotensin dalam mengatur tekanan arteri, bila sistem ini berfungsi normal, maka akan terjadi peningkatan tekanan arteri yang *tidak* lebih dari 4 sampai 6 mm Hg sebagai respons terhadap peningkatan asupan garam sebanyak 50 kali lipat. Sebaliknya, bila sistem renin-angiotensin dihambat, peningkatan asupan garam dalam jumlah yang sama mungkin menyebabkan peningkatan tekanan sekitar 10 kali dari peningkatan normal, sering kali mencapai 50 hingga 60 mm Hg.




**Gambar 19-13** Urutan kejadian yang meningkatkan tekanan arteri akibat peningkatan asupan garam, namun penurunan kegiatan umpan balik sistem renin angiotensin akan mengembalikan tekanan arteri hampir ke tingkat normal.

### Jenis-Jenis Hipertensi yang Melibatkan Angiotensin: Hipertensi yang Disebabkan oleh Tumor yang Menyekresi Renin atau oleh Infus Angiotensin II

Kadang-kadang, timbul tumor sel-sel jukstaglomerular *(sel-sel JG)* penyekresi renin dan menyekresikan renin dalamjumlahyang besar; yang menyebabkan pembentukan angiotensin II dalam jumlah yang sama besar. Pada semua pasien yang menderita tumor ini, timbul hipertensi berat. Demikian pula, bila pada seekor hewan diinfus dengan sejumlah besar angiotensin II secara terus-menerus selama berhari-hari atau berminggu-minggu, akan timbul hipertensi berat jangka panjang yang serupa.

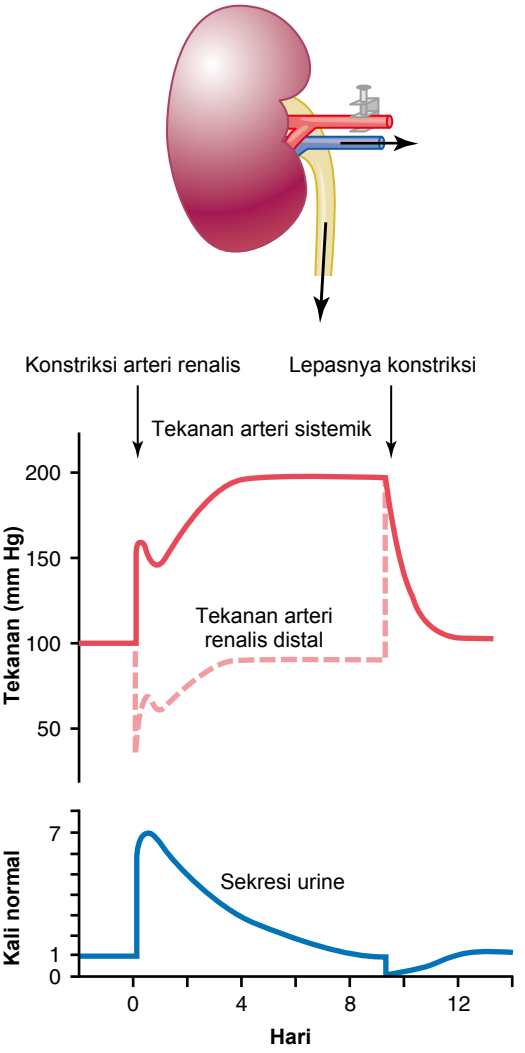
Kita telah mencatat bahwa angiotensin II dapat meningkatkan tekanan arteri melalui dua cara:

1. Dengan menimbulkan konstriksi arteriola di seluruh tubuh, sehingga meningkatkan tahanan perifer total dan tekanan arteri; pengaruh ini timbul beberapa detik setelah infus angiotensin dimulai.
2. Dengan menyebabkan ginjal meretensi garam dan air; selang beberapa hari, hal ini juga akan menyebabkan hipertensi dan merupakan penyebab utama bertahannya peningkatan tekanan jangka panjang.

**Hipertensi Goldblatt "Satu Ginjal".** Bila salah satu ginjal dibuang dan sebuah konstriktor ditempatkan pada arteri renalis ginjal yang tersisa, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 19-14, efek segera adalah tekanan arteri renalis yang sangat menurun di sebelah distal konstriktor, seperti yang diperlihatkan oleh kurva dengan garis putus-putus pada gambar tersebut. Kemudian, dalam waktu beberapa detik atau menit, tekanan arteri sistemik mulai meningkat dan terus meningkat selama beberapa hari. Tekanan biasanya meningkat dengan cepat pada jam pertama atau selanjutnya, dan keadaan ini diikuti oleh peningkatan tambahan yang perlahan-lahan selama beberapa hari. Bila tekanan arteri *sistemik* mencapai tekanan barunya yang stabil, tekanan arteri *renalis* (kurva dengan garis putus-putus pada gambar) akan kembali hampir mendekati normal. Hipertensi yang ditimbulkan dengan cara ini disebut *hipertensi Goldblatt "satu ginjal"* sebagai penghormatan kepada Dr. Harry Goldblatt, yang pertama-tama mempelajari gambaran kuantitatif yang penting pada hipertensi yang disebabkan oleh konstriksi arteri renalis.

Peningkatan awal tekanan arteri pada hipertensi Goldblatt disebabkan oleh mekanisme vasokonstriktor renin-angiotensin. Oleh karena aliran darah yang melalui ginjal menjadi buruk sesudah konstriksi akut arteri renalis, banyak sekali renin yang disekresi oleh ginjal, seperti yang digambarkan oleh kurva terbawah pada Gambar 19-14, yang meningkatkan angiotensin II dan aldosteron dalam darah. Angiotensin ini selanjutnya meningkatkan tekanan arteri secara mendadak. Sekresi renin meningkat mencapai puncaknya kurang lebih dalam satu jam tetapi kembali hampir ke normal dalam waktu 5 sampai 7 hari karena pada saat itu, tekanan arteri *renalis* juga meningkat kembali ke normal sehingga ginjal tidak lagi dalam keadaan iskemik.

Peningkatan kedua pada tekanan arteri disebabkan oleh retensi garam dan air oleh ginjal yang mengalami konstriksi (yang juga dirangsang oleh angiotensin II dan aldosteron). Dalam waktu 5




**Gambar 19-14** Pengaruh pemasangan klem konstriksi pada arteri renalis satu ginjal setelah pengangkatan ginjal lainnya. Perhatikan perubahan tekanan arteri sistemik, tekanan arteri renalis sebelah distal klem, dan kecepatan sekresi renin. Hipertensi yang terjadi disebut hipertensi Goldblatt "satu ginjal".

sampai 7 hari, volume cairan tubuh akan meningkat cukup tinggi sehingga meningkatkan tekanan arteri menjadi nilai baru yang dipertahankan. Nilai kuantitatif tekanan yang dipertahankan ini ditentukan oleh derajat konstriksi arteri renalis. Jadi, tekanan aorta harus meningkat cukup tinggi sehingga tekanan arteri renalis di sebelah distal konstriktor cukup untuk menyebabkan keluaran urine yang normal.

Skenario yang sama juga terjadi pada penderita dengan stenosis arteri renalis ginjal yang tersisa, yang dapat terjadi setelah seorang mendapat transplantasi ginjal. Selain itu peningkatan tahanan fungsional ataupun patologis arteriola renalis akibat aterosklerosis atau kadar vasokonstriktor yang berlebihan, dapat menyebabkan hipertensi melalui mekanisme yang sama seperti konstriksi arteri renalis utama.

**Hipertensi Goldblatt "Dua Ginjal".** Hipertensi juga dapat timbul bila arteri yang menuju ke salah satu ginjal dikonstriksikan, sedangkan arteri yang ke ginjal lain normal.

Hipertensi ini dapat timbul karena mekanisme berikut. Ginjal yang mengalami konstriksi menyekresi renin dan juga meretensi garam dan air akibat menurunnya tekanan arteri renalis pada ginjal tersebut. Kemudian, ginjal yang "normal" meretensi garam dan air akibat renin yang dihasilkan oleh ginjal yang iskemik. Renin ini menyebabkan terbentuknya angiotensin II dan aldosteron, yang keduanya bersirkulasi ke ginjal yang berbeda dan menyebabkan retensi garam dan air pula Jadi, dengan alasan yang berbeda, kedua ginjal meretensi garam dan air. Akibatnya, timbul hipertensi.

Bentuk klinis "Goldblatt dua-ginjal" terjadi bila ada stenosis satu arteri renalis, misalnya yang disebabkan oleh aterosklerosis, pada orang dengan dua ginjal.

**Hipertensi Akibat Penyakit Ginjal yang Menyekresi Renin secara Menahun.** Sering kali sebagian daerah salah satu ginjal atau kedua ginjal mengalami sakit dan menjadi iskemik akibat vasokonstriksi vaskular lokal, sedangkan daerah ginjal lainnya tetap normal. Bila hal ini terjadi, timbul efek-efek yang hampir serupa dengan yang terjadi pada hipertensi Goldblatt dua ginjal. Bagian jaringan ginjal yang iskemik akan menyekresi renin, dan selanjutnya, pembentukan angiotensin II, menyebabkan massa ginjal yang tersisa juga meretensi garam dan air. Salah satu penyebab paling umum dari hipertensi renal, khususnya pada orang-orang yang berusia tua, adalah kelainan yang menyebabkan sebagian ginjal iskemik seperti ini.

## Jenis-Jenis Hipertensi Lainnya yang Disebabkan oleh Gabungan Beban Volume dan Vasokonstriksi

**Hipertensi pada Bagian Atas Tubuh yang Disebabkan oleh Koarkstaio Aorta.** Satu dari setiap seratus ribu bayi dilahirkan dengan konstriksi patologis atau sumbatan aorta distal percabangan aorta dengan arteri yang menuju kepala dan lengan tetapi proksimal arteri renalis, keadaan yang disebut koarktasio aorta. Bila hal ini terjadi, darah yang mengalir ke tubuh bagian bawah akan dibawa oleh beberapa arteri kolateral yang kecil pada dinding tubuh, dengan tahanan vaskular yang besar antara bagian atas aorta dan bagian bawah aorta. Akibatnya, tekanan arteri di tubuh bagian atas dapat mencapai 40 sampai 50 persen lebih tinggi daripada tekanan di tubuh bagian bawah.

Mekanisme hipertensi yang terjadi di tubuh bagian atas ini hampir sama dengan mekanisme yang terjadi pada hipertensi Goldblatt satu ginjal. Bila suatu konstriktor ditempatkan pada aorta di atas arteri renalis, tekanan darah di kedua ginjal pada mulanya akan menurun, terjadi sekresi renin, pembentukan angiotensin dan aldosteron, dan timbul hipertensi di tubuh bagian atas. Tekanan arteri di tubuh bagian bawah setinggi ginjal akan meningkat kurang lebih menjadi normal, namun tekanan yang tinggi akan menetap di tubuh bagian atas. Ginjal tidak lagi mengalami iskemia, sehingga sekresi renin dan pembentukan angiotensin dan aldosteron kembali normal. Selain itu, pada koarktasio aorta, tekanan arteri di tubuh bagian bawah biasanya hampir normal, sedangkan tekanan di tubuh bagian atas jauh lebih tinggi daripada normal.

**Peran Autoregulasi pada Hipertensl yang Disebabkan oleh Koarktasio Aorta.** Ciri penting hipertensi yang disebabkan oleh koarktasio aorta adalah aliran darah di lengan yang tekanannya dapat mencapai 40 hingga 60 persen di atas normal, hampir mendekati normal. Demikian pula, aliran darah pada tungkai, yang tekanannya tidak meningkat, hampir mendekati normal. Bagaimana hal ini dapat terjadi, dengan tekanan pada tubuh bagian atas 40 hingga 60 persen lebih besar daripada tubuh bagian bawah? Jawabannya bukan karena terdapat perbedaan zat vasokonstriktor dalam darah di tubuh bagian atas dan tubuh bagian bawah, karena darah yang mengalir ke kedua daerah tersebut adalah darah yang sama. Demikian pula, sistem saraf yang menginervasi kedua daerah sirkulasi tersebut serupa, sehingga tidak ada perbedaan dalam pengaturan saraf untuk pembuluh darah tersebut. Satu-satunya jawaban yang masuk akal adalah terjadi autoregulasi jangka panjang yang hampir sempurna sehingga mekanisme pengaturan aliran darah setempat terkompensasi hampir 100 persen meskipun ada perbedaan tekanan. Akibatnya pada kedua daerah tersebut, baik yang bertekanan tinggi maupun yang bertekanan rendah, aliran darah setempatnya diatur hampir sesuai dengan kebutuhan jaringan dan bukan disesuaikan dengan tingkat tekanan. Salah satu alasan mengapa pengamatan ini sangat penting adalah bagaimana hampir sempurnanya proses autoregulasi jangka panjang yang terjadi.

**Hipertensi pada Preeklampsia (Toksemia Gravidarum).** Kurang lebih 5 hingga 10 persen ibu hamil mengalami suatu sindrom yang disebut preeklampsia (juga dikenal sebagai toksemia gravidarum). Salah satu manifestasi preeklampsia adalah hipertensi yang biasanya menurun setelah kelahiran bayi. Walaupun penyebab pasti preeklampsia tidak sepenuhnya dipahami, iskemia plasenta yang mengikuti diduga berperan dalam menyebabkan berbagai gejala penyakit ini, termasuk hipertensi pada ibu. Zat-zat yang dilepaskan oleh plasenta yang iskemik, kemudian menyebabkan disfungsi sel-sel endotel vaskular di seluruh tubuh, termasuk pembuluh darah ginjal. Disfungsi endotel ini menurunkan pelepasan nitrat oksida dan zat-zat vasodilator lainnya, sehingga terjadi vasokonstriksi, penurunan laju filtrasi cairan dari glomerulus ke dalam tubulus ginjal, gangguan natriuresis tekanan oleh ginjal dan timbalnya hipertensi.

Kelainan patologis lainnya yang dapat menyebabkan hipertensi pada preeklampsia adalah penebalan membran glomerulus ginjal (mungkin disebabkan oleh proses autoimun), yang juga menurunkan laju filtrasi cairan glomerulus. Jelas, tingkat tekanan arteri yang diperlukan untuk menyebabkan pembentukan urine yang normal akan meningkat, dan tingkat tekanan arteri jangka panjang juga turut meningkat. Pasien-pasien ini cenderung menderita berbagai derajat hipertensi jika mengkonsumsi garam secara berlebihan.

**Hipertensi Neurogenik.** *Hipertensi neurogenik akut dapat disebabkan oleh perangsangan yang kuat pada sistem saraf simpatis.* Sebagai contoh, bila seseorang menjadi terangsang oleh karena alasan apapun atau pada saat sedang gelisah, maka sistem simpatis dirangsang secara berlebihan, menimbulkan vasokonstriksi perifer di seluruh tubuh, dan timbul hipertensi *akut*.

**Hipertensi Neurogenik Akut yang Disebabkan oleh Pemotongan Saraf Baroreseptor.** Bentuk hipertensi neurogenik akut lainnya akan terjadi bila saraf-saraf yang berasal dari baroreseptor dipotong atau bila traktus solitarius yang terdapat pada setiap sisi

medula oblongata dirusak (inilah tempat saraf yang berasal dari baroreseptor karotis dan aorta berhubungan di batang otak). Hilangnya sinyal-sinyal saraf normal yang berasal dari baroreseptor secara mendadak mempunyai efek yang sama pada mekanisme pengaturan tekanan oleh saraf seperti pada penurunan tekanan arteri dalam aorta dan arteri karotis secara mendadak. Efek yang terjadi adalah hilangnya inhibisi normal pusat vasomotor yang ditimbulkan oleh sinyal-sinyal saraf baroreseptor normal sehingga pusat vasomotor secara tiba-tiba menjadi sangat aktif dan tekanan arteri rata-rata meningkat dari 100 mm Hg sampai setinggi 160 mm Hg. Kira-kira dalam waktu 2 hari, tekanan kembali menjadi hampir normal sebab respons pusat vasomotor terhadap tidak adanya sinyal-sinyal yang berasal dari baroreseptor akan menghilang, yang disebut "penyesuaian kembali" mekanisme pengaturan tekanan baroreseptor secara sentral. Oleh karena itu, hipertensi neurogenik yang disebabkan oleh terpotongnya saraf-saraf baroreseptor terutama merupakan suatu jenis hipertensi akut, bukan jenis hipertensi kronis.

**Hipertensi Genetik.** Telah diketahui adanya hipertensi herediter spontan pada beberapa galur hewan, termasuk beberapa galur tikus, kelinci, dan paling tidak satu galur anjing. Pada galur tikus yang telah diteliti secara luas, yakni galur tikus hipertensi spontan Okamoto, ada bukti pada perkembangan awal terjadinya hipertensi, sistem saraf simpatisnya menjadi jauh lebih aktif daripada tikus normal. Pada tahap Ianjut jenis hipertensi ini, terlihat adanya perubahan struktural pada nefron-nefron ginjal: (1) peningkatan tahanan arteri renalis preglomerulus dan (2) penurunan permeabilitas membran glomerulus. Perubahan-perubahan struktural ini akan membantu berlanjutnya hipertensi jangka panjang. Pada galur tikus yang juga mengalami hipertensi, terdapat gangguan fungsi ginjal.

Pada manusia, mutasi beberapa gen yang berbeda telah diidentifikasi dapat menimbulkan hipertensi. Bentuk hipertensi ini disebut hipertensi monogenik karena disebabkan oleh mutasi gen tunggal. Ciri menarik gangguan genetik ini adalah semua menyebabkan reabsorpsi garam dan air yang berlebihan oleh tubulus ginjal. Pada beberapa kasus, peningkatan reabsorpsi disebabkan oleh mutasi gen yang langsung meningkatkan transport natrium atau khlorida di sel epitel tubulus ginjal. Pada contoh lain, mutasi gen menyebabkan peningkatan sintesis atau aktivitas hormon yang merangsang reabsorpsi air dan garam oleh tubulus ginjal. Jadi, pada semua gangguan hipertensi monogenik yang telah ditemukan selama ini, final common pathway menuju hipertensi nampaknya adalah peningkatan reabsorpsi garam dan peningkatan volume cairan ekstraselular. Namun hipertensi monogenik sangat jarang dan semua bentuk yang diketahui hanya merupakan 1% hipertensi pada manusia.

## "Hipertensi Primer (Esensial)"

Kira-kira 90 sampai 95 persen orang yang menderita hipertensi dikatakan menderita "hipertensi primer", yang juga dikenal secara luas sebagai "hipertensi esensial" oleh banyak klinisi. Istilah ini secara sederhana berarti *hipertensi dengan penyebab yang tidak diketahui*, berbeda dengan bentuk hipertensi sekunder yang diketahui penyebabnya, seperti stenosis arteri renalis atau bentuk monogenik hipertensi.

Pada sebagian besar pasien, *peningkatan berat badan yang berlebih* dan *gaya hidup sedenter* tampaknya memiliki peran utama dalam menyebabkan hipertensi.

Kebanyakan pasien hipertensi memiliki berat badan yang berlebih, dan penelitian pada berbagai populasi menunjukkan bahwa kenaikan berat badan yang berlebih dan obesitas mempunyai risiko 65 sampai 75 persen untuk terkena hipertensi primer. Penelitian klinis jelas menunjukkan pentingnya penurunan berat badan untuk menurunkan tekanan darah pada sebagian besar pasien hipertensi. Bahkan, panduan klinis untuk pengobatan hipertensi menganjurkan peningkatan aktivitas fisik dan penurunan berat badan sebagai langkah pertama dalam mengelola pasien hipertensi.

Beberapa sifat khas hipertensi primer yang disebabkan oleh kenaikan berat badan yang berlebih dan obesitas meliputi:

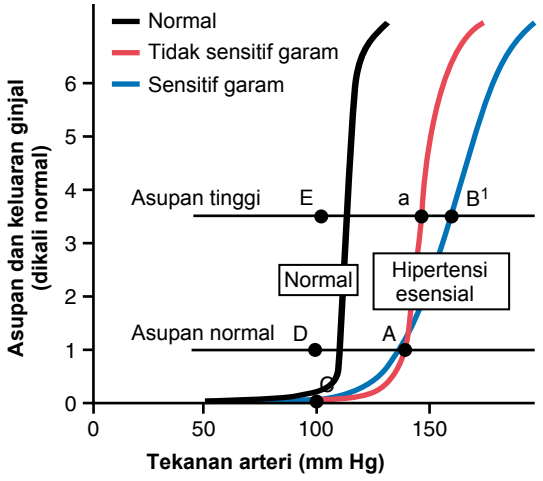
1. *Curah jantung meningkat*, sebagian karena aliran darah tambahan yang dibutuhkan untuk jaringan adiposa ekstra. Walaupun begitu, aliran darah di jantung, ginjal, traktus gastrointestinal dan otot skelet juga meningkat seiring peningkatan berat badan disebabkan oleh meningkatnya laju metabolik dan pertumbuhan organ-organ dan jaringan sebagai repon terhadap peningkatan kebutuhan metaboliknya. Dengan keadaan hipertensi yang menetap selama berbulan-bulan dan bertahun-tahun, tahanan vaskular perifer total juga dapat meningkat.
2. *Aktivitas saraf simpatis, terutama di ginjal, meningkat pada orang-orang dengan berat badan yang berlebih.* Penyebab meningkatnya aktivitas simpatis pada keadaan obesitas tidak sepenuhnya dipahami, namun penelitian terakhir menunjukkan bahwa hormon, seperti *leptin*, yang dilepaskan sel-sel lemak dapat langsung merangsang berbagai daerah hipotalamus, yang kemudian, mempunyai pengaruh eksitasi terhadap pusat vasomotor di medula otak.
3. *Kadar angiotensin II dan aldosteron meningkat dua sampai tiga kali pada banyak pasien dengan obesitas.* Hal ini, sebagian mungkin disebabkan oleh meningkatnya perangsangan saraf simpatis, yang meningkatkan pelepasan renin oleh ginjal dan juga pembentukan angiotensin II, yang kemudian, merangsang kelenjar adrenal untuk menyekresi aldosteron.
4. Mekanisme natriu*resis tekanan ginjal terganggu dan ginjal tidak akan mengekskresi garam dan air dalam jumlah yang cukup kecuali tekanan arteri tinggi atau fungsi ginjal membaik dengan sendirinya.* Dengan kata lain, jika tekanan arteri rata-rata pada pasien hipertensi esensial 150 mm Hg, pengurangan akut tekanan arteri rata-rata secara buatan menjadi normal 100 mm Hg (tetapi tanpa mengubah fungsi ginjal kecuali bila tekanannya berkurang) akan menyebabkan anuria yang hampir total, dan pasien akan meretensi garam dan air sampai tekanannya naik kembali ke tekanan semula, 150 mm Hg. Penurunan tekanan arteri kronis dengan terapi antihipertensi yang efektif, biasanya tidak menyebabkan retensi garam dan air yang bermakna oleh ginjal karena terapi ini juga memperbaiki natriuresis tekanan oleh ginjal, seperti dibahas nanti.

Penelitian eksperimental pada hewan dan pasien obes menunjukkan kecendrungan terganggunya natriuresis tekanan oleh ginjal pada hipertensi dengan obesitas terutama disebabkan oleh meningkatnya reabsorpsi garam dan air oleh tubulus ginjal

pada hipertensi dengan obesitas terutama disebabkan oleh meningkatnya reabsorpsi garam dan air oleh tubulus ginjal akibat meningkatnya aktivitas saraf simpatis dan kadar angiotensin II dan aldosteron. Walaupun demikian, jika hipertensi tidak diobati secara efektif, kemungkinan juga terjadi kerusakan vaskular di ginjal yang dapat menurunkan laju filtrasi glomerulus dan memperberat derajat hipertensi. Pada akhimya hipertensi tidak terkontrol yang terkait dengan obesitas dapat menyebabkan kerusakan vaskular yang berat dan hilangnya fungsi ginjal sepenuhnya.

**Analisis Grafis Pengaturan Tekanan Arteri pada Hipertensi Esensiat.** Gambar 19-15 adalah analisis grafis hipertensi esensial. Kurva pada gambar ini disebut *kurva fungsi ginjal beban-natrium* karena tekanan arteri pada setiap keadaan meningkat secara perlahan-lahan, selama berhari-hari atau berminggu-minggu, meningkatkan kadar asupan natrium secara bertahap. Kurva tipe beban natrium dapat ditentukan dengan meningkatkan kadar asupan natrium menjadi kadar yang baru setiap beberapa hari, kemudian menunggu keluaran natrium oleh ginjal menjadi seimbang dengan asupan, dan pada saat yang sama mencatat perubahan tekanan arteri.

Bila prosedur ini diterapkan pada pasien hipertensi esensial, dua tipe kurva, yang ditunjukkan di sebelah kanan pada Gambar 19-15, dapat direkam pada pasien hipertensi esensial, yang satu disebut (1) hipertensi yang *tidak sensitif garam* dan yang lainnya (2) hipertensi *sensitif garam*. Perhatikan kedua contoh di atas, ternyata kurva bergeser ke kanan, ke tekanan yang lebih tinggi dibandingkan pada orang normal. Sekarang, mari kita terapkan pada grafik yang sama (a) nilai asupan garam yang normal dan (b) nilai asupan garam yang tinggi, yaitu 3,5 kali asupan normal. Pada kasus pasien hipertensi esensial yang tidak sensitif garam, tekanan arteri tidak meningkat secara bermakna saat jumlah asupan garam yang normal berubah menjadi tinggi.




**Gambar 19-15** Analisis pengaturan tekanan arteri pada (1) hipertensi esensial yang tidak sensitif garam dan (2) hipertensi yang sensitif garam. (Digambar kembali dari Guyton AC, Coleman TG, Young DB, dkk.: *Salt balance and long-term blood pressure control. Annu Rev Med* 31:15, 1980. Atas izin, dari the Annual Review of Medicine, ©1980, oleh Annual reviews *http://www.AnnualReviews*. org.)

Sebaliknya, pada pasien hipertensi esensial yang sensitif garam, asupan garam yang tinggi secara bermakna memperburuk hipertensi.

Dua hal tambahan yang harus ditekankan: (1) Sensitivitas tekanan darah terhadap garam tidak bersifat gagal atau tuntas namun bersifat kuantitatif, dengan sejumlah orang lebih sensitif terhadap garam daripada yang lain. (2) Sensitivitas tekanan darah terhadap garam tidak bersifat tetap; justru tekanan darah biasanya menjadi lebih sensitif terhadap garam bersamaan dengan bertambahnya usia, terutama setelah usia 50 atau 60 tahun.

Alasan mengapa ada perbedaan antara hipertensi esensial yang tidak sensitif garam dan hipertensi yang sensitif garam diduga berkaitan dengan perbedaan struktural atau fungsional ginjal pasien kedua jenis hipertensi tersebut. Sebagai contoh, hipertensi yang sensitif garam dapat terjadi pada berbagai jenis penyakit ginjal kronis yang disebabkan oleh hilangnya unit fungsional ginjal (*nefron*) secara perlahan-lahan atau oleh penuaan normal seperti yang dibahas pada Bab 31. Fungsi sistem renin-angiotensin yang abnormal dapat juga menyebabkan tekanan darah menjadi sensitif terhadap garam, seperti yang dibahas sebelumnya di dalam bab ini.

**Pengobatan Hipertensi Esensial.** Panduan mutakhir untuk pengobatan hipertensi menganjurkan, sebagai langkah pertama, modifikasi gaya hidup yang bertujuan meningkatkan aktivitas fisik dan penurunan berat badan pada sebagian besar pasien. Sayangnya, banyak pasien yang tidak dapat menurunkan berat badannya, dan terapi dengan obat-obatan anti hipertensi harus mulai diberikan.

Terdapat dua kelas umum obat-obatan yang digunakan untuk mengelola hipertensi: (1) *obat-obat vasodilator* yang meningkatkan aliran darah di ginjal dan (2) *obat-obat natriuretik* atau diuretik yang menurunkan reabsorpsi garam dan air oleh tubulus ginjal.

Obat-obat vasodilator biasanya menyebabkan vasodilasi pada banyak jaringan tubuh lainnya dan juga pada ginjal. Obat-obat ini bekerja melalui salah satu cara berikut. (1) dengan menginhibisi sinyal saraf simpatis ke ginjal atau dengan menghambat kerja zat transmiter simpatis pada vaskular ginjal dan tubulus ginjal, (2) secara langsung merelaksasi otot-otot polos vaskular ginjal, atau (3) dengan menghambat kerja sistem renin-angiotensin pada vaskular ginjal atau tubulus ginjal.

Obat-obat yang menurunkan reabsorpsi garam dan air oleh tubulus ginjal khususnya meliputi obat-obat yang menghambat transpor aktif natrium melalui dinding tubulus; penghambatan ini selanjutnya juga mencegah reabsorpsi air, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya dalam bab ini. Obat-obat natriuretik atau diuretik ini akan dibahas lebih terperinci pada Bab 31.

## Rangkuman Sistem yang Terintegrasi dan Multifaset untuk Pengaturan Tekanan Arteri

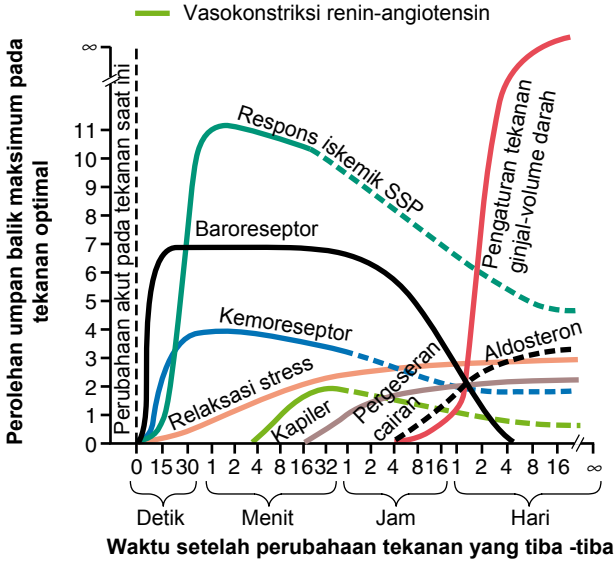
Sekarang, telah jelas bahwa tekanan arteri diatur bukan hanya oleh satu sistem pengendali tekanan arteri melainkan oleh beberapa sistem yang saling terkait, tiap sistem mempunyai fungsi yang spesifik. Sebagai contoh, bila seseorang mengalami perdarahan hebat sehingga tekanan darahnya turun secara tiba-tiba, ada dua masalah yang akan dihadapi oleh sistem pengendali

tekanan. Pertama untuk bertahan hidup, yaitu mengembalikan tekanan arteri segera ke nilai yang cukup tinggi sehingga pasien dapat bertahan melalui masa akut. Kedua adalah mengembalikan volume darah pada akhirnya ke nilai normalnya, sehingga sistem sirkulasi dapat kembali normal seluruhnya, termasuk pengembalian tekanan arteri sepenuhnya ke nilai normal, tidak hanya kembali ke nilai tekanan yang dibutuhkan untuk bertahan hidup.

Pada Bab 18, kita lihat bahwa garis pertahanan pertama untuk menghadapi perubahan akut pada tekanan arteri adalah sistem pengaturan saraf. Pada bab ini, kita telah menekankan garis pertahanan kedua yang diperoleh terutama dari mekanisme ginjal untuk pengaturan tekanan arteri jangka panjang. Walaupun demikian, masih ada bagian-bagian lain yang melengkapi kedua garis pertahanan ini. Gambar 19-16 membantu merangkum secara bersama-sama.

Gambar 19-16 memperlihatkan perkiraan respons pengaturan yang berlangsung segera (beberapa detik dan menit) dan dalam jangka panjang (berjam-jam dan berhari-hari), yang dinyatakan sebagai hasil umpan balik, dari delapan mekanisme pengaturan tekanan arteri. Mekanisme-mekanisme ini dapat dibagi menjadi tiga kelompok: (1) yang bereaksi cepat, dalam waktu beberapa detik atau beberapa menit; (2) yang memberi respons dalam periode waktu sedang, selama bermenit-menit atau berjam-jam; dan (3) yang memberi pengaturan tekanan arteri jangka panjang, selama berhari-hari, berbulan-bulan, dan bertahun-tahun. Mari kita lihat bagaimana ketiga mekanisme ini bekerja sama sebagai sistem yang terintegrasi untuk pengaturan tekanan secara menyeluruh.

**Mekanisme Pengaturan Tekanan yang Bekerja Cepat, dalam Waktu Beberapa Detik atau Beberapa Menit.** Mekanisme pengaturan tekanan yang bekerja cepat hampir seluruhnya merupakan refleks saraf akut atau respons saraf lainnya Perhatikan pada Gambar 19-16 terdapat tiga mekanisme yang memperlihatkan respons dalam beberapa detik. Mekanisme




Gambar 19-16 Perkiraan kekuataan berbagai mekanisme pengaturan tekanan arteri pada interval waktu yang berbeda setelah onset gangguan tekanan arteri. Terutama perhatikan perolehan tak tehingga () mekanisme pengaturan tekanan cairan tubuh ginjal yang terjadi setelah waktu beberapa minggu. (Digambar kembali dari Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: W.B.Saunders.1980.)

tersebut adalah (1) mekanisme umpan balik baroreseptor, (2) mekanisme iskemik sistem saraf pusat, dan (3) mekanisme kemoreseptor. Mekanisme-mekanisme ini tidak hanya mulai bereaksi dalam beberapa detik, tetapi juga sangat kuat. Setelah setiap penurunan tekanan yang berlangsung akut, seperti yang disebabkan oleh perdarahan hebat, mekanisme saraf berkombinasi (1) untuk menyebabkan konstriksi vena dan transfer darah ke dalam jantung, (2) untuk menimbulkan peningkatan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas jantung sehingga kapasitas pemompaan jantung lebih besar, dan (3) untuk menimbulkan konstriksi sebagian besar anteriola perifer untuk menghalangi aliran darah keluar dari arteriola perifer; semua efek ini terjadi hampir secara segera untuk meningkatkan tekanan arteri kembali ke dalam *survival range.*

Bila tekanan secara tiba-tiba meningkat terlalu tinggi, seperti yang mungkin terjadi pada respons terhadap transfusi cepat darah yang berlebihan, mekanisme yang sama bekerja dalam arah yang berlawanan, untuk mengembalikan tekanan ke normal.

**Mekanisme Pengaturan Tekanan yang Bekerja Setelah Bermenit-menit.** Beberapa mekanisme pengaturan tekanan memberi respons yang bermakna hanya setelah beberapa menit sesudah terjadi perubahan tekanan arteri yang berlangsung akut. Tiga respons tersebut, yang diperlihatkan pada Gambar 19-16, adalah (1) mekanisme vasokonstriktor renin angiotensin, (2) relaksasi stres pada sistem sirkulasi, dan (3) pergeseran cairan melalui dinding kapiler jaringan ke dalam dan ke luar sirkulasi untuk menyesuaikan kembali volume darah sebagaimana yang dibutuhkan.

Kita telah membahas secara panjang lebar mengenai peran sistem vasokonstriktor renin-angiotensin untuk cara yang semiakut dalam meningkatkan tekanan arteri bila dibutuhkan. Mekanisme relaksasi-stres didemonstrasikan oleh contoh-contoh berikut. Bila tekanan dalam pembuluh darah menjadi terlalu tinggi, pembuluh darah menjadi teregang dan terus lebih meregang lagi selama bermenit-menit atau berjam-jam; akibatnya, tekanan dalam pembuluh turun kembali ke normal. Peregangan pembuluh darah secara terus-menerus ini, yang disebut relaksasi-stres, dapat bertindak sebagai "bufer" tekanan dalam jangka waktu sedang.

*Mekanisme pergeseran cairan kapiler* hanya berarti setiap kali tekanan kapiler turun terlalu rendah, cairan diabsorbsi dari jaringan melalui membran kapiler dan ke dalam sirkulasi, sehingga memperbanyak volume darah dan meningkatkan tekanan dalam sirkulasi. Sebaliknya, .bila tekanan kapiler meningkat terlalu tinggi, cairan hilang keluar dari sirkulasi masuk ke dalam jaringan, sehingga menurunkan volume darah dan juga seluruh tekanan di seluruh sirkulasi secara bermakna.

Ketiga mekanisme jangka sedang ini teraktivasi dalam waktu 30 menit sampai beberapa jam. Selama waktu ini, mekanisme saraf kelelahan dan menjadi semakin kurang efektif, yang menjelaskan pentingnya cara pengaturan tekanan nonsaraf yang berlangsung dalam jangka waktu sedang ini.

**Mekanisme Pengaturan Tekanan Arteri Jangka Panjang.** Tujuan akhir bab ini menjelaskan peran ginjal pada pengaturan tekanan arteri jangka panjang. Bagian yang paling kanan pada Gambar 19-16 memperlihatkan mekanisme pengaturan tekanan volume darah di ginjal (yang sama dengan

pengaturan tekanan cairan tubuh ginjal), yang menunjukkan mekanisme ini memerlukan waktu beberapa jam untuk mulai memberikan respons yang bermakna. Walaupun demikian, pada akhimya mekanisme ini menghasilkan hasil umpan balik untuk pengaturan tekanan arteri yang hampir tidak terbatas. Hal ini berarti mekanisme tersebut pada akhirnya dapat mengembalikan tekanan arteri hampir *sepenuhnya,* tidak hanya mengembalikan sebagian ke tingkat tekanan yang menghasilkan keluaran garam dan air yang normal oleh ginjal. Sekarang, pembaca hendaknya sudah mengenal konsep ini, yang merupakan pokok bahasan utama bab ini.

Banyak faktor yang dapat memengaruhi tingkat pengaturan tekanan dari mekanisme cairan tubuh ginjal. Salah satunya, yang diperlihatkan pada Gambar 19-16, adalah aldosteron. Penurunan tekanan arteri menyebabkan peningkatan sekresi aldosteron dalam beberapa menit, dan selama beberapa jam atau hari kemudian, hal ini berperan penting dalam memodifikasi ciri khas pengaturan tekanan yang dilakukan oleh mekanisme cairan tubuh ginjal.

Hal yang sangat penting adalah interaksi antara sistem renin-angiotensin dengan mekanisme cairan ginjal. Sebagai contoh, asupan garam seseorang sangat bervariasi setiap harinya. Kita telah melihat dalam bab ini bahwa asupan garam dapat menurun mencapai sepersepuluh normal atau dapat meningkat sampai 10 hingga 15 kali normal dan walaupun begitu, tingkat pengaturan terhadap tekanan arteri rata-rata hanya akan berubah beberapa mm Hg saja jika sistem renin-angiotensin-aldostenon bekerja sempurna. Tetapi, tanpa sistem renin-angiotensin-aldostenon yang fungsional, tekanan darah menjadi sangat sensitif terhadap perubahan asupan garam.

Jadi, pengaturan tekanan arteri dimulai dengan pengaturan tekanan oleh saraf untuk mencapai tingkat yang bersifat menyelamatkan jiwa, kemudian diteruskan dengan sifat-sifat khas pengaturan tekanan jangka sedang, dan akhirnya, distabilkan pada tingkat tekanan jangka panjang oleh mekanisme cairan tubuh ginjal.

Mekanisme jangka panjang ini kemudian menimbulkan berbagai interaksi pada sistem renin-angiotensin-aldosteron, sistem saraf, dan beberapa faktor lain yang memberikan kemampuan pengaturan tekanan darah khusus untuk tujuan yang khusus pula.

## Daftar Pustaka


Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on pre-vention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, *Hypertension* 42:1206, 2003.

Coffman TM, Crowley SD: Kidney in hypertension: Guyton redux, *Hypertension* 51:811, 2008.

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure, *Physiol Rev* 72:231, 1992.

Guyton AC: *Arterial pressure and hypertension,* Philadelphia, 1980, WB Saunders.

Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids, *Science* 252:1813, 1991.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity, *Hypertension* 41:625, 2003. Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):S258, 1999.

Hall JE, Granger JP, Hall ME, et al: Pathophysiology of hypertension. In Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, et al, eds.: *Hurst's The Heart,* ed 12, New York, 2008, McGraw-Hill Medical, pp 1570.

Hall JE, da Silva AA, Brandon E, et al: Pathophysiology of obesity hypertension and target organ injury. In Lip GYP, Hall JE, eds.: *Comprehensive Hypertension*, New York, 2007, Elsevier, pp 447.

LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP: Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia, *Hypertension* 51:982, 2008.

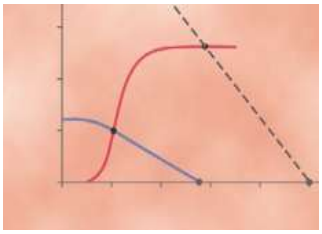
Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, et al: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R828, 2005.

Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension, *Ann Intern Med* 139:761, 2003.

Reckelhoff JF, Fortepiani LA: Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension, *Hypertension* 43:918, 2004.

Rossier BC, Schild L: Epithelial sodium channel: mendelian versus essential hypertension, *Hypertension* 52:595, 2008.

# Curah Jantung, Aliran Balik Vena, danPengaturannya



*Curah jantung* adalah jumlah darah yang dipompa ke dalarn aorta oleh jantung setiap menit. Juga merupakan jumlah darah yang mengalir melalui sirkulasi. Curah jantung merupakan salah satu faktor terpenting yang harus kita pertimbangkan dalam hubungannya dengan sirkulasi karena merupakan jumlah aliran darah menuju ke seluruh jaringan tubuh.

*Aliran balik* vena adalah jumlah darah yang mengalir dari berbagai vena ke dalam atrium kanan setiap menit. Aliran balik vena dan curah jantung harus setara satu sama lain kecuali untuk beberapa denyut jantung pada waktu darah untuk sementara disimpan atau dikeluarkan dari jantung dan paru.

## Nilai Normal Curah Jantung Saat Istirahat dan Selama Beraktivitas

Curah jantung sangat bervariasi bergantung pada tingkat aktivitas tubuh. Faktor-faktor berikut ini, antara lain, mernengaruhi curah jantung secara langsung: (1) metabolisme basal tubuh, (2) apakah orang tersebut sedang melakukan kerja fisik, (3) usia, dan (4) ukuran tubuh.

Untuk seorang *laki-laki dewasa muda yang sehat.* besar curah jantung rata-rata saat istirahat sekitar 5,6 L/ menit. Untuk wanita, nilai ini sekitar 4,9 L/menit. Bila kita juga mempertimbangkan faktor usia karena dengan meningkatnya usia, aktivitas tubuh dan massa beberapa jaringan (misalnya otot rangka) berkurang besar curah jantung rata-rata saat istirahat untuk orang dewasa, dalam angka yang dibulatkan, sering kali ditetapkan sekitar 5 L/ menit.

### Indeks Jantung

Penelitian telah menunjukkan bahwa curah jantung meningkat kira-kira sebanding dengan luas permukaan tubuh. Oleh karena itu, curah jantung sering dinyatakan dengan istilah *indeks jantung yaitu curah jantung per meter persegi luas permukaan tubuh.* Manusia normal dengan berat badan 70 kg mempunyai luas permukaan tubuh kira-kira 1,7 meter persegi, yang berarti bahwa indeks jantung rata-rata normal pada orang dewasa kira-kira 3 L/menit/m2 luas pemukaan tubuh.

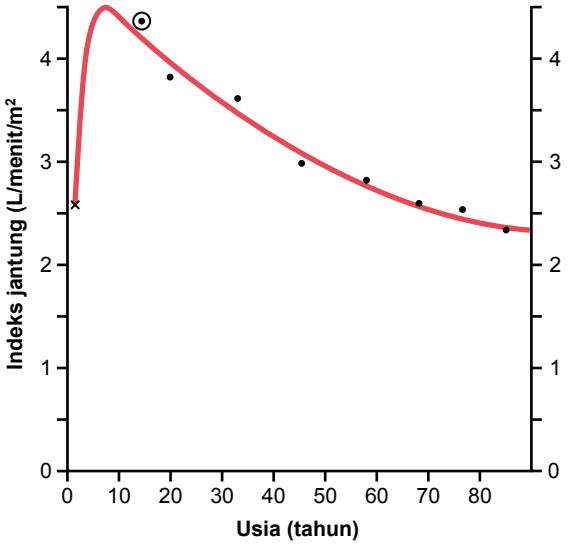
**Pengaruh Usia terhadap Curah Jantung.** Gambar 20-1 memperlihatkan curah jantung, yang dinyatakan sebagai indeks jantung pada berbagai umur. Tampak indeks jantung meningkat cepat sampai nilai yang melampaui 4 L/ menit/m2 pada usia 10 tahun, dan keinudian turun sampai sekitar 2,4 L/menit/m2 pada usia 80 tahun. Kita akan jelaskan lebih lanjut di bab ini bahwa pengaturan curah jantung sepanjang hidup hampir secara langsung sebanding dengan seluruh aktivitas metabolik tubuh. Oleh karena itu, penurunan indeks jantung adalah petunjuk adanya penurunan aktivitas atau penurunan massa otot seiring dengan usia.

## Pengaturan Curah Jantung oleh Aliran Balik Vena—Peran Mekanisme Frank-Starling pada Jantung

Bila kita menyatakan bahwa curah jantung diatur oleh aliran balik vena, yang dimaksud adalah bukan jantung itu sendiri yang normalnya bertindak sebagai pengatur utama curah jantung, melainkan terdapat berbagai faktor sirkulasi perifer yang memengaruhi aliran darah ke dalam jantung yang berasal dari vena, yang disebut *aliran balik vena*, yang merupakan pengatur utama.

Alasan utama mengapa faktor-faktor perifer biasanya lebih penting daripada jantung itu sendiri dalam mengatur curah jantung adalah karena jantung memiliki mekanisme di dalam jantung itu sendiri yang biasanya memungkinkan jantung untuk memompa secara otomatis berapapun jumlah darah yang mengalir ke dalam atriwn kanan yang berasal dan vena. Mekanisme ini, yang disebut *hukum Frank-Starling pada jantung* dibahas di Bab 9. Pada dasarnya, hukum tersebut menyatakan bahwa bila jumlah darah yang mengalir ke dalam jantung mengalami peningkatan, hal ini akan meregangkan dinding rongga jantung. Akibat dari peregangan ini, otot jantung akan berkontraksi dengan kekuatan yang lebih besar dan, akan mengosongkan darah tambahan yang telah masuk dari sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, darah yang mengalir ke dalam jantung secara otomatis akan dipompa tanpa penundaan ke dalam aorta dan kemudian mengalir lagi melalui sirkulasi.

Faktor penting lainnya, yang telah dibahas di Bab 10 adalah peregangan jantung akan menyebabkan jantung memompa lebih cepat pada frekuensi denyut jantung yang le-




**Gambar 20-1** *Indeks jantung manusia* (curah jantung per meter persegi luas permukaan) pada berbagai usia. (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)

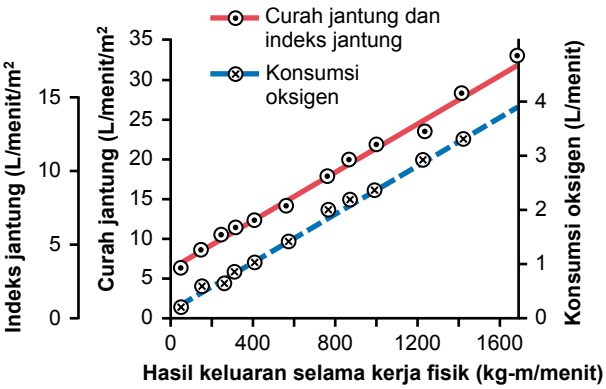
bih tinggi. Jadi, peregangan nodus sinus pada dinding atrium kanan berpengaruh langsung terhadap irama nodus itu sendiri untuk meningkatkan frekuensi jantung sebanyak 10 sampai 15 persen. Selain itu, atrium kanan yang teregang akan memicu refleks saraf yang disebut *refleks Bainbridge*, yang mula-mula berjalan ke pusat vasomotor di otak dan kemudian kembali ke jantung melalui saraf simpatis dan saraf vagus untuk meningkatkan frekuensi jantung.

*Pada kondisi yang paling rtormal tanpa disertai stres,* curah jantung diatur hampir seluruhnya oleh faktor perifer yang menentukan aliran balik vena. Namun, kita akan bahas lebih lanjut di bab ini bahwa bila darah yang kembali lebih banyak daripada yang dapat dipompa oleh jantung, maka jantung kemudian menjadi faktor pembatas yang menentukan curah jantung.

## Pengaturan Curah Jantung merupakan Penjumlahan Pengaturan Aliran Darah di Seluruh Jaringan Tubuh Lokal—Metabolisme Jaringan Mengatur Sebagian BesarAliran Darah Lokal

Aliran balik vena ke jantung adalah penjumlahan seluruh aliran darah lokal yang melalui seluruh segmen jaringan pada sirkulasi perifer. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa pengaturan curah jantung adalah penjumlahan seluruh pengaturan aliran darah lokal.

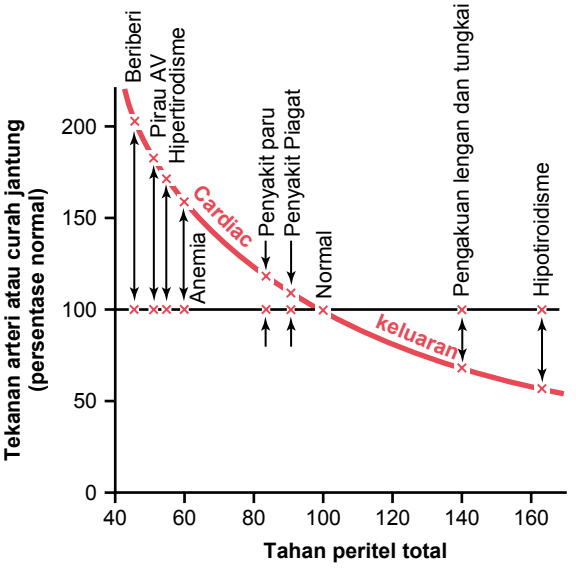
Mekanisme pengaturan aliran darah lokal dibahas di Bab 17. Di sebagian besar jaringan, aliran darah terutama meningkat sebanding dengan ma sing-masing metabolisme jaringan tersebut. Sebagai contoh, aliran darah lokal hampir selalu meningkat bila konsumsi oksigen jaringan juga meningkat; efek ini diperlihatkan pada Gambar 20-2 untuk berbagai tingkat kerja fisik. Perhatikan bahwa setiap peningkatan hasil keluaran (*output*) selama kerja fisik, konsumsi oksigen dan curah jantung meningkat dalam jumlah yang sebanding.




**Gambar 20-2** Pengaruh peningkatan kerja fisik terhadap peningkatan curah jantung *(garis lurus)* dan konsumsi oksigen (*garis putus-putus*). (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE,Coleman TB: *Circulatory Physiology.• Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)

Sebagai kesimpulan, curah jantung terutama ditentukan oleh penjumlahan berbagai faktor di seluruh tubuh yang mengatur aliran darah lokal. Semua aliran darah lokal berkumpul membentuk aliran balik vena, dan jantung secara otomatis memompa darah yang balik ini untuk dikembalikan ke dalam arteri dan mengalir mengelilingi sistem lagi.

**Pengaruh Tahanan Perifer Total terhadap Tingkat Curah Jantung Jangka Panjang.** Gambar 20-3 sama seperti Gambar 19-6. Gambar ini diulang di sini untuk mengilustrasikan prinsip yang sangat penting dalam pengaturan curah jantung: Pada berbagai keadaan, nilai curah jantung jangka panjang bervariasi secara terbalik dengan perubahan tahanan perifer total, selama tekanan arteri tidak berubah. Perhatikan pada Gambar 20-3 bahwa bila tahanan perifer total tepat normal (pada tanda 100 persen dalam gambar),




**Gambar 20-3** Efek kronik berbagai nilai tahanan perifer total terhadap curah jantung, menunjukkan hubungan timbal balik antara tahanan perifer total dan curah jantung. (Digambar ulang dari Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1980.)

curah jantung juga normal. Kemudian, bila tahanan perifer total meningkat di atas normal, curah jantung menurun; sebaliknya, bila tahanan perifer total menurun, curah jantung meningkat. I(ita dengan mudah dapat memahami hal ini dengan mengingat kembali salah satu bentuk hukum Ohm, seperti yang dinyatakan di Bab 14.

$$\text{Curah Jantung} = \frac{\text{Tekanan Arteri}}{\text{Tahanan Perifer Total}}$$

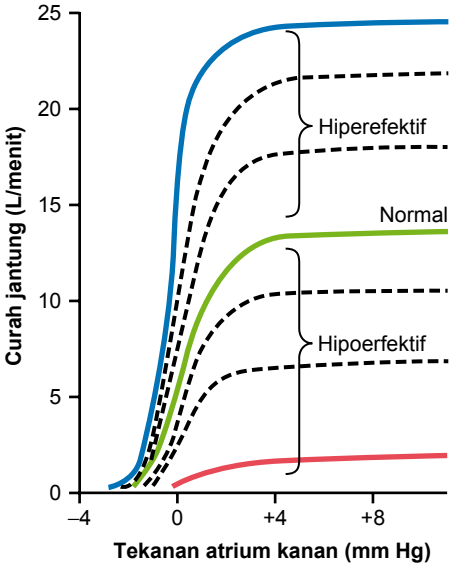
Arti dari rumus ini dan Gambar 20-3 adalah sebagai berikut. Setiap kali nilai tahanan perifer total jangka panjang berubah (tetapi fungsi sirkulasi lainnya tidak berubah), besar curah jantung akan berubah tepat ke arah yang berlawanan.

## Jantung Memiliki Keterbatasan untuk Menghasilkan Curah Jantung yang Dapat Dicapai

Nyata ada keterbatasan mengenai jumlah darah yang dapat dipompa oleh jantung, yang banyaknya dapat dinyatakan dalam bentuk kurva curah jantung.

Gambar 20-4 memperlihatkan kurva curah jantung normal, menunjukkan curah jantung per menit pada setiap nilai tekanan atrium kanan. Ini adalah salah satu tipe kurva fungsi jantung yang dibahas di Bab 9. Perhatikan bahwa nilai pada garis mendatar kurva curah jantung normal ini sekitar 13 L/menit, yaitu 2,5 kali curah jantung normal yang besarnya sekitar 5 L/menit. Hal ini berarti bahwa jantung manusia normal, yang berfungsi tanpa perangsangan saraf khusus apa pun, dapat memompa sejumlah aliran balik vena sampai sekitar 2,5 kali aliran balik vena normal sebelum jantung menjadi faktor pembatas dalam pengaturan curah jantung.

Diperlihatkan pada Gambar 20-4 adalah beberapa kurva curah jantung lain untuk jantung yang tidak dapat memompa secara normal Kurva yang paling atas adalah untuk jantung hiperefekif yang memompa lebih kuat daripada normal. Kurva yang paling bawah adalah untuk jantung hipoefektif yang kekuatan pemompaannya di bawah normal.




**Gambar 20-4** Kurva curah jantung untuk jantung normal dan untuk jantung hipoefektif serta hiperefektif. (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)

## Faktor-Faktor yang Menyebabkan Jantung Hiperefektif

Dua faktor yang dapat membuat jantung memompa lebih baik daripada normal: (1) perangsangan saraf dan (2) hipertrofi otot jantung.

**Pengaruh Perangsangan Saraf terhadap Peningkatan** Pompa Jantung. Di Bab 9, kita lihat bahwa kombinasi dari (1) perangsangan simpatis dan (2) penghambatan parasimpatis adalah dua hal yang meningkatkan efektivitas pompa jantung: (1) hal ini akan sangat meningkatkan frekuensi jantung-kadang-kadang, pada orang muda, mulai dari nilai normal 72 denyut/menit sampai dengan 180 hingga 200 denyut/menit—dan (2) meningkatkan kekuatan kontraksi jantung (yang disebut peningkatan "kontraktilitas") sampai dua kali kekuatan normalnya. Dengan menggabungkan kedua efek ini, perangsangan maksimal saraf pada jantung dapat meningkatkan nilai garis mendatar dari kurva curah jantung sampai hampir dua kali nilai garis mendatar dari kurva normal, seperti yang diperlihatkan oleh nilai 25 L/menit pada kurva paling atas Gambar 20-4.

**Peningkatan Efektivitas Pemompaan yang Disebabkan oleh Hipertrofi Jantung.** Peningkatan beban kerja jangka panjang, tetapi tidak sampai berlebihan hingga dapat merusak jantung, menyebabkan massa dan kekuatan kontraktil otot jantung meningkat dengan cara yang sama seperti kerja fisik berat menyebabkan otot rangka menjadi hipertrofi. Sebagai contoh, umumnya pada jantung seorang pelari maraton terdapat peningkatan massa sebesar 50 hingga 75 persen. keadaan ini akan meningkatkan nilai garis mendatar pada kurva curah jantung, kadang-kadang 60 sampai 100 persen, dan oleh karena itu memungkinkan jantung untuk memompa jauh lebih banyak darah daripada jumlah curah jantung yang biasa.

Bila kita menggabungkan perangsangan saraf jantung dengan hipertrofi, seperti yang terjadi pada pelari maraton, maka pengaruhnya memungkinkan jantung untuk memompa 30 sampai 40 L/menit, sekitar 2,5 kali tingkat yang dapat dicapai rata-rata orang; kenaikan tingkat pemompaan ini merupakan salah satu faktor terpenting yang menentukah waktu lari seorang pelari.

## Faktor-Faktor yang Menyebabkan Jantung Hipoefektif

Setiap faktor yang menurunkan kemampuan jantung untuk memompa darah dapat menyebabkan hipoefektivitas. Beberapa faktor tersebut adalah sebagai berikut.

- Peningkatan tekanan arteri yang harus dilawan oleh pompa jantung, seperti hipertensi
- Penghambatan perangsangan saraf jantung
- Faktor-faktor patologis yang menyebabkan irama atau frekuensi denyut jantung yang abnormal
- Sumbatan arteri koronaria, menyebabkan "serangan jantung
- Penyakit katup jantung
- Penyakit jantung kongenital
- Miokarditis, peradangan otot jantung
- Hipoksia jantung

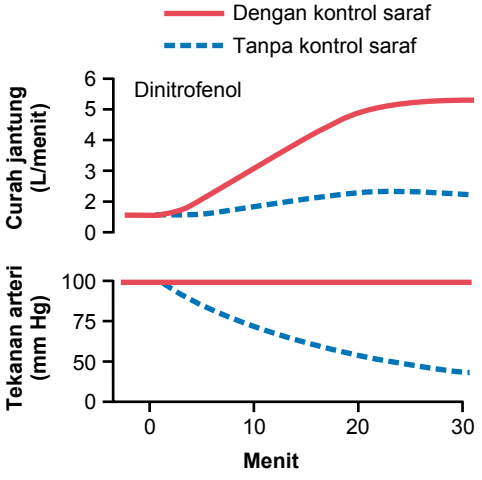
## Peran Sistem Saraf dalam Mengatur Curah Jantung

### Makna Penting Sistem Saraf dalam Mempertahankan Tekanan Arteri Bila Pembuluh Darah Perifer Berdilatasi dan Aliran Balik Vena serta Curah Jantung Meningkat

Gambar 20-5 memperlihatkan perbedaan penting pada pengaturan curah jantung dengan maupun tanpa fungsi sistem saraf otonom. Kurva dengan garis utuh mempertahankan pengaruh pada anjing normal yang mengalami dilatasi hebat pada pembuluh darah perifernya akibat pemberian obat dinitrofenol, yang meningkatkan metabolisme di seluruh jaringan tubuh sekitar empat kali lipat. Perhatikan bahwa pengaturan saraf dapat mempertahankan tekanan arteri agar tidak menurun, sehingga dilatasi seluruh pembuluh darah perifer hampir tidak menyebabkan perubahan pada tekanan arteri tetapi meningkatkan curah jantung hampir empat kali lipat. Namun, setelah pengaturan otonomik sistem saraf dihambat, refleks sirkulasi normal untuk mempertahankan tekanan arteri tidak dapat berfungsi. Vasodilatasi pembuluh darah akibat dinitrofenol (kurva dengan garis putus-putus) kemudian menyebabkan penurunan yang nyata pada tekanan arteri sampai sekitar separuh normal, sedangkan curah jantung meningkat hanya 1,6 kali lipat dan bukan 4 kali lipat.

Jadi, mempertahankan tekanan arteri normal oleh refleks saraf, melalui mekanisme yang dijelaskan di Bab 18, penting untuk mencapai curah jantung yang tinggi bila jaringan perifer mendilatasikan pembuluh darahnya untuk meningkatkan aliran balik vena.

**Pengaruh Sistem Saraf untuk *Meningkatkan* tekanan Arteri Selama Kerja Fisik**. Selama kerja fisik, peningkatan metabolisme hebat pada otot rangka yang aktif secara langsung menyebabkan relaksasi arteriol otot sehingga memungkinkan terpenuhinya oksigen dan nutrisi yang cukup untuk mempertahankan kontraksi otot. Jelaslah bahwa hal ini akan sangat menurunkan tahanan perifer total, yang secara normal juga akan menurunkan tekanan arteri. Namun, sistem saraf akan segera melakukan kompensasi. Aktivitas otak yang sama yang mengirimkan sinyal motorik ke otot juga mengirimkan sinyal secara serentak ke dalam pusat saraf otonom untuk merangsang aktivitas sirkulasi, sehingga menyebabkan konstriksi vena besar, meningkatkan frekuensi jantung, dan meningkatkan kontraktilitas jantung. Semua perubahan ini bekerja bersama-sama untuk meningkatkan tekanan arteri di atas norrnal, yang kemudian mendorong lebih banyak aliran darah melalui otot yang aktif.




**Gambar 20-5** Percobaan pada anjing untuk memperlihatkan arti penting dipertahankannya tekanan arteri oleh saraf sebagai prasyarat untuk pengendalian curah jantung. Perhatikan bahwa dengan pengendalian tekanan, perangsang metabolik *dinitrofenol* akan sangat meningkatkan curah jantung; tanpa pengendalian tekanan, tekanan arteri menurun dan curah jantung sangat sedikit meningkat. (Digambar dari penelitian Dr. M Banet.)

Kesimpulannya, bila pembuluh darah jaringan lokal berdilatasi dan dengan demikian akan meningkatkan aliran balik vena dan curah jantung di atas normal, sistem saraf berperan sangat penting dalam mencegah penurunan tekanan arteri ke nilai yang sangat rendah. Pada kenyataannya, selama kerja fisik, sistem saraf terus bekerja, menyediakan sinyal tambahan untuk meningkatkan tekanan arteri hingga di atas normal, yang berfungsi untuk meningkatkan curah jantung tambahan sebanyak 30 sampai 100 persen.

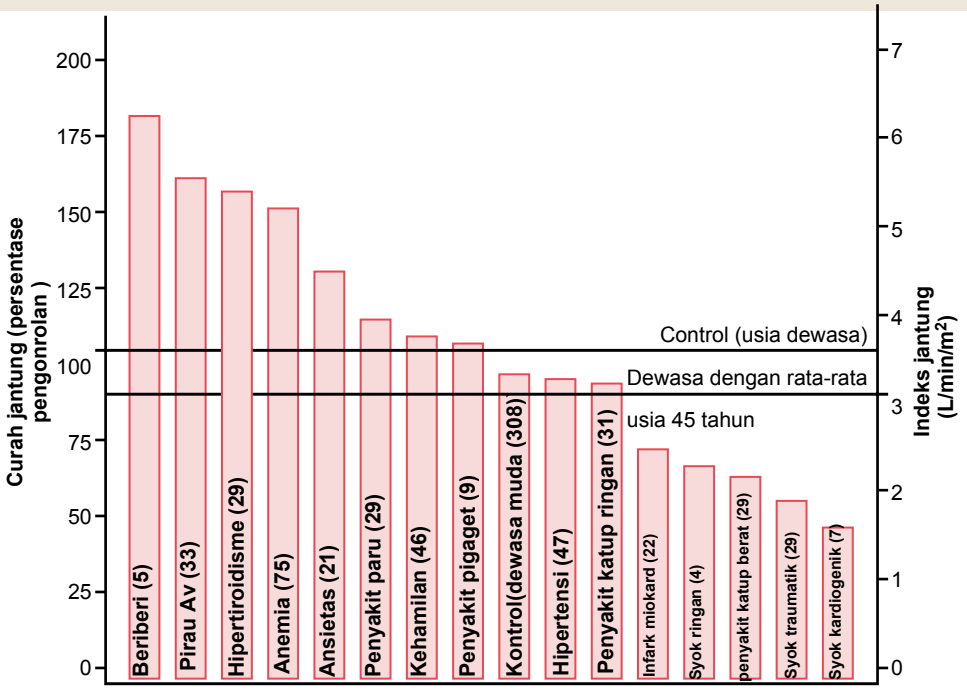
## Curah Jantung Tinggi atau Rendah Patologis

Sungguh mengherankan bahwa pada manusia yang sehat, rata-rata curah jantungnya bersifat konstan dari satu orang ke orang lain. Namun demikian, berbagai kelainan klinis dapat menyebabkan curah jantung menjadi tinggi ataupun rendah. Beberapa penyakit penting yang menyebabkan keadaan ini diperlihatkan pada Gambar 20-6.

### Curah Jantung Tinggi yang Disebabkan oleh Penurunan Tahanan Perifer Total

Sisi kiri Gambar 20-6 menunjukkan kondisi-kondisi yang biasanya menyebabkan curah jantung lebih tinggi daripada normal. Satu ciri khusus kondisi-kondisi di atas adalah bahwa *semuanya akibat dari penurunan tahanan perifer total yang kronis.* Tidak satu pun merupakan akibat dari kelebihan perangsangan jantung itu sendiri, yang akan kita bahas kemudian. Untuk semenetara, mari kita lihat beberapa kondisi yang dapat menurunkan tahanan perifer dan pada saat yang bersamaan meningkatkan curah jantung di atas normal.

1. *Beriberi.* lni adalah penyakit yang disebabkan oleh kekurangan vitamin tiamin (vitamin B) dalam konsumsi makanannya. kekurangan vitamin ini menyebabkan penurunan kemampuan jaringan untuk menggunakan beberapa nutrisi seluler, dan mekanisme aliran darah jaringan setempat kemudian menyebabkan vasodilatasi perifer yang menyolok sebagai kompensasi. kadang-kadang tahanan perifer total menurun sampai setengah dari normal. Akibatnya, derajat aliran balik vena dan curah jantung jangka panjang juga sering kali meningkat sampai dua kali normal.
2. Fistula arteriovenosa (pirau/shunt). Pada permulaan bab ini, kita telah menekankan bahwa bila suatu fistula (juga disebut AV shunt) terjadi di antara sebuah arteri utama dan vena utama, sejuinlah besar darah mengalir secara langsung dari arteri ke vena. keadaan ini juga akan sangat menurunkan tahanan perifer total dan, dengan demikian meningkatkan aliran balik vena dan curah jantung.




**Gambar 20-6** Curah jantung pada berbagai kondisi patologis. Angka dalam tanda kurung menunjukkan jumlah pasien yang ditetiti pada tiap-tiap kondisi (Digambar ulang dart Guyton AC, Jones CE. Coteman TB: Circulatory Physiology: *Cardiac Ortput and Its Regrlation.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)

3. *Hipertiroidisme.* Pada hipertiroidisme, metabolisme sebagian besar jaringan tubuh menjadi sangat meningkat. Pemakaian oksigen meningkat dan produk vasodilator dilepaskan dari jaringan. Oleh karena itu, tahanan perifer total menurun dengan menyolok akibat reaksi pengaturan aliran darah jaringan setempat di seluruh tubuh; akibatnya, aliran balik vena dan curah jantung sering meningkat sampai 40 hingga 80 persen di atas normal.

4. *Anemia.* Pada anemia, terdapat dua efek perifer yang sangat menurunkan tahanan perifer total. Satu di antaranya adalah berkurangnya viskositas darah, akibat dari penurunan konsentrasi sel-sel darah merah. Efek lainnya adalah berkurangnya pengiriman oksigen ke jaringan yang menyebabkan vasodilatasi lokal. Akibatnya, curah jantung akan sangat meningkat

Semua faktor lain yang menurunkan tahanan perifer total secara kronis juga akan meningkatkan curah jantung.

## Curah Jantung yang Rendah

Gambar 20-6 sebelah kanan menunjukkan beberapa kondisi yang menyebabkan curah jantung menjadi rendah secara abnormal. Kondisi ini dibedakan dalam dua kategori: (1) kelainan yang menyebabkan efektivitas pompa jantung turun rendah sekali dan (2) kelainan yang menyebabkan aliran balik vena turun sangat rendah.

**Penurunan Curah Jantung yang Disebabkan oleh Faktor-Faktor Jantung.** Bila jantung rusak berat, apa pun penyebabnya, batas kemampuan pemompaannya dapat turun hingga di bawah tingkat yang diperlukan untuk mengalirkan darah secara adekuat ke jaringan. Beberapa contoh keadaan ini adalah (1) *blok pembuluh darah darah koroner berat yang dapat menyebabkan infark miokard, (2) penyakit katup jantung yang berat, (3) miokarditis, (4) tamponade jantung dan (5) kekacauan metabolisme jantung.* Efek dari beberapa keadaan di atas dilukiskan pada bagian kanan. Gambar 20-6, yang menunjukkan penurunan curah jantung sebagai akibatnya.

Bila curah jantung turun sangat rendah sehingga jaringan di seluruh tubuh mulai menderita kekurangan nutrisi, kondisi ini disebut *syok kardiogenik.* Keadaan ini akan dibicarakan secara lengkap pada Bab 22 dalam hubungannya dengan gagal jantung

**Penurunan Curah Jantung yang Disebabkan oleh Faktor-Faktor Perifer di Luar Jantung—Penurunan Aliran Balik Vena.** Setiap faktor yang mengganggu aliran balik vena juga dapat menyebabkan penurunan curah jantung. Beberapa di antaranya adalah sebagai berikut.

1. *Penurunan volume darah.* Sejauh ini, faktor perifer di luar jantung yang paling umum menyebabkan penurunan curah jantung adalah penurunan volume darah, yang paling sering disebabkan oleh perdarahan. Alasan mengapa keadaan ini menurunkan curah jantung: Kehilangan darah akan menurunkan pengisian sistem vaskular ke nilai yang rendah sehingga tidak terdapat cukup darah dalam pembuluh darah perifer untuk menimbulkan tekanan vaskular perifer yang cukup tinggi untuk mendorong darah kembali ke jantung.

2. *Dilatasi vena akut.* Pada beberapa keadaan, vena-vena perifer berdilatasi secara akut. Hal ini paling sering terjadi ketika sistem saraf simpatis tiba-tiba menjadi tidak aktif. Sebagai contoh, pingsan sering disebabkan oleh hilangnya aktivitas sistem saraf simpatis secara mendadak, yang menyebabkan pembuluh darah kapasitatif perifer, terutama vena, berdilatasi secara nyata. Keadaan ini menurunkan tekanan pengisian sistem vaskular karena volume darah tidak dapat lagi membuat tekanan yang adekuat di dalam pembuluh darah perifer yang sudah lemah. Sebagai akibatnya, darah "terkumpul" di dalam pembuluh darah dan tidak dapat kembali ke jantung.

3. *Penyumbatan vena-vena besar.* Pada keadaan yang jarang terjadi, vena besar yang mengarah ke jantung menjadi tersumbat, sehingga darah dalam pembuluh darah perifer tidak dapat mengalir kembali ke jantung. Akibatnya, curah jantung turun dengan nyata.
4. *Berkurangnya massa jaringan, terutarna berkurangnya massa otot rangka.* Pada proses penuaan yang normal atau pada orang dengan fisik yang lama tidak aktif, biasanya terjadi pengurangan ukuran otot rangka. Keadaan ini, kemudian akan menurunkan konsumsi oksigen total dan aliran darah yang dibutuhkan oleh otot, akibatnya terjadi penurunan aliran darah otot rangka dan curah jantung.
5. *Penurunan laju metabolisme jaringan.* Bila kecepatan metabolisme jaringan turun, seperti yang terjadi pada otot rangka akibat istirahat baring yang berkepanjangan, konsumsi oksigen dan kebutuhan jaringan akan nutrien juga turun. Hal ini menurunkan aliran darah ke jaringan, menyebabkan curah jantung juga berkurang. Kondisi lain, seperti hipotiroidisme, juga dapat menurunkan laju metabolisme dan dengan demikian juga aliran darah dan curah jantung.

Apapun penyebab penurunan curah jantung, apakah itu faktor perifer atau faktor jantung, jika curah jantung turun di bawah batas yang diperlukan untuk pemberian nutrisi yang adekuat pada jaringan, orang tersebut dikatakan menderita syok sirkulasi. Keadaan ini dapat menimbulkan kematian dalam beberapa menit sampai beberapa jam. Syok sirkulasi adalah masalah klinik yang penting yang akan dibicarakan secara terperinci di Bab 24.

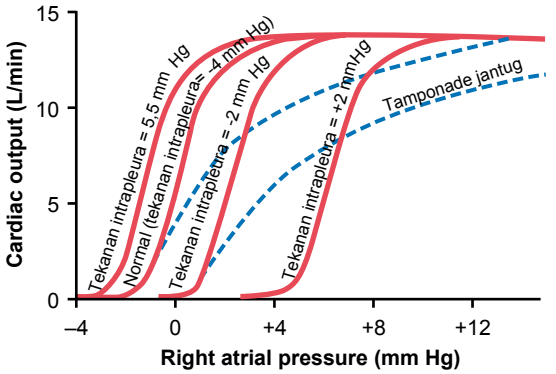
## Analisis Pengaturan Curah Jantung yang Lebih Kuantitatif

Pembicaraan kita mengenai pengaturan curah jantung sejauh ini sudah cukup untuk memahami faktor-faktor yang mengatur curah jantung pada kondisi-kondisi yang paling sederhana. Namun, untuk mengerti mengenai pengaturan curah jantung khususnya dalam situasi yang penuh stres, seperti kerja fisik yang ekstrem, gagal jantung, dan syok sirkulasi, analisis kuantitatif yang lebih kompleks diperlihatkan di bagian berikut ini.

Untuk melakukan analisis yang lebih kuantitatif, perlu dibedakan secara terpisah dua faktor primer yang berkaitan dengan pengaturan curah jantung: (1) kemampuan pompa jantung, seperti yang diperlihatkan oleh *kurva curah jantung,* dan (2) faktor-faktor perifer yang memengaruhi aliran darah vena ke jantung, seperti yang diperlihatkan oleh *kurva aliran balik vena.* Kemudian kita dapat meletakkan kedua kurva ini bersama-sama secara kuantitatif untuk memperlihatkan bagaimana kedua kurva tersebut saling memengaruhi satu sama lain untuk menentukan curah jantung, aliran balik vena, dan tekanan atrium kanan pada saat yang bersamaan.

## Kurva Curah Jantung yang Digunakan dalam Analisis Kuantitatif

Beberapa kurva curah jantung yang digunakan untuk menggambarkan efektivitas pompa jantung secara kuantitatif telah diperlihatkan pada Gambar 20-4. Namun, dibutuhkan serangkaian kurva tambahan untuk menggambarkan efek curah jantung akibat perubahan tekanan eksternal di luar.



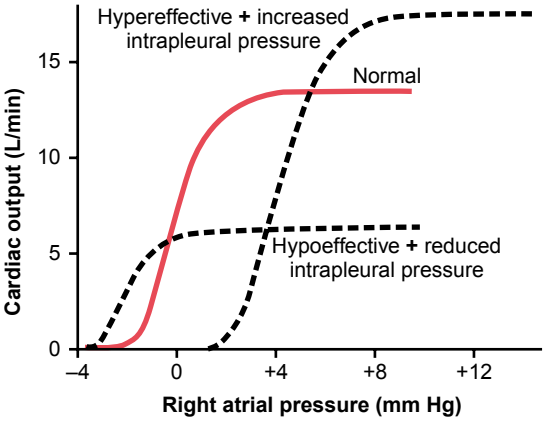

**Gambar 20-7** Kurva curah jantung pada berbagai nilai tekanan intrapleura dan pada berbagai derajat tamponade jantung. (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)

jantung, seperti dijelaskan di bagian berikut.

**Pengaruh Tekanan Eksternal di Luar Jantung terhadap Kurva Curah Jantung.** Gambar 20-7 menunjukkan efek perubahan tekanan ekstrakardial terhadap kurva curah jantung. Tekanan eksternal yang normal adalah sama dengan tekanan intrapleura normal (tekanan dalam rongga dada), sebesar –4 mm Hg. Perhatikan dalam gambar bahwa peningkatan tekanan intrapleura sampai –2 mm Hg akan menggeser keseluruhan kurva curah jantung ke kanan dengan jumlah yang sama. Pergeseran ini terjadi karena pengisian rongga jantung oleh darah membutuhkan tekanan tambahan 2 mm Hg dari atrium kanan untuk melampaui peningkatan tekanan di bagian luar jantung. Demikian juga, peningkatan tekanan intrapleura sampai +2 mm Hg memerlukan peningkatan tekanan atrium kanan hingga 6 mm Hg dari normal (-4 mm Hg), yang menggeser keseluruhan kurva curah jantung 6 mm Hg ke kanan.

Beberapa faktor yang dapat mengubah tekanan eksternal pada jantung dan menggeser kurva curah jantung adalah sebagai berikut.

1. *Perubahan siklik tekanan intrapleura selama respirasi,* yang kira-kira sebesar ±2 mm Hg selama bernapas normal tetapi dapat mencapai ±50 mm Hg selama bernapas kuat.
2. *Bernapas melawan tekanan negatif* yang menggeser kurva ke arah tekanan atrium kanan yang lebih negatif (ke kiri).
3. *Bernapas dengan tekanan positif* yang menggeser kurva ke kanan.
4. *Pembukaan rongga dada,* yang meningkatkan tekanan intrapleura sampai 0 mm Hg dan menggeser kurva curah jantung ke kanan 4 mm Hg.
5. *Tamponade jantung,* yang berarti pengumpulan sejumlah besar cairan di dalam rongga perikardium di sekeliling jantung dengan akibat peningkatan tekanan ekstrakardial dan menggeser kurva ke kanan. Perhatikan pada Gambar 20-7 bahwa tamponade jantung menggeser bagian atas kurva lebih jauh ke kanan daripada bagian bawah kurva karena tekanan "tamponade" eksternal meningkat lebih tinggi sewaktu rongga jantung terisi volume lebih banyak selama curah jantung yang tinggi.




Gambar 20-8 Kombinasi dua pola kurva curah jantung utama menunjukkan pengaruh perubahan pada kedua tekanan ekstrakardial dan efektivitas jantung sebagai pompa. (Di gambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia:W.B.Saunders,1973.)

**Kombinasi Berbagai Pola Kurva Curah Jantung.** Gambar 20-8 menunjukkan bahwa kurva curah jantung akhir dapat berubah sebagai akibat perubahan-perubahan serentak pada (a) tekanan ekstrakardial dan (b) efektivitas jantung sebagai pompa. Sebagai contoh, gabungan jantung hiperefektif dengan peningkatan tekanan intrapleura akan menjurus ke peningkatan taraf curah jantung maksimal akibat peningkatan kemampuan pemompaan jantung tetapi kurva curah jantung akan bergeser ke kanan (menuju tekanan arterial yang lebih tinggi) akibat peningkatan tekanan intrapleura. Jadi, dengan mengetahui apa yang terjadi pada tekanan eksternal dan juga kemampuan jantung sebagai pompa, kita dapat menyatakan kemampuan sementara jantung untuk memompa darah melalui satu kurva curah jantung.

## Kurva Aliran Balik Vena

Seluruh sirkulasi sistemik tetap harus dipertimbangkan sebelum melakukan analisis total pengaturan jantung. Untuk menganalisis fungsi sirkulasi sistemik, kami mula-mula mengangkat jantung dan paru dari sirkulasi seekor binatang dan menggantinya dengan sebuah pompa dan sistem oksigenator buatan. Kemudian, berbagai faktor, seperti volume darah, tahanan vaskular, dan tekanan vena sentral pada atrium kanan, diubah untuk menentukan bagaimana sirkulasi sistemik bekerja pada berbagai keadaan sirkulasi. Dalam penelitian ini, ditemukan tiga faktor utama yang memengaruhi aliran balik vena ke jantung dari sirkulasi sistemik. Faktor-faktor itu adalah sebagai berikut.

1. *Tekanan atrium kanan,* yang menghasilkan dorongan balik pada vena untuk menghalangi aliran darah dari vena ke dalam atrium kanan.
2. Derajat pengisian sirkulasi sistemik (yang diukur dengan tekanan pengisian sistemik rata-rata), yang mendorong darah sistemik ke arah jantung (ini adalah tekanan yang diukur di setiap tempat dalam sirkulasi sistemik bila seluruh aliran darah dihentikan dan akan dibahas lebih detail kemudian).
3. *Tahanan terhadap aliran darah* antara pembuluh perifer dan atrium kanan.

Faktor-faktor ini semuanya dapat dinyatakan secara kuantitatif dengan kurva aliran balik vena, seperti yang akan kita bahas pada bagian berikut.

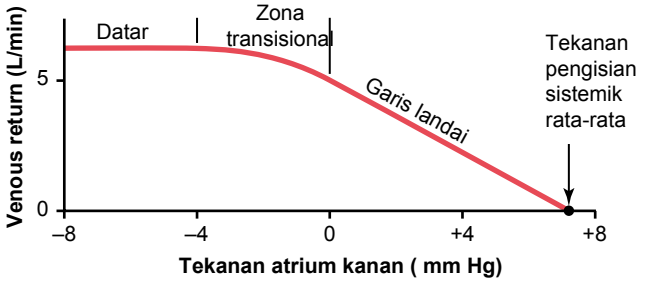
## Kurva Aliran Balik Vena yang Normal

Sama halnya dengan kurva curah jantung yang menghubungkan pompa darah oleh jantung dengan tekanan atrium kanan, maka *kurva aliran balik vena menghubungkan aliran balik vena juga dengan tekanan atrium kanan* yaitu, aliran darah vena ke dalam jantung dari sirkulasi sistemik pada berbagai nilai tekanan atrium kanan.

Kurva pada Gambar 20-9 adalah kurva aliran balik vena yang normal. Kurva ini memperlihatkan bahwa bila kemampuan pompa jantung menurun dan menyebabkan tekanan atrium kanan meningkat, kekuatan yang mendorong mundur akibat tekanan atrium yang meningkat ini terhadap vena-vena sirkulasi sistemik akan menurunkan aliran balik vena ke jantung. Bila *semua refleks sirkulasi oleh saraf dihalang-halangi untuk bekerja,* aliran balik vena turun sampai nol ketika tekanan atrium kanan meningkat sampai sekitar +7 mm Hg. Sedikit peningkatan tekanan atrium kanan seperti itu akan menyebabkan penurunan aliran balik vena yang luar biasa karena sirkulasi sistemik merupakan suatu kantong yang mudah mengembang, sehingga setiap peningkatan tekanan balik akan menyebabkan darah berkumpul di dalam kantong ini dan tidak kembali ke jantung.

Pada saat yang sama ketika tekanan atrium kanan meningkat dan menyebabkan stasis vena, proses pemompaan oleh jantung juga mendekati nol karena penurunan aliran balik vena. Jadi, tekanan arteri dan tekanan vena menjadi seimbang bila semua aliran dalam sirkulasi sistemik berhenti pada tekanan 7 mm Hg, yang, menurut definisi, adalah tekanan pengisian sistemik (systemic filling pressure—*Psf) rata-rata.*

**Garis Mendatar pada Kurva Aliran Balik Vena dengan Tekanan Atrium Negatif Disebabkan Kolapsnya Vena-Vena Besar.** Bila tekanan atrium kanan turun *di bawah* nol yaitu, di bawah tekanan atmosfer peningkatan aliran balik vena selanjutnya hampir berhenti. Dan pada saat tekanan atrium kanan turun sampai sekitar –2 mm Hg, aliran balik vena akan mencapai garis yang mendatar (*plateau*). Kemudian akan menetap pada garis ini walaupun tekanan atrium kanan turun sampai –20 mm Hg, –50 mm Hg, atau bahkan lebih rendah lagi.Garis mendatar ini disebabkan oleh kolapsnya vena-vena




Gambar 20-9 *Kurva aliran balik vena* normal. Garis mendatar disebabkan oleh kolapsnya vena-vena besar yang masuk ke rongga dada ketika tekanan atrium kanan turun di bawah tekanan atmosfer. Perhatikan juga bahwa aliran balik vena menjadi nol ketika tekanan atrium kanan meningkat hingga sama dengan tekanan pengisian sistemik rata-rata.

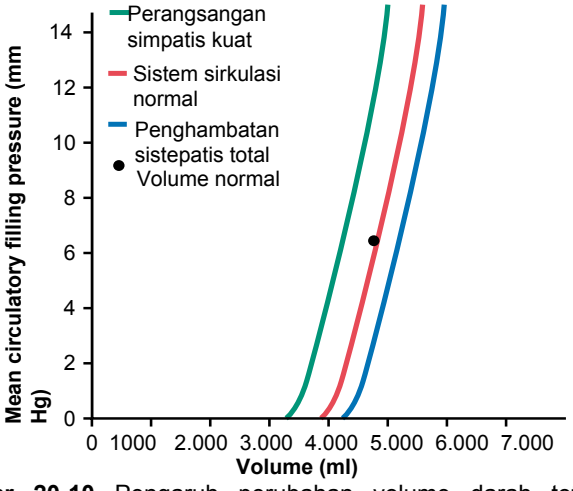
yang memasuki rongga dada. Tekanan atrium kanan yang negatif akan mengisap dinding vena ketika aliran darah memasuki rongga dada, yang mencegah setiap aliran darah tambahan dari vena-vena perifer. Akibatnya, walaupttn tekanan atrium kanan menjadi sangat negatif, tetap tidak dapat meningkatkan aliran balik vena secara bermakna di atas nilai yang sudah ada pada tekanan atrium normal 0 mm Hg.

### Tekanan Pengisian Sirkulasi Rata-Rata dan Tekanan Pengisian Sistemik Rata-Rata, serta Pengaruhnya terhadap Aliran Balik Vena

Bila pemompaan jantung terhenti akibat kejut jantung listrik yang menyebabkan fibrilasi ventrikel atau terhenti karena sebab lain, aliran darah di mana saja dalam sirkulasi akan terhenti beberapa detik kemudian. Tanpa aliran darah, tekanan di mana saja dalam sirkulasi menjadi setara. Tekanan yang telah seimbang ini disebut *tekanan pengisian sirkulasi rata-rata.*

**Pengaruh Volume Darah Terhadap Tekanan Pengisian Sirkulasi Rata-Rata.** Semakin besar volume darah dalam sirkulasi, semakin besar tekanan pengisian sirkulasi rata-rata, karena volume darah tambahan menekan dinding pembuluh darah. *Kurva abu-abu garis putus-putus* pada Gambar 20-10 memperlihatkan pengaruh normal berbagai tingkat volume darah terhadap tekanan pengisian sirkulasi rata-rata. Perhatikan bahwa bila volume darah berjumlah sekitar 4.000 ml, tekanan pengisian sirkulasi rata-rata akan mendekati nol, karena keadaan ini adalah *"volume tanpa beban (unstressed volume)"* pada sirkulasi, tetapi pada volume 5.000 ml, tekanan pengisian berada pada nilai normal 7 mm Hg. Demikian juga, bila volume lebih besar lagi, tekanan pengisian sirkulasi rata-rata meningkat secara hampir linear

**Pengaruh Perangsangan Saraf Simpatis pada Sirkulasi terhadap Tekanan Pengisian Sirkulasi Rata-Rata.** Kurva garis abu-abu dan kurva garis hitam pada Gambar 21-10 memperlihatkan pengaruh secara berturut-turut,




**Gambar 20-10** Pengaruh perubahan volume darah total terhadap *tekanan pengisian sirkulasi rata-rata* (yaitu, "kurva volume tekanan" untuk seluruh sistem sirkulasi). Kurva-kurva ini juga menunjukkan pengaruh perangsangan simpatis yang kuat dan penghambatan simpatis total.

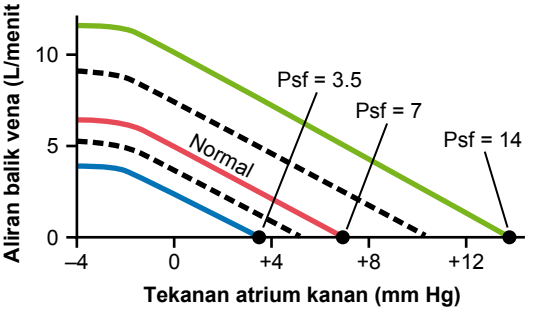
aktivitas rangsangan simpatis yang kuat dan lemah terhadap tekanan pengisian sirkulasi rata-rata. Rangsangan simpatis yang kuat akan menimbulkan konstriksi di seluruh pembuluh darah sistemik demikian juga pada pembuluh darah paru yang lebih besar dan bahkan rongga jantung. Oleh karena itu, kapasitas sistem menjadi menurun, sehingga pada setiap jumlah volume darah, tekanan pengisian sirkulasi rata-rata akan meningkat. Pada volume darah yang normal, rangsangan simpatis yang maksimal akan meningkatkan tekanan pengisian sirkulasi rata-rata dari 7 mm Hg menjadi sekitar 2,5 kali nilai ini, atau sekitar 17 mm Hg.

Sebaliknya, penghambatan total pada sistem saraf simpatis akan merelaksasikan pembuluh darah maupun jantung, menurunkan tekanan pengisian sirkulasi rata¬rata dari nilai normal 7 mm Hg menjadi sekitar 4 mm Hg. Sebelum meninggalkan Gambar 20-10, perhatikan khususnya bagaimana curamnya kurva ini. Kurva tersebut memperlihatkan bahwa dengan sedikit perubahan pada volume darah atau sedikit perubahan pada kapasitas sistem yang disebabkan oleh berbagai tingkat aktivitas simpatis, dapat memberi efek yang cukup besar pada tekanan pengisian sirkulasi rata-rata.

**Tekanan Pengisian Sistemik Rata-Rata dan Hubungannya dengan Tekanan Pengisian Sirkulasi Rata-Rata.** Tekanan pengisian sistemik rata-rata, Psf, sedikit berbeda dari tekanan pengisian sirkulasi rata-rata. Psf adalah tekanan yang diukur di mana saja di dalam sirkulasi sistemik setelah aliran darah dihentikan dengan cara menjepit pembuluh darah besar di jantung, sehingga tekanan dalam sirkulasi sistemik dapat dihitung secara tersendiri, tidak terpengaruh oleh tekanan dalam sirkulasi paru. Tekanan sistemik rata-rata, walaupun hampir mustahil untuk diukur pada hewan hidup, adalah tekanan yang penting untuk menentukan aliran balik vena. Namun, tekanan pengisian sistemik rata-rata hampir selalu mendekati nilai yang sama dengan tekanan pengisian sirkulasi rata-rata karena sirkulasi paru memiliki daya tampung kurang dari seperdelapan daya tampung sirkulasi sitemik dan hanya sekitar sepersepuluh volume darah.

### Pengaruh PerubahanTekanan Pengisian Sistemik Rata-Rata

terhadap Kurva Aliran Balik Vena. Gambar 20-11 melukiskan pengaruh dari peningkatan atau penurunan tekanan pengisian sistemik (Psf) rata-rata terhadap kurva aliran balik vena. Perhatikan pada Gambar 20-11 bahwa tekanan pengisian sistemik




**Gambar 20-11** Kurva aliran balik vena yang memperlihatkan kurva normal bila tekanan pengisian sistemik rata-ratanya (Psf) 7 mm Hg, dan pengaruh perubahan Psf menjadi 3,5 atau 14 mm Hg. (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)

rata-rata yang normal adalah 7 mm Hg. Untuk kurva paling atas pada gambar tersebut, tekanan pengisian sistemik rata-rata meningkat menjadi 14 mm Hg, dan untuk kurva yang paling bawah adalah 3,5 mm Hg. Kurva-kurva ini memperlihatkan bahwa semakin besar tekanan pengisian sistemik rata-rata (yang juga berarti semakin besar "keketatan" yang terjadi ketika sistem sirkulasi terisi dengan darah) kurva aliran balik vena akan semakin bergeser ke arah atas dan ke kanan. Sebaliknya, semakin rendah tekanan pengisian sistemik rata-rata, kurva semakin bergeser ke bawah dan ke kiri.

Dengan perkataan lain, semakin banyak sistem ini terisi, semakin mudah bagi darah untuk mengalir ke dalam jantung. Semakin sedikit pengisian, semakin sulit bagi darah untuk mengalir ke dalam jantung.

### "Selisih Tekanan untuk Aliran Balik Vena"—Bila Nilai

ini Nol, Tidak Terjadi Aliran Balik Vena. Bila tekanan atrium kanan naik menjadi sama dengan tekanan pengisian sistemik rata-rata, tidak ada lagi perbedaan tekanan antara pembuluh darah perifer dan atrium kanan. Akibatnya, tidak terjadi lagi aliran dari pembuluh perifer kembali ke atrium kanan. Meskipun demikian, bila tekanan atrium kanan turun secara progresif sampai lebih rendah dari tekanan pengisian sistemik rata-rata, aliran ke jantung akan naik secara sebanding, seperti yang kita lihat dengan mempelajari kurva aliran balik vena pada Gambar 20-11. Dengan demikian, semakin besarperbedaan antara tekanan pengisian sistemik rata-rata dan tekanan atrium kanan, semakin besar aliran balik venanya. Oleh karena itu, perbedaan antara kedua tekanan di atas disebut selisih tekanan untuk aliran balik vena.

### Tahanan pada Aliran Balik Vena

Seperti halnya tekanan pengisian sistemik rata-rata adalah tekanan yang mendorong darah dalam vena dari perifer ke arah jantung, terdapat juga tahanan terhadap aliran darah dalam vena ini. Tahanan ini disebut tahanan pada aliran balik vena. Sebagian besar tahanan pada aliran balik vena ini terjadi di dalam vena, walaupun sebagian terjadi juga di arteriol dan arteri kecil.

Mengapa tahanan vena begitu penting dalam menentukan tahanan pada aliran balik vena? Jawabannya adaIah bila tahanan dalam vena meningkat, darah mulai terbendung, terutama di dalam vena. Tetapi tekanan vena meningkat sangat sedikit karena vena bersifat sangat mudah teregang. OIeh karena itu. peningkatan tekanan vena ini tidak terlalu efektif untuk mengimbangi tahanan, dan aliran darah ke dalam atrium kanan yang menurun secara drastis. Sebaliknya, bila tahanan arteriol dan arteri kecil meningkat, darah berkumpul di dalam arteri, yang memiliki daya tampung hanya sepertigapuluh dari yang dimiliki vena. Oleh karena itu, bila terjadi sedikit saja pengumpulan darah di dalam arteri akan terjadi peningkatan tekanan arteri yang sangat besar-30 kali lebih besar daripada vena dan tekanan yang tinggi ini dapat mengimbangi sebagian besar peningkatan tahanan. Secara matematis, dapat dinyatakan bahwa sekitar dua pertiga "tahanan pada aliran balik vena" ditentukan oleh tahanan vena, dan sekitar sepertiga sisanya oleh tahanan arteriol dan arteri kecil.

Aliran balik vena dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut

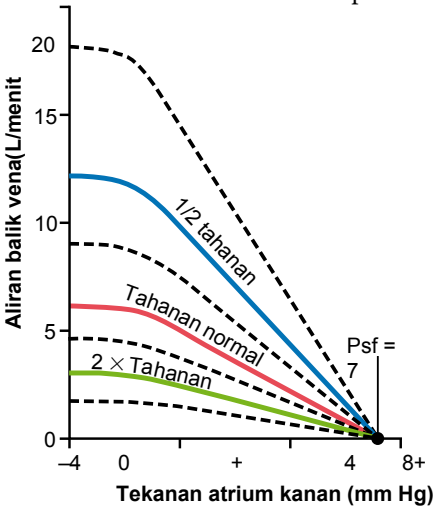
$$VR = \frac{Psf - PRA}{RVR}$$

VR adalah aliran balik vena, Psf adalah tekanan pengisian sistemik rata-rata, PRA adalah tekanan atrium kanan, dan RVR adalah tahanan pada aliran balik vena. Pada manusia dewasa yang sehat, nilai untuk semua faktor ini adalah: aliran balik vena sebesar 5 L/menit, tekanan pengisian sistemik rata-rata 7 mm Hg, tekanan atrium kanan 0 mm Hg, dan tahanan pada aliran balik vena 1,4 mm Hg/L/menit aliran darah.

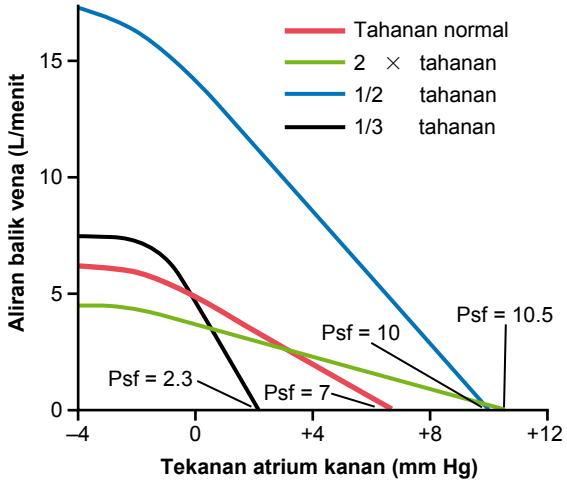
**Pengaruh Tahanan pada Aliran Balik Vena terhadap** Kurva Aliran Balik Vena. Gambar 20-12 menunjukkan pengaruh dari berbagai tahanan pada aliran balik vena terhadap kurva aliran balik vena, yang memperlihatkan bahwa penurunan tahanan ini sampai separuh normal akan memungkinkan darah mengalir dua kali lebih banyak dan, oleh karena itu akan memutar kurva ke atas sampai dua kali lebih curam. Sebaliknya, peningkatan tahanan ini sampai dua kali lipat nilai nomal akan memutar kurva ke bawah sampai separuh curam.

Perhatikan juga bahwa bila tekanan atrium kanan meningkat hingga sama dengan tekanan pengisian sistemik rata-rata, aliran balik vena menjadi nol pada semua nilai tahanan aliran balik vena karena bila tidak ada selisih tekanan untuk menyebabkan aliran darah, tidak peduli berapa pun nilai tahanan dalam sirkulasi: aliran tetap nol. Oleh karena itu, nilai paling tinggi yang dapat dicapai oleh peningkatan tekanan atrium kanan, tanpa memperhatikan seberapa besar jantung dapat gagal, adalah setara dengan tekanan pengisian sistemik rata-rata.

**Kombinasi Pola Kurva Aliran Balik Vena.** Gambar 20-13 memperlihatkan efek yang terjadi pada kurva aliran balik vena akibat perubahan-perubahan serentak pada tekanan sistemik rata-rata (Psf) dan tahanan terhadap aliran balik vena, menunjukkan bahwa kedua faktor ini dapat bekerja serentak.




**Gambar 20-12** Kurva aliran balik vena menggambarkan pengaruh perubahan "tahanan pada aliran balik vena." Psf. tekanan pengisian sistemik rata-rata (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regu(ation. 2"d ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)




Gambar 20-13 Kombinasi berbagai pola kurva aliran balik vena yang utama, memperlihatkan pengaruh perubahan serentak pada tekanan pengisian sistemik rata-rata (Psf) dan pada "tahanan aliran balik vena" (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiofogy: Cardiac Output and Its Regulation. 2"a ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)

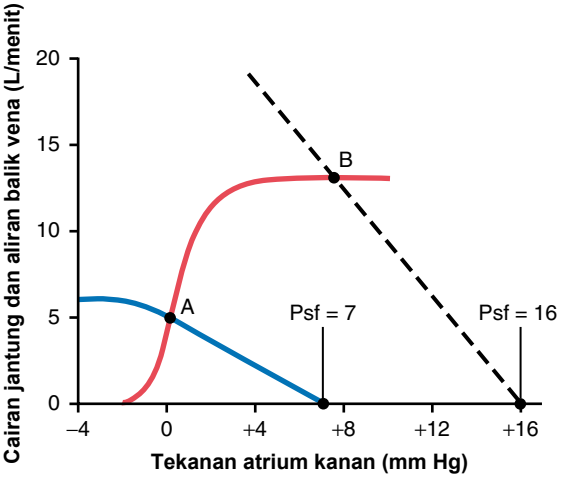
## Analisis Curah Jantung dan Tekanan Atrium Kanan Menggunakan Kurva Curah Jantung dan Kurva Aliran Balik Vena secara Bersamaan

Pada sirkulasi yang lengkap, jantung dan sirkulasi sistemik harus bekerja bersama-sama. Ini berarti bahwa (1) aliran balik vena dari sirkulasi sistemik harus sama dengan curah jantung dari jantung dan (2) tekanan atrium kanan adalah

Dengan demikian, kita dapat meramalkan curah jantung dan tekanan atrium kanan dengan cara berikut. (1) Tentukan kemampuan pompa jantung sesaat dan gambarkan dalam bentuk sebuah kurva curah jantung; (2) tentukan keadaan aliran dan sirkulasi sistemik ke jantung sesaat dan gambarkan dalam bentuk sebuah kurva aliran balik vena; dan (3) "samakanlah" kedua kurva ini satu sama lain, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 20-14.

Kedua kurva pada gambar tersebut melukiskan kurva *curah jantung normal* (garis abu-abu terang) dan *kurva aliran balik vena normal* (garis abu-abu gelap). Hanya terdapat satu titik pada grafik tersebut, yaitu titik A, tempat aliran balik vena sama dengan curah jantung dan tekanan atrium kanan adalah sama untuk jantung maupun sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, dalam sirkulasi normal, tekanan atrium kanan, curah jantung, dan aliran balik vena semuanya dilukiskan oleh titik A, yang disebut *titik keseimbangan*, menghasilkan nilai normal untuk curah jantung sebesar 5 L/menit dan tekanan atrium kanan sebesar 0 mm Hg.

**Pengaruh Peningkatan Volume Darah terhadap Curah Jantung.** Peningkatan tiba-tiba volume darah sekitar 20 persen akan meningkatkan curah jantung sekitar 2,5 sampai 3 kali normal. Analisis efek ini dilukiskan pada Gambar 20-14. Segera setelah pemberian infus sejumlah besar darah tambahan, peningkatan pengisian sistem menyebabkan tekanan pengisian sistemik rata-rata (Psf) naik sampai 16 mm Hg, yang menggeser kurva aliran balik vena ke kanan. Pada waktu

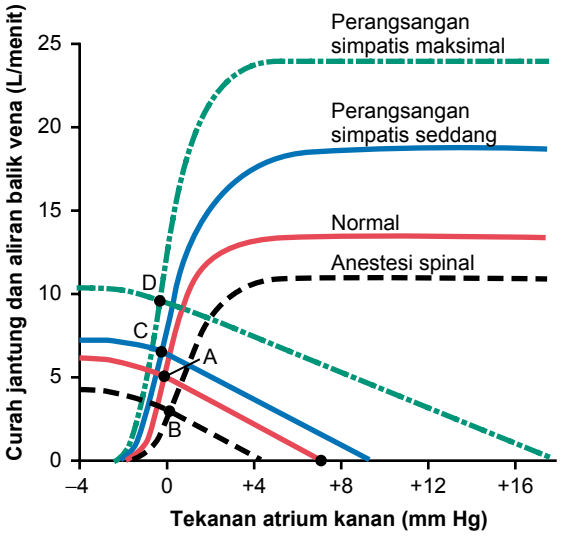



**Gambar 20-14** *Kedua kurva yang berupa garis utuh* menunjukkan analisis terhadap curah jantung dan tekanan atrium kanan bila kurva curah jantung (*garis abu-abu terang*) dan kurva aliran balik vena (*garis abu-abu gelap*) normal. Transfusi darah yang setara dengan 20% volume darah menyebabkan kurva aliran balik vena menjadi seperti kurva yang digambarkan sebagai *garis putus-putus*; akibatnya, curah jantung dan tekanan atrium kanan bergeser dari titik A ke titik B. Psf, tekanan pengisian sistemik rata-rata.

bersamaan, peningkatan volume darah akan mengembangkan pembuluh darah, sehingga mengurangi tahanannya dan menurunkan tahanan pada aliran balik vena, yang memutar kurva ke atas. Akibat dua pengaruh tadi, kurva aliran balik vena pada Gambar 20-14 bergeser ke kanan. Kurva yang baru ini sama dengan kurva curah jantung di titik B, yang memperlihatkan bahwa curah jantung dan aliran balik vena meningkat 2,5 sampai 3 kali lipat, dan tekanan atrium kanan meningkat sampai kira-kira +8 mm Hg.

**Efek Kompensasi Lain sebagai Respons terhadap Meningkatnya Volume Darah.** Peningkatan curah jantung yang disebabkan oleh peningkatan volume darah hanya berlangsung beberapa menit, karena beberapa efek kompensasi mulai segera terjadi: (1) Peningkatan curah jantung meningkatkan tekanan kapiler sehingga cairan mulai keluar dari kapiler masuk ke dalam jaringan, dengan demikian mengembalikan volume darah menjadi normal. (2) Peningkatan tekanan di dalam vena menyebabkan vena-vena terus mengembang secara bertahap melalui mekanisme yang disebut stres-relaksasi, terutama menyebabkan tempat penyimpanan darah vena (seperti hati dan limpa) membesar, sehingga menurunkan tekanan sistemik rata-rata. (3) Kelebihan aliran darah yang melalui jaringan perifer menyebabkan peningkatan tahanan vaskuler perifer melalui mekanisme pengaturan sendiri (autoregulasi), sehingga meningkatkan tahanan aliran balik vena. Faktor-faktor ini menyebabkan tekanan pengisian sistemik rata-rata kembali normal dan tahanan pembuluh darah di sirkulasi sistemik berkonstriksi. Oleh karena itu, secara bertahap, setelah 10 sampai 40 menit, curah jantung kembali mendekati normal.

**Pengaruh Perangsangan Simpatis terhadap Curah Jantung.** Perangsangan simpatis memengaruhi jantung dan sirkulasi sistemik: (1) membuat jantung menjadi pompa yang lebih kuat. (2) Dalam sirkulasi sistemik, perangsangan simpatis meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata akibat

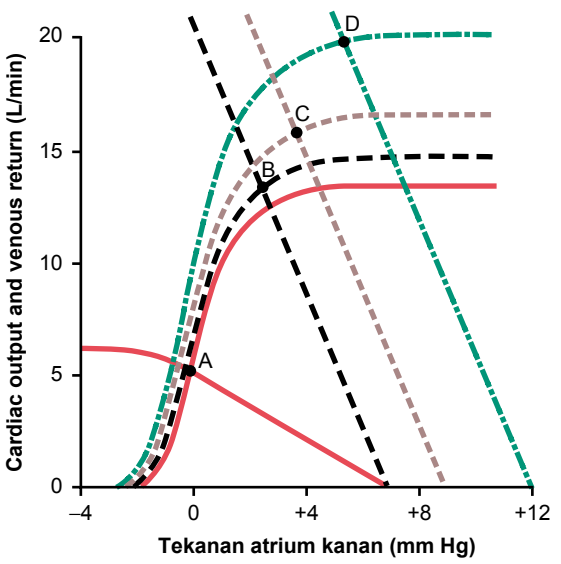



**Gambar 20-15** Analisis pengaruh curah jantung pada (1) perangsangan simpatis sedang (dari titik A ke titik C), (2) perangsangan simpatis maksimal (titik D), dan (3) inhibisi simpatis yang disebabkan oleh anestesi spinal total (titik B). (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)

kontraksi pembuluh darah perifer, terutama vena-vena, dan *meningkatkan tahanan terhadap aliran balik vena.*

Pada Gambar 20-15, dilukiskan kurva curah jantung dan kurva aliran balik vena *normal*; kurva-kurva ini saling menyesuaikan pada titik A, yang menunjukkan suatu aliran balik vena dan curah jantung yang normal sebesar 5 L/menit dan tekanan atrium kanan 0 mm Hg. Perhatikan bahwa perangsangan simpatis maksimal (kurva hijau) meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata sampai 17 mm Hg (dilukiskan oleh titik tempat kurva aliran balik vena mencapai tingkat aliran balik vena nol). Perangsangan simpatis juga meningkatkan efektivitas pemompaan jantung hampir 100 persen. Akibatnya, curah jantung naik dari nilai normal di titik keseimbangan A menjadi kira-kira dua kali lipat nilai normal di titik keseimbangan D dan ternyata *tekanan atrium kanan hampir tidak berubah.* Jadi, berbagai derajat perangsangan simpatis dapat meningkatkan curah jantung secara progresif sampai kira-kira dua kali normal untuk waktu yang singkat sampai terjadi efek kompensasi dalam waktu beberapa detik atau menit.

**Pengaruh Penghambatan Simpatis terhadap Curah Jantung.** Sistem saraf simpatis dapat diblokir dengan melakukan *anestesi spinal total* atau dengan memakai beberapa obat, seperti *heksametonium,* yang menyekat transmisi impuls-impuls saraf inelalui ganglia otonomik. Kurva-kurva yang letaknya paling bawah pada Gambar 20-15, memperlihatkan pengaruh penghambatan simpatis yang disebabkan oleh anestesi spinal total, menunjukkan bahwa (1) *tekanan pengisian sistemik rata-rata turun menjadi sekitar 4 mm Hg* dan (2) *efektivitas jantung sebagai pompa turun menjadi sekitar 80 persen normal.* Curah jantung turun dari titik A ke titik B, yang merupakan penurunan sebesar kira-kira 60 persen normal.




**Gambar 20-16** Analisis perubahan berturut-turut yang terjadi pada curah jantung dan tekanan atrium kanan manusia setelah fistula arteriovenosus (AV) besar tiba-tiba terbuka.Tingkat analisis, seperti yang ditunjukkan oleh beberapa titik keseimbangan, yaitu A, kondisi normal; B, segera setelah terbukanya fistula AV; C, 1 menit atau lebih setelah refleks simpatis menjadi aktif; dan D, beberapa minggu setelah volume darah meningkat dari jantung mulai hipertrofi. (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1973.)

**Pengaruh Terbukanya Fistula Arteriovenosus Besar.**

Gambar 20-16 memperlihatkan berbagai derajat perubahan sirkulasi yang terjadi setelah terbukanya fistula arteriovenosus besar, yaitu, setelah terjadi hubungan langsung antara arteri besar dan vena besar.

1. Dua kurva merah yang bersilangan pada titik A memperlihatkan kondisi normal.
2. Kurva-kurva yang bersilangan pada titik B memperlihatkan kondisi sirkulasi yang *segera terjadi setelah pembukaan fistula besar.* Efek-efek utamanya adalah (1) rotasi kurva aliran balik vena ke arah atas yang tiba-tiba dan berlangsung cepat akibat penurunan *tahanan aliran balik vena yang drastis* bila darah dibiarkan mengalir dengan hampir tanpa hambatan secara langsung dari arteri besar ke dalam sistem vena, memintas sebagian besar elemen tahanan sirkulasi perifer, dan (2) *sedikit peningkatan kurva curah jantung* karena terbukanya fistula akan menurunkan tahanan perifer dan memungkinkan penurunan tekanan arteri yang akut sehingga jantung dapat memompa dengan lebih mudah. Hasil akhirnya, yang dilukiskan oleh titik B, adalah *peningkatan curah jantung dari 5 L/menit menjadi 13 L/menit dan peningkatan tekanan atrium kanan sampai sekitar +3 mm Hg.*
3. Titik C menunjukkan efeknya sekitar 1 menit kemudian, setelah refleks saraf simpatis memulihkan tekanan arteri sampai hampir normal dan menyebabkan dua efek lain: (1) peningkatan tekanan pengisian sistemik rata-rata (akibat konstriksi semua vena dan arteri) dari 7 menjadi 9 mm Hg

sehingga menggeser kurva aliran balik vena 2 mm Hg ke kanan, dan (2) peningkatan lebih lanjut pada kurva curah jantung akibat perangsangan saraf simpatis jantung. Curah jantung sekarang meningkat hingga hampir 16 L/menit, dan tekanan atrium kanan menjadi sekitar 4 mm Hg.

4. Titik D memperlihatkan efek setelah beberapa minggu kemudian. Pada saat ini, volume darah telah meningkat karena sedikit penurunan pada tekanan arteri dan perangsangan simpatis keduanya menurunkan keluaran urin oleh ginjal. Tekanan pengisian sistemik rata-rata sekarang telah meningkat menjadi +12 mm Hg, menggeser kurva aliran balik vena 3 mm Hg lagi ke kanan. Peningkatan beban kerja yang berkepanjangan pada jantung juga telah menyebabkan otot jantung menjadi hipertrofi, sehingga meningkatkan nilai kurva curah jantung lebih lanjut. Oleh karena itu, sekarang titik D memperlihatkan curah jantung yang besarnya hampir 20 L/menit dan tekanan atrium kanan sekitar 6 mm Hg.

**Analisis Pengaturan Curah Jantung Lainnya.** Di Bab 21, diperlihatkan analisis pengaturan curah jantung selama kerja fisik, dan di Bab 22, diperlihatkan analisis engaturan curah jantung pada berbagai stadium gagal jantung kongestif.

## Metode-Metode untuk Mengukur Curah Jantung

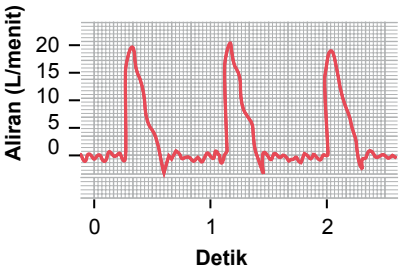
Pada binatang percobaan, dapat dipasang kanula pada aorta, arteri pulmonalis, atau vena-vena besar yang memasuki jantung, dan curah jantung dapat diukur dengan memakai alat ukur aliran (*flowmeter*) jenis apa saja. Sebuah pengukur aliran jenis elektromagnetik atau ultrasonik juga dapat ditempatkan pada aorta atau arteri pulmonalis untuk mengukur curah jantung.

Pada manusia, kecuali pada keadaan-keadaan yang jarang, curah jantung diukur secara tidak langsung dengan metode yang tidak memerlukan pembedahan. Dua di antara metode yang digunakan untuk studi eksperimental adalah metode Fick oksigen (*oxygen Fick method*) dan *metode pengenceran indikator.*

Curah jantung juga dapat diperkirakan menggunakan ekhokardiogram, satu metoda menggunakan gelombang ultrasound yang dilepas dari transduser yang ditempatkan pada dinding dada atau dilewatkan melalui esofagus pasien untuk mengukur besar rongga jantung, serta kecepatan aliran darah dari ventrikel kiri ke aorta. Volume sekuncup dihitung dari kecepatan aliran darah ke dalam aorta dan luas penampang aorta ditetapkan dari diameter aorta yang diukur menggunakan pencitraan ultrasound. Selanjutnya curah jantung dihitung dari produk volume sekuncup dan frekuensi denyut jantung.

### Denyut Curah Jantung Seperti yang Diukur menggunakan Pengukur Aliran (Flowmeter) Elektromagnetik atau Ultrasonik

Gambar 20-17 melukiskan suatu rekaman aliran darah di pangkal aorta seekor anjing yang dibuat dengan menggunakan pengukur aliran elektromagnetik. Pengukur aliran ini memperlihatkan bahwa aliran darah meningkat dengan cepat mencapai puncak selama sistol, dan kemudian pada akhir sistol berbalik dalam waktu sepersekian detik. Aliran balik ini menyebabkan katup aorta menutup dan aliran kembali ke angka nol.




**Gambar 20-17** Pulsasi aliran darah di dasar aorta direkam dengan menggunakan pengukur aliran elektromagnetik.

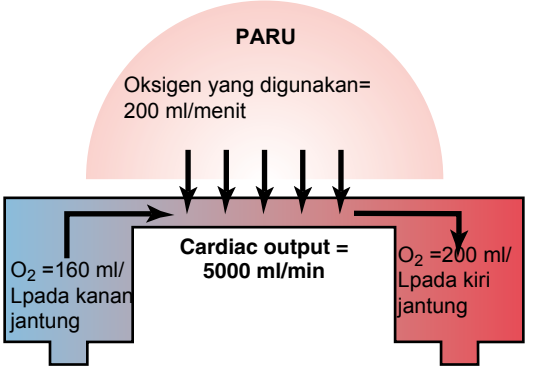
### Pengukuran Curah Jantung Menggunakan Asas Fick Oksigen

Azas Fick dijelaskan pada Gambar 20-18. Gambar ini memperlihatkan bahwa 200 ml oksigen diabsorpsi dari paru ke dalam darah pulmonal setiap menitnya. Cara ini juga melukiskan bahwa darah yang memasuki bagian kanan jantung mempunyai konsentrasi oksigen 160 ml/L darah, sedangkan yang meninggalkan bagian kiri jantung mempunyai konsentrasi oksigen 200 ml/L darah. Dari data ini, kita dapat menghitung bahwa setiap liter darah yang melewati paru mengambi140 ml oksigen

Karena jumlah total oksigen yang diabsorpsi ke dalam darah dari paru setiap menitnya adalah 200 ml, 200 dibagi 40 hasilnya adalah lima kali 1 L darah yang harus melewati sirkulasi paru setiap menitnya untuk mengabsorpsi sejumlah oksigen tadi. Oleh karena itu, jumlah aliran darah yang melewati paru-paru setiap menit adalah 5 L, yang juga merupakan ukuran dari curah jantung. Jadi, curah jantung dapat dihitung dengan rumus berikut.

$$\text{Curah jantung (L/menit)} = \frac{\text{O}_2 \text{ yang diabsorpsi setiap menit oleh paru (ml/menit)}}{\text{Perbedaan O}_2 \text{ arteriovenula (ml/L darah)}}$$

Pada penerapan metode Fick untuk mengukur curah jantung manusia, *darah vena campuran* biasanya diperoleh melalui kateter yang disisipkan ke dalam vena brakialis di lengan atas, melewati vena subklavia, turun ke atrium kanan dan, akhirnya, ke dalam ventrikel kanan atau arteri pulmonalis. *Darah arteri sistemik* kemudian dapat diperoleh dari arteri sistemik mana pun dalam

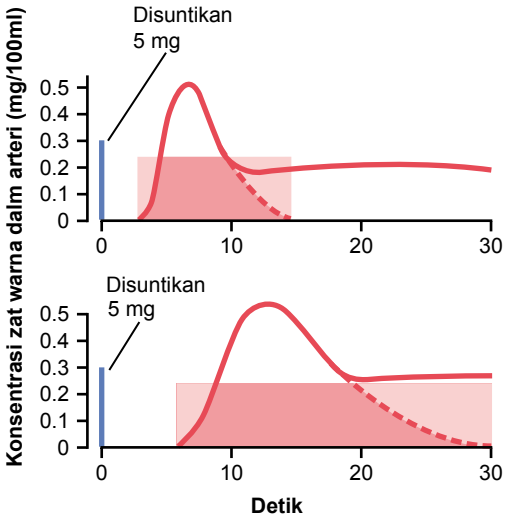



**Gambar 20-18** Asas Fick untuk menentukan curah jantung.

tubuh. Kecepatan absorpsi oksigen oleh paru dihitung melalui kecepatan hilangnya oksigen dari udara respirasi, dengan menggunakan pengukur oksigen (oxygen meter) jenis apa pun.

## Metode Pengenceran Indikator untuk Mengukur Curah Jantung

Untuk mengukur curah jantung dengan "metode pengenceran indikator"; sejumlah kecil *indikator,* seperti zat warna, disuntikkan ke dalam sebuah vena sistemik besar atau, lebih baik lagi, ke atrium kanan. Indikator ini berjalan dengan cepat melalui jantung kanan, kemudian melewati pembuluh darah paru, ke jantung kiri, dan akhirnya ke dalam sistem arteri sistemik. Konsentrasi zat warna tersebut direkam ketika melewati salah satu arteri perifer, menghasilkan kurva seperti yang dilukiskan pada Gambar 20-19. Pada tiap-tiap contoh ini, 5 mg zat warna Cardio-Green telah disuntikkan pada waktu nol. Pada rekaman paling atas, tidak ada zat warna yang masuk ke dalam percabangan arteri sampai kira-kira 3 detik sesudah penyuntikan, tetapi kemudian konsentrasi zat warna di dalam arteri meningkat dengan cepat hingga mencapai maksimum dalam waktu kira-kira 6 hingga 7 detik. Sesudah itu, konsentrasi menurun dengan cepat. Tetapi sebelum konsentrasi mencapai titik nol, sebagian zat warna telah bersirkulasi sepenuhnya melalui beberapa pembuluh darah sistemik perifer dan kembali ke jantung untuk kedua kalinya. Akibatnya, konsentrasi zat warna di dalam arteri mulai meningkat kembali. Untuk tujuan penghitungan, harus dilakukan ekstrapolasi pada kemiringan kurva yang menurun pertama kali ke titik nol, seperti yang diperlihatkan oleh garis putus-putus pada masing-masing kurva. Dengan cara ini, kurva ekstrapolasi waktu-konsentrasi (*extrapolated time-concentration curve*) yang dihasilkan oleh zat warna di dalam arteri sistemik tanpa resirkulasi, dapat diukur pada bagian pertamanya dan ditaksir dengan cukup tepat di bagian berikutnya.




Gambar 20-19 Kurva ekstrapolasi konsentrasi zat warna digunakan untuk menghitung dua curah jantung terpisah dengan menggunakan metode pengenceran. (Daerah persegi panjang menunjukkan konsen-trasi zat warna dalam darah arteri yang diukur selama durasi kurva ekstrapolasi tersebut.)

Setelah kurva ekstrapolasi waktu-konsentrasi ditetapkan, kemudian kita dapat menghitung konsentrasi rata-rata zat warna di dalam darah arteri selama waktu yang dibutuhkan oleh kurva tersebut. Pada contoh paling atas Gambar 20-19, penghitungan ini telah dilakukan dengan mengukur daerah di bawah seluruh kurva (kurva ratakan konsentrasi zat warna selama durasi kurva tersebut; kita dapat melihat pada persegi panjang kurva bagian atas gambar tersebut bahwa konsentrasi rata-rata zat warna kira-kira 0,25 mg/dl darah dan lamanya nilai rata-rata ini adalah 12 detik. Sejumlah total5 mg zat warna telah disuntikkan pada awal percobaan ini. Darah hanya dapat membawa 0,25 mg zat warna dalam setiap 100 ml, sehingga untuk membawa seluruh 5 mg zat warna melalui jantung dan paru-paru dalam waktu 12 detik, diperlukan sejumlah 20 bagian sebesar masing-masing 100 ml darah untuk berjalan melalui jantung selama waktu ini (12 detik), yang berarti sama dengan curah jantung sebesar 2 L/12 detik, atau 10 L/menit. Sekarang pembaca dipersilakan untuk menghitung curah jantung dan *kurva ekstrapolasi* bagian bawah pada Gambar 20-19. Ringkasnya, curah jantung dapat ditentukan dengan menggunakan rumus berikut ini.

$$\text{Curah jantung (ml/menit)} = \frac{\text{Miligram zat warna yang} \times 60}{\left(\text{Rata-rata konsentrasi zat warna dalam setiap ml darah selama kurva berlangsung}\right) \times \left(\text{Durasi kurva dalam hitungan detik}\right)}$$

## Daftar Pustaka


Gaasch WH, Zile MR: Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure, *Annu Rev Med* 55:373, 2004.

Guyton AC: Venous return. In Hamilton WF, editor: *Handbook of Physiology,* Sec 2, vol 2, Baltimore, 1963, Williams & Wilkins, p 1099.

Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves, *Physiol Rev* 35:123, 1955. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation,* Philadelphia, 1973, WB Saunders.

Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN: Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output, *Am J Physiol* 180:463–468, 1955.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function, *Am J Physiol* 277:S174, 1999.

Hall JE: The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287:R1009, 2004. Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart, *Circulation* 116:1725, 2007. Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling, *Annu Rev Physiol* 62:237, 2000.

Mathews L, Singh RK: Cardiac output monitoring, *Ann Card Anaesth* 11:56, 2008.

Rothe CF: Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement, *J Appl Physiol* 74:499, 1993.

Rothe CF: Reflex control of veins and vascular capacitance, *Physiol Rev* 63:1281, 1983.

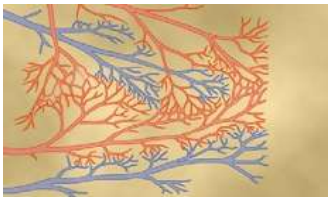
Sarnoff SJ, Berglund E: Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog, *Circulation* 9:706–718, 1953.

Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H2376, 2004.

Vatner SF, Braunwald E: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state, *N Engl J Med* 293:970, 1975.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Aliran Darah Otot dan Curah Jantung Selama Kerja Fisik; Sirkulasi Koroner dan Penyakit Jantung Iskemik



Pada bab ini kita membahas (1) aliran darah ke otot rangka dan (2) aliran darah koroner ke jantung. Pengaturan keduanya terutama dicapai melalui pengaturan tahanan vaskular setempat sebagai respons terhadap kebutuhan metabolik jaringan otot.

Kita juga akan membahas fisiologi berbagai hal terkait, seperti (1) pengaturan curah jantung selama kerja fisik, (2) ciri khas serangan jantung, dan (3) nyeri angina pektoris.

## Pengaturan Aliran Darah Otot Rangka Selama Istirahat dan Kerja Fisik

Kerja fisik yang sangat berat merupakan salah satu kondisi penuh stres yang dihadapi oleh sistem sirkulasi normal. Hal ini memang benar karena terdapat banyak sekali massa otot rangka di dalam tubuh, yang seluruhnya membutuhkan sejumlah besar aliran darah. Selain itu, curah jantung sering kali harus meningkat sebanyak empat sampai lima kali normal pada seseorang yang bukan atlet atau sebanyak enam sampai tujuh kali normal pada seorang atlet yang terlatih baik untuk memenuhi kebutuhan metabolik otot yang bekerja.

### Kecepatan Aliran Darah melalui Otot

Selama istirahat, rata-rata aliran darah melalui otot rangka adalah antara 3 sampai 4 ml/menit/100 gram otot. Selama kerja fisik berat, pada atlet terlatih, aliran darah ini dapat meningkat 25 sampai 50 kali lipat, mencapai 100 sampai 200 ml/menit/100 gram otot. Aliran darah tertinggi *(peak flow)* sebesar 400 ml/menit/100 gram otot telah dilaporkan terjadi pada otot paha atlet ketahanan *(endurance)* terlatih.

**Aliran Darah Selama Kontraksi Otot.** Gambar 21-1 memperlihatkan rekaman perubahan aliran darah pada otot betis tungkai manusia selama kerja otot yang kuat dan berirama. Perhatikan bahwa aliran darah meningkat dan menurun setiap kali otot berkontraksi. Pada akhir kontraksi aliran darah tetap tinggi selama beberapa detik tetapi kemudian kembali normal setelah beberapa menit berikutnya.

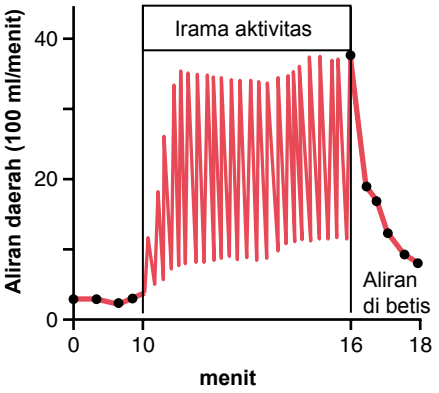
Penyebab berkurangnya aliran darah selama fase kontraksi otot saat kerja fisik adalah tertekannya pembuluh darah oleh otot yang berkontraksi. Selama kontraksi tetanik yang kuat, yang menyebabkan penekanan menetap pada pembuluh darah, aliran darah dapat hampir berhenti, tetapi hal ini juga menyebabkan melemahnya kontraksi dengan cepat.

**Peningkatan Aliran Darah di Kapiler Otot Selama Kerja Fisik.** Selama istirahat, aliran darah di beberapa kapiler otot hanya sedikit atau tidak ada sama sekali. Namun selama kerja fisik yang berat, seluruh kapiler terbuka. Terbukanya kapiler yang tidak aktif ini mengurangi jarak difusi oksigen dan zat makanan lainnya dari kapiler ke serat-serat otot yang berkontraksi dan kadang-kadang menyebabkan perluasan daerah permukaan kapiler, tempat oksigen, dan zat makanan dapat berdifusi dari darah ke jaringan, sebesar dua sampai tiga kali lipat.

### Pengaturan Aliran Darah Otot Rangka

**Pengaturan Lokal-Penurunan Oksigen di Otot Akan Sangat Memperkuat Aliran.** Peningkatan hebat aliran darah di otot yang terjadi selama aktivitas otot rangka terutama disebabkan oleh zat kimia yang bekerja langsung pada arteriol otot untuk menimbulkan dilatasi. Salah satu pengaruh kimia yang paling penting adalah berkurangnya oksigen di jaringan otot. Apabila otot aktif, penggunaan oksigen menjadi cepat, sehingga menurunkan konsentrasi oksigen dalam cairan jaringan. Hal ini selanjutnya menyebabkan vasodilatasi arteriol lokal karena dinding arteriol tidak dapat mempertahankan kontraksinya pada keadaan tidak ada oksigen dan karena kekurangan oksigen menyebabkan pelepasan berbagai zat vasodilator. Adenosin mungkin merupakan zat vasodilator penting, namun penelitian telah menunjukkan bahwa bahkan bila sejumlah besar adenosin diinfus secara langsung ke dalam arteri otot, peningkatan aliran darah tidak mencapai sebesar ketika melakukan kerja fisik berat dan vasodilatasi otot rangka tidak dapat dipertahankan lebih dari sekitar 2 jam.

Untungnya, bahkan sesudah pembuluh darah otot menjadi tidak peka terhadap pengaruh vasodilator dan adenosin, faktor vasodilator lainnya tetap mempertahankan peningkatan aliran darah kapiler selama kerja fisik masih berlangsung. Faktor-faktor ini adalah (1) ion kalium, (2) adenosin trifosfat (ATP), (3) asam laktat, dan (4) karbon dioksida. Kita tetap tidak tahu




**Gambar 21-1** Pengaruh kerja otot terhadap aliran darah betis selama kontraksi ritmis yang kuat. Aliran darah jauh berkurang setama kontraksi daripada di antara dua kontraksi. (Disadur dari Barcroft H, Dornhorst AC: *The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. J Physiol* 109:402, 1949.)

seberapa besar peran masing-masing faktor ini dalam meningkatkan aliran darah otot selama aktivitas otot; persoalan ini telah dibicarakan secara lebih detail di Bab 17.

**Pengaturan Aliran Darah Otot oleh Saraf.** Selain mekanisme vasodilator jaringan setempat, otot rangka dipersarafi oleh saraf-saraf vasokonstriktor simpatis dan (pada beberapa spesies binatang) juga dipersarafi oleh saraf vasodilator simpatis.

**Saraf-Saraf Vasokonstriktor Simpatis.** Serabut saraf vasokonstriktor simpatis menyekresikan norepinefrin pada ujung-ujung sarafnya. Bila saraf ini dirangsang secara maksimal, dapat menurunkan aliran darah yang melalui otot yang sedang istirahat *(resting muscle)* sebanyak setengah hingga sepertiga dari normal. Vasokonstriksi ini merupakan keadaan fisiologis yang penting pada syok sirkulasi dan selama periode stres lainnya sewaktu kita menginginkan tekanan arteri tetap normal bahkan lebih tinggi.

Norepinefrin, selain disekresikan pada ujung saraf simpatis vasokonstriktor, selama melakukan kerja fisik yang berat, medula kedua kelenjar adrenal juga menyekresikan sejumlah besar norepinefrin dan bahkan lebih banyak epinefrin ke dalam darah sirkulasi. Norepinefrin dalam sirkulasi bekerja di pembuluh darah otot sehingga terjadi efek vasokonstriksi seperti halnya bila dilakukan perangsangan langsung pada saraf simpatis. Sebaliknya, epinefrin sering memberi pengaruh vasodilator ringan karena epinefrin lebih banyak merangsang reseptor adrenergik beta pada pembuluh darah, yang merupakan reseptor vasodilator, berbeda dengan norepinefrin yang terutama merangsang reseptor alfa yang bersifat vasokonstriktor. Reseptor-reseptor ini akan dibicarakan di Bab 60.

## Penyesuaian Sirkulasi Totat Tubuh Selama Kerja Fisik

Selama kerja fisik, terjadi tiga efek utama yang penting bagi sistem sirkulasi untuk menyediakan kebutuhan aliran darah otot yang tinggi. Efek-efek ini adalah (1) perangsangan kuat sistem saraf simpatis di seluruh tubuh dengan akibat efek perangsangan pada seluruh sirkulasi, (2) peningkatan tekanan arteri, dan (3) peningkatan curah jantung.

## Pengaruh Perangsangan Simpatis Menyeluruh

Pada awal kerja fisik, sinyal tidak hanya dihantarkan dari otak menuju otot untuk menimbulkan kontraksi otot tetapi juga ke pusat vasomotor untuk memulai perangsangan simpatis di seluruh tubuh. Secara bersamaan, sinyal parasimpatis ke jantung menjadi sangat lemah. Oleh karena itu, timbul tiga efek utama sirkulasi.

Pertama, jantung dirangsang sehingga kecepatan denyut jantung dan kekuatan pemompaannya menjadi sangat meningkat sebagai akibat rangsangan simpatis ke jantung dan terbebasnya jantung dari hambatan parasimpatis normal.

Kedua, sebagian besar arteriol sirkulasi perifer berkontraksi dengan kuat kecuali arteriol-arteriol dalam otot yang aktif, yang berdilatasi akibat pengaruh vasodilator lokal kuat dalam otot seperti yang dijelaskan sebelumnya. Jadi, jantung dirangsang untuk meningkatkan aliran darah yang memang dibutuhkan oleh otot, dan pada saat yang bersamaan aliran darah yang melalui sebagian besar daerah tubuh yang tidak berotot untuk sementara akan berkurang, sehingga "meminjamkan" persediaan darah bagi otot. Aliran darah tambahan menuju ke otot ini besarnya kira-kira 2 L/menit, yang sangat penting bila kita memikirkan bagaimana seseorang dapat lari untuk menyelamatkan hidupnya bahkan peningkatan sedikit saja kecepatan lari orang itu sudah dapat membuat perbedaan antara hidup dan mati. Dua sistem sirkulasi perifer, yakni sistem koroner dan sistem serebral, terhindar dari pengaruh vasokonstriktor ini karena persarafan vasokonstriktor kedua daerah sirkulasi ini sangat sedikit untunglah begitu, karena jantung dan otak penting untuk kerja fisik seperti halnya otot-otot rangka.

Ketiga, dinding otot vena dan daerah kapasitatif lainnya pada sirkulasi berkontraksi secara kuat, yang akan sangat meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata. Seperti yang kita pelajari di Bab 20, ini merupakan salah satu faktor yang paling penting dalam meningkatkan aliran balik darah vena ke jantung dan, karena itu, meningkatkan curah jantung.

## Peningkatan Tekanan Arteri Selama Kerja Fisik Akibat Rangsang Simpatis

Efek penting dari peningkatan aktivitas simpatis saat kerja fisik adalah untuk meningkatkan tekanan arteri. Hal ini diakibatkan oleh berbagai efek perangsangan, antara lain (1) vasokonstriksi arteriol dan arteri kecil pada sebagian besar jaringan tubuh kecuali pada otot-otot yang aktif (2) peningkatan aktivitas pemompaan oleh jantung, dan (3) peningkatan hebat tekanan pengisian sistemik rata-rata yang terutama disebabkan oleh kontraksi vena. Kerja sama berbagai efek akhirnya selalu meningkatkan tekanan arteri selama kerja fisik. Kenaikan ini dapat sekecil 20 mm Hg atau sebesar 80 mm Hg, bergantung pada keadaan sewaktu melakukan kerja fisik. Bila seseorang melakukan kerja fisik dalam keadaan tegang tetapi hanya menggunakan sedikit otot saja, respons simpatis tetap terjadi di seluruh tubuh. Pada beberapa otot yang aktif, terjadi vasodilatasi, tetapi pada semua tempat lain di tubuh efek utamanya adalah vasokonstriksi, yang sering kali meningkatkan tekanan arteri rata-rata sampai setinggi 170 mm Hg. Keadaan serupa dapat terjadi pada sese-

orang yang sedang berdiri di tangga dan memasang paku dengan palu pada langit-langit rumahnya. Ketegangan situasi ini jelas sekali.

Sebaliknya, bila seseorang melakukan kerja fisik dengan seluruh tubuhnya, misalnya berlari atau berenang, kenaikan tekanan arterinya sering kali hanya sebesar 20 sampai 40 mm Hg. Tidak adanya kenaikan tekanan yang hebat itu disebabkan oleh vasodilatasi hebat yang terjadi secara serentak di sejumlah besar otot yang aktif.

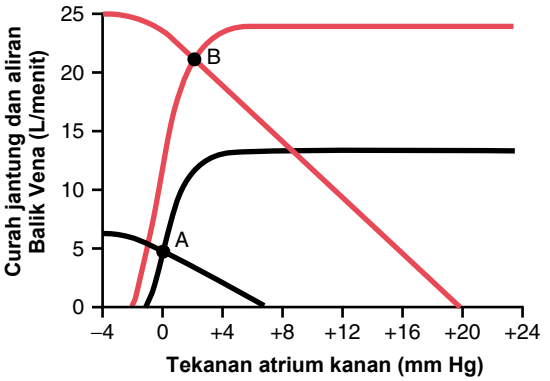
**Mengapa Peningkatan Tekanan Arteri Selama Kerja Fisik Penting?** Bila otot-otot dirangsang secara maksimal di laboratorium percobaan tetapi tanpa membiarkan tekanan arteri meningkat, aliran darah dalam otot jarang meningkat lebih dari sekitar delapan kali lipat. Sementara itu, kita tahu dari penelitian terhadap seorang pelari maraton bahwa aliran darah yang melalui otot dapat meningkat dari 1 L/menit untuk seluruh tubuh selama keadaan istirahat menjadi lebih dari 20 L/menit selama aktivitas maksimal. Oleh karena itu, jelaslah bahwa aliran darah ke otot dapat meningkat jauh lebih besar daripada yang terjadi pada percobaan laboratonium sederhana. Apa bedanya? Perbedaan utama adalah bahwa tekanan arteri meningkat pada kerja fisik normal. Mari kita asumsikan, sebagai contoh, bahwa tekanan arteri meningkat sebesar 30 persen, suatu peningkatan yang umum selama kerja fisik berat. Peningkatan sebesar 30% ini menyebabkan kekuatan bertambah sebanyak 30% untuk mendorong darah melalui pembuluh darah jaringan otot. Tetapi hal ini bukanlah satu-satunya efek yang penting; peningkatan tekanan juga akan sangat meregangkan dinding pembuluh darah dan efek ini, bersama dengan pelepasan vasodilator lokal dan peningkatan tekanan darah, dapat meningkatkan aliran total di dalam otot lebih dari 20 kali nilai normal.

## Arti Penting Peningkatan Curah Jantung Selama Kerja Fisik

Banyak efek fisiologis berbeda terjadi pada saat bersamaan selama kerja fisik untuk meningkatkan curah jantung agar sesuai dengan tingkat kerja fisik. Pada kenyataannya, kemampuan sistem sirkulasi meningkatkan curah jantung untuk mengirimkan oksigen dan zat nutrisi lainnya ke otot selama kerja fisik sama pentingnya dengan kekuatan otot itu sendiri dalam menentukan batas kemampuan otot untuk terus bekerja. Sebagai contoh, seorang pelari maraton yang dapat meningkatkan curah jantungnya paling tinggi, umumnya adalah orang sama yang memiliki pemecah rekor waktu lari.

**Analisis Grafik Perubahan Curah Jantung Selama Kerja Fisik Berat.** Gambar 21-2 memperlihatkan analisis grafik peningkatan curah jantung besar yang terjadi selama kerja fisil< berat. Kurva curah jantung dan aliran balik vena yang bersilangan di titik A merupakan analisis untuk sirkulasi normal; sedangkan kurva yang bersilangan di titik B merupakan analisis kerja fisik berat. Perhatikan bahwa peningkatan curah jantung besar membutuhkan perubahan bermakna pada kurva curah jantung maupun kurva aliran balik vena, sebagai berikut.

Peningkatan nilai kurva curah jantung dapat dimengerti dengan mudah. Ini adalah hasil yang hampir seluruhnya berasal dari rangsangan simpatis pada jantung yang menyebabkan (1)




**Gambar 21-2** Analisis grafik perubahan curah jantung dan tekanan atrium kanan dengan awal kerja fisik berat. *Kurva hitam,* sirkulasi normal. *Kurva abu-abu,* kerja fisik berat.

peningkatan frekuensi jantung, sering kali meningkat sampai 170 hingga 190 kali/menit, dan (2) peningkatan kekuatan kontraksi jantung, sering kali sampai sebesar dua kali normal. Tanpa peningkatan nilai fungsi jantung, maka peningkatan curah jantung akan terbatas di tingkat garis mendatar pada jantung normal, yang berarti peningkatan curah jantung maksimal hanya sekitar 2,5 kali lipat dan bukan 4 kali lipat seperti yang biasanya dapat dicapai oleh pelari yang tidak terlatih atau 7 kali lipat yang dapat dicapai oleh seorang pelari maraton.

Sekarang pelajari kurva aliran balik vena. Jika tidak terjadi perubahan apapun pada kurva aliran balik vena normal, curah jantung hampir tidak dapat berubah sama sekali selama kerja fisik, karena nilai di atas garis mendatar pada kurva normal hanyalah 6 L/menit. Namun, terjadi dua perubahan penting:

1. Tekanan pengisian sistemik rata-rata meningkat secara luar biasa pada permulaan kerja fisik berat. Hasil ini sebagian berasal dari perangsangan simpatis yang menyebabkan kontraksi vena dan bagian kapasitatif sirkulasi lainnya. Selain itu, tegangan otot-otot perut dan otot-otot rangka lainnya dalam tubuh akan menekan banyak pembuluh darah internal, sehingga akan semakin menekan seluruh sistem vaskular kapasitatif, menyebabkan peningkatan yang lebih besar lagi pada tekanan pengisian sistemik rata-rata. Pada kerja fisik yang maksimal, dua efek ini bersama-sama dapat meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata dari nilai normal 7 mm Hg menjadi setinggi 30 mm Hg.
2. Kemiringan kurva aliran balik vena berputar ke atas. Hal ini disebabkan oleh penurunan tahanan yang terjadi pada hampir seluruh pembuluh darah di dalam jaringan otot yang aktif, yang juga menyebabkan tahanan terhadap aliran balik vena menurun.

Oleh karena itu, kombinasi peningkatan tekanan pengisian sistemik rata-rata dan berkurangnya tahanan terhadap aliran balik vena akan meningkatkan seluruh nilai kurva aliran balik vena.

Sebagai respons terhadap perubahan kurva aliran balik vena dan kurva curah jantung, titik keseimbangan baru pada Gambar 21-2 untuk curah jantung dan tekanan atrium kanan sekarang berada di titik B, sedangkan nilai normal berada di

titik A. Perhatikan khususnya bahwa tekanan atrium kanan hampir tidak berubah, hanya meningkat sebesar 1,5 mm Hg. Pada kenyataannya, pada seseorang dengan jantung yang kuat, tekanan atrium kanan sering turun di bawah normal pada kerja fisik yang sangat berat akibat peningkatan rangsangan simpatis yang besar pada jantung selama kerja fisik.

## Sirkulasi Koroner

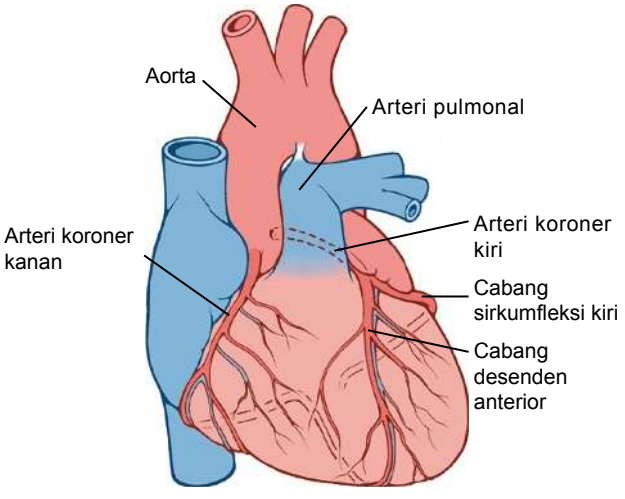
Kira-kira sepertiga dari seluruh kematian pada negara industri di dunia Barat adalah akibat dari penyakit arteri koroner, dan hampir semua orang lanjut usia mempunyai paling sedikit beberapa gangguan sirkulasi arteri koroner. Oleh karena alasan ini, pemahaman fisiologi normal dan patofisiologi sirkulasi koroner merupakan salah satu subjek yang paling penting dalam kedokteran.

### Anatomi Fisiologis Suplai Darah Koroner

Gambar 21-3 memperlihatkan jantung dengan suplai darah koronernya. Perhatikan bahwa arteri koronaria utama terletak pada permukaan jantung dan arteri-arteri yang lebih kecil menembus dari permukaan masuk ke dalam massa otot jantung. Suplai darah ke jantung yang mengandung nutrisi hampir seluruhnya melalui arteri-arteri ini. Hanya 1/10 mm permukaan dalam endokardium dapat memperoleh makanan dalam jumlah cukup secara langsung dari darah di dalam ruang jantung, sehingga sumber nutrisi otot ini bersifat kecil sekali.

Pada 80 sampai 90 persen populasi *arteri koronaria kiri* terutama menyuplai bagian anterior dan lateral kiri ventrikel kiri, sedangkan *arteri koronaria kanan* menyuplai sebagian besar ventrikel kanan serta bagian posterior ventrikel kiri.

Sebagian besar aliran darah vena koronaria dari otot ventrikel kiri kembali ke atrium kanan melalui *sinus koronarius,* yang merupakan 75 persen aliran darah koroner total. Sebagian besar darah dalam vena koronaria otot ventrikel kanan kembali melalui vena cordis anterior kecil yang mengalir langsung ke dalam atrium kanan, tidak melewati sinus koronarius. Sebagian kecil darah vena koroner juga mengalir kembali ke jantung melalui *vena thebesian* yang sangat kecil, yang mengosongkan darahnya langsung ke semua ruang jantung.




**Gambar 21-3** Arteri-arteri koroner.

### Aliran Darah Koroner Normal-Sekitar 5% Curah Jantung

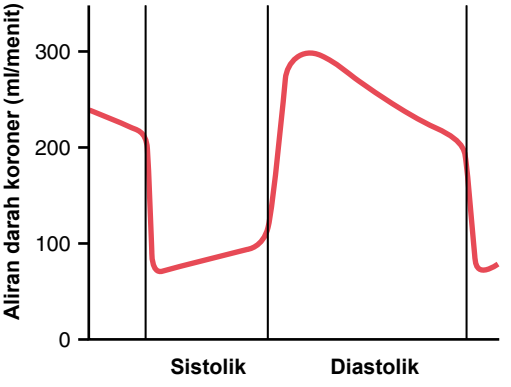
Aliran darah koroner rata-rata pada manusia sewaktu istirahat adalah 70 ml/menit/100 g berat jantung, atau sekitar 225 ml/menit, yaitu kira-kira 4 sampai 5 persen curah jantung total.

Selama kerja fisik yang berat, jantung seorang dewasa muda akan meningkatkan curah jantungnya empat sampai tujuh kali lipat, dan memompa darah ini melawan tekanan arteri yang lebih tinggi daripada normal. Akibatnya, hasil kerja jantung pada keadaan ekstrem dapat meningkat enam sampai sembilan kali lipat. Pada saat bersamaan, aliran darah koroner meningkat tiga sampai empat kali lipat guna menyediakan makanan tambahan yang diperlukan oleh jantung. Kenaikan ini tidak sebesar kenaikan beban kerja, yang berarti bahwa rasio pemakaian energi oleh jantung terhadap aliran darah koroner meningkat. Dengan demikian, "efisiensi" pemakaian energi oleh jantung meningkat guna menutup kekurangan suplai darah koroner relatif.

**Perubahan Fasik aliran Darah Koroner Selama Sistol dan Diastol-Pengaruh Kompresi Otot Jantung.** Gambar 21-4 memperlihatkan perubahan aliran darah melalui kapiler nutrisif sistem koroner ventrikel kiri dalam ml/menit pada jantung manusia selama sistol dan diastol, seperti yang diekstrapolasi dari penelitian pada hewan coba. Perhatikan pada diagram ini bahwa aliran darah dalam kapiler koroner di otot ventrikel kiri menurun hingga ke nilai yang rendah selama sistol, yang berlawanan dengan aliran di rangkaian pembuluh darah lain dalam tubuh. Hal tersebut disebabkan oleh kompresi kuat otot ventrikel kiri di sekeliling pembuluh darah intramuskular selama kontraksi sistol.

Selama diastol, otot jantung berelaksasi dan tidak lagi menghambat aliran darah yang melalui kapiler otot ventrikel kiri, sehingga darah mengalir dengan cepat selama diastol.

Aliran darah yang melalui kapiler koroner ventrikel kanan juga mengalami perubahan fasik selama siklus jantung, tetapi karena kekuatan kontraksi otot ventrikel kanan jauh lebih kecil dibandingkan otot ventrikel kiri, maka perubahan fasik yang terbalil< ini hanya berlangsung parsial, berbeda dengan yang terjadi di otot ventrikel kiri.




**Gambar 21-4** Aliran darah fasik melewati kapiler koroner pada ventrikel kiri manusia selama sistol dan diastol jantung (diekstrapolasi dari pengukuran aliran pada anjing).

**Aliran Darah Koroner Epikardial dan Subendokardial-Pengaruh Tekanan Intramiokardial** Gambar 21-5 memperlihatkan susunan khusus pembuluh darah koroner pada berbagai kedalaman otot jantung, tampak *arteri koronaria epikardial* pada permukaan luar otot jantung yang menyediakan darah untuk sebagian besar otot jantung. Arteri *intramuskular* yang lebih kecil (berasal dari arteri epikardial) menembus otot jantung, menyediakan kebutuhan makanan. Pembuluh darah yang letaknya tepat di bawah endokardium adalah pleksus *arteri-arteri subendokardial.* Selama sistol, darah yang mengalir melalui pleksus subendokardial dari ventrikel kiri cenderung berkurang, karena penekanan pada pembuluh darah koroner intramuskular akibat kontraksi otot ventrikel. Tetapi pembuluh darah-pembuluh darah pada pleksus subendokardial biasanya akan mengkompensasi keadaan ini. Pada bagian selanjutnya dari bab ini kita akan jelaskan bagaimana perbedaan yang khas antara aliran darah di arteri epikardial dan arteri subendokardial ini berperan penting pada jenis iskemia koroner tertentu.

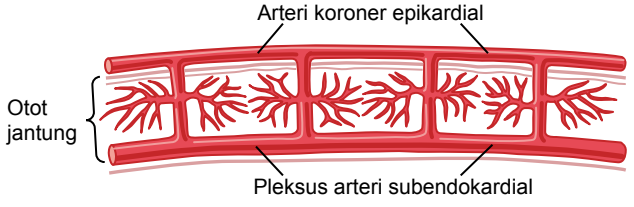
## Pengaturan Aliran Darah Koroner

### Metabolisme Otot Lokal sebagai Pengatur Utama Aliran Koroner

Aliran darah yang melalui sistem koroner diatur hampir seluruhnya oleh vasodilatasi arteriol setempat sebagai respons terhadap kebutuhan nutrisi otot jantung. Apabila kekuatan kontraksi jantung meningkat, kecepatan aliran darah koroner juga akan meningkat. Sebaliknya, penurunan aktivitas jantung disertai dengan penurunan aliran koroner. Pengaturan lokal aliran darah koroner ini hampir identik dengan yang terjadi di banyak jaringan tubuh lainnya, terutama otot rangka.

**Kebutuhan Oksigen sebagai Faktor Utama dalam Pengaturan Lokal Aliran Darah Koroner.** Aliran darah di arteri koroner biasanya diatur hampir sebanding dengan kebutuhan oksigen otot jantung. Normalnya, sekitar 70 persen oksigen di dalam darah arteri koroner dipindahkan selagi darah mengalir melalui otot jantung. Oleh karena tidak banyak oksigen yang tersisa, maka tidak banyak lagi oksigen yang dapat ditambahkan ke otot jantung kecuali bila aliran darah koroner meningkat. Untungnya, aliran darah koroner meningkat hampir berbanding lurus dengan setiap tambahan konsumsi oksigen bagi proses metabolik di jantung.

Namun, cara yang pasti bagaimana peningkatan konsumsi oksigen dapat menyebabkan dilatasi koroner masih belum dapat ditentukan. Banyak peneliti memperkirakan bahwa penurunan konsentrasi oksigen di jantung menyebabkan dilepaskannya zat-zat vasodilator dari sel-sel otot, dan hal ini akan menimbulkan dilatasi arteriol. Zat dengan potensi vasodilator yang besar adalah




**Gambar 21-5** Diagram pembuluh darah koroner epikardial, intramuskular, dan subendokardial.

adenosin. Dengan adanya konsentrasi oksigen yang sangat rendah di dalam sel-sel otot, maka sebagian besar ATP sel dipecah menjadi adenosin monofosfat; kemudian sebagian kecil mengalami penguraian lebih lanjut guna membebaskan adenosin ke dalam cairan jaringan otot jantung. Sesudah adenosin menimbulkan vasodilatasi, sebagian besar diabsorbsi ke dalam sel-sel jantung untuk digunakan kembali.

Adenosin bukanlah satu-satunya produk vasodilator yang telah dikenali. Produk vasodilator lainnya adalah senyawa adenosin fosfat, ion kalium, ion hidrogen, karbon dioksida, prostaglandin dan nitrit oksida. Namun mekanisme vasodilatasi koroner selama peningkatan aktivitas jantung tidak sepenuhnya dapat dijelaskan melalui adenosin. Zat farmakologis yang memblokir atau memblokir sebagian efek vasodilatasi adenosin tidak dapat mencegah vasodilatasi koroner yang disebabkan oleh peningkatan aktivitas otot jantung. Penelitian pada otot rangka telah menunjukkan bahwa infus adenosin terus-menerus hanya mempertahankan dilatasi vaskular selama 1 sampai 3 jam, dan ternyata aktivitas otot akan tetap mendilatasi pembuluh darah lokal meskipun adenosin tidak lagi dapat mendilatasi pembuluh darah tersebut. Oleh karena itu, mekanisme vasodilator lainnya, seperti yang tertulis di atas, harus diingat.

## Pengaturan Aliran Darah Koroner oleh Saraf

Perangsangan saraf otonom ke jantung dapat mempengaruhi aliran darah koroner baik secara langsung maupun tidak langsung. Pengaruh langsung merupakan hasil kerja langsung zat-zat neurotransmiter asetilkolin dari nervus vagus serta norepinefrin dan epinefrin dari saraf simpatis pada pembuluh darah koroner itu sendiri. Pengaruh tidak langsung terjadi akibat perubahan sekunder pada aliran darah koroner yang disebabkan oleh peningkatan atau penurunan aktivitas jantung.

Pengaruh tidak langsung, yang kebanyakan berlawanan dengan pengaruh langsung, berperan jauh lebih penting dalam pengaturan aliran darah koroner normal. Jadi, rangsangan simpatis, yang melepaskan norepinefrin dan epinefrin, meningkatkan frekuensi dankontraktilitas jantung serta meningkatkan kecepatan metabolisme jantung. Selanjutnya, peningkatan metabolisme jantung akan mengaktifkan mekanisme pengaturan aliran darah lokal guna mendilatasikan pembuluh darah koroner, dan aliran darah meningkat hampir sebanding dengan kebutuhan metabolik otot jantung. Sebaliknya, perangsangan vagus, yang melepaskan asetilkolin, akan memperlambat jantung dan memberi sedikit efek penekanan pada kontraktilitas jantung. Kedua efek ini akan menurunkan konsumsi oksigen jantung dan, karena itu, secara tidak langsung menyebabkan konstriksi arteri koroner.

**Pengaruh Langsung Perangsangan Saraf pada Pembutuh Darah Koroner.** Distribusi serabut saraf parasimpatis (vagus) di sistem koroner ventrikel tidak terlalu banyak. Namun, asetilkolin yang dilepaskan akibat perangsangan parasimpatis memiliki efek langsung untuk mendilatasikan arteri koroner.

Terdapat persarafan simpatis yang jauh lebih luas di pembuluh darah koroner. Pada Bab 60, kita lihat bahwa zat transmiter simpatis norepinefrin dan epinefrin dapat memberi efek dilator atau konstriktor pada pembuluh darah, bergantung pada ada atau tidaknya reseptor konstriktor atau dilator di dinding pembuluh darah. Reseptor konstriktor disebut *reseptor alfa* dan reseptor dilator disebut reseptor beta. Reseptor alfa dan beta ada di pembuluh darah koroner. Pada umumnya, pembuluh darah koroner epikardial mempunyai *reseptor alfa* yang lebih banyak, sedangkan arteri intramuskular memiliki lebih banyak reseptor beta. Oleh karena itu, perangsangan simpatis, setidaknya secara teoretis, dapat menyebabkan sedikit konstriksi atau dilatasi koroner yang menyeluruh, tetapi biasanya lebih banyak konstriksi. Pada beberapa orang, efek vasokonstriktor alfa tampak sangat tidak seimbang, dan orang-orang ini dapat mengalami iskemia miokardium vasospastik selama periode perangsangan simpatis yang berlebihan, sering kali menyebabkan nyeri angina.

Faktor metabolik, terutama konsumsi oksigen miokardium, merupakan pengendali utama aliran darah miokardium. Bilamana efek langsung perangsangan saraf mengubah aliran darah koroner ke arah yang salah, pengaturan metabolik terhadap aliran koroner biasanya akan menghilangkan pengaruh saraf yang bekerja langsung dalam waktu beberapa detik.

## Gambaran Khusus Metabolisme Otot Jantung

Prinsip dasar metabolisme seluler, yang dibicarakan di Bab 67 sampai 72, dapat diterapkan pada otot jantung sama seperti pada jaringan lainnya, tetapi terdapat beberapa perbedaan kuantitatif. Yang paling penting, dalam keadaan istirahat, otot jantung biasanya menggunakan asam lemak untuk menyuplai sebagian besar energinya dan bukan karbohidrat (sekitar 70 persen energi berasal dari asam lemak). Namun, seperti juga pada jaringan lainnya, pada keadaan anaerobik atau iskemik, metabolisme jantung harus memakai mekanisme glikolisis anaerobik untuk energinya. Namun, glikolisis memakai glukosa darah dalam jumlah yang banyak sekali dan pada waktu yang bersamaan membentuk sejumlah besar asam laktat di jaringan jantung, yang mungkin merupakan salah satu penyebab nyeri jantung pada keadaan iskemik jantung, seperti yang dibicarakan dalam bab ini kemudian.

Seperti yang terjadi pada jaringan lainnya, lebih dari 95 persen energi metabolik yang dilepaskan dari makanan dipakai untuk membentuk ATP di dalam mitokondria. ATP ini kemudian bekerja sebagai pembawa energi untuk kontraksi otot jantung dan fungsi seluler lainnya. Pada iskemia koroner yang berat, ATP mula-mula terurai menjadi adenosin difosfat, kemudian menjadi adenosin monofosfat dan adenosin. Oleh karena membran sel otot jantung bersifat sedikit permeabel bagi adenosin, maka banyak adenosin dapat berdifusi dari sel otot masuk ke dalam sirkulasi darah.

Adenosin yang terlepas ini dianggap sebagai salah satu zat yang menyebabkan dilatasi arteriol koroner selama hipoksia koroner, seperti yang diterangkan sebelumnya. Namun, hilangnya adenosin ini juga membawa akibat yang serius pada sel. Dalam waktu paling sedikit 30 menit setelah iskemia koroner yang berat, seperti yang terjadi setelah infark miokar-dium, kira-kira setengah dari basa adenin dapat hilang dari sel-sel otot jantung yang terkena. Selanjutnya, kehilangan ini dapat diganti oleh sintesis adenosin baru dengan kecepatan hanya 2 persen per jam. Oleh karena itu, bila serangan iskemia yang serius telah berlangsung selama 30 menit atau lebih, maka usaha untuk menghilangkan iskemia koroner mungkin sudah terlambat untuk mencegah cedera dan kematian sel-sel jantung. Hal ini hampir pasti menjadi salah satu penyebab utama kematian sel-sel jantung selama iskemia miokardium.

## Penyakit Jantung Iskemik

Penyebab kematian yang paling umum di dunia Barat adalah penyakit jantung iskemik, yang merupakan akibat dari insufisiensi aliran darah koroner. Kira-kira 35 persen dari semua penduduk Amerika Serikat meninggal karena penyakit ini. Beberapa kematian terjadi secara mendadak akibat penyumbatan koroner akut atau karena fibrilasi jantung, sedangkan yang lainnya terjadi secara lambat setelah peniode berminggu-minggu sampai bertahun-tahun akibat kelemahan proses pemompaan jantung yang progresif. Dalam bab ini, kita bicarakan masalah iskemia koroner akut yang disebabkan oleh penyumbatan koroner akut dan infark miokardium. Pada Bab 22, kita bicarakan mengenai gagal jantung kongestif, dengan penyebab tersering yaitu iskemia koroner progresif dan kelemahan otot jantung.

**Aterosklerosis sebagai Penyebab Penyakit Jantung Iskemik.** Penyebab tersering berkurangnya aliran darah koroner adalah aterosklerosis. Proses aterosklerotik dibicarakan dalam hubungannya dengan metabolime lipid di Bab 68. Secara singkat, prosesnya adalah sebagai berikut.

Pada orang-orang tertentu yang memiliki predisposisi genetik terhadap aterosklerosis, mempunyai berat badan berlebih atau obesitas dan memiliki pola hidup yang lebih banyak duduk atau mempunyai tekanan darah tinggi dan kerusakan sel endotelial pembuluh darah koroner, sejumlah besar kolesterol lambat laun akan tertimbun di bawah endotel di banyak tempat pada arteri seluruh tubuh. Secara bertahap, daerah timbunan ini diinvasi oleh jaringan fibrosa dan sering kali mengalami kalsifikasi. Hasil akhirnya adalah pembentukan lempengan *(plaque)* aterosklerotik yang menonjol ke dalam lumen pembuluh darah dan menghambat seluruh atau sebagian aliran darah. Tempat pembentukan lempeng aterosklerotik yang lazim adalah beberapa sentimeter pertama dari arteri koronaria utama.

## Sumbatan Koroner Akut

Sumbatan akut pada arteri koronaria paling sering terjadi pada orang yang telah menderita penyakit jantung koroner aterosklerotik, tetapi hampir tidak pernah terjadi pada orang yang mempunyai sirkulasi koroner normal. Sumbatan akut dapat disebabkan oleh salah satu dari berbagai pengaruh, dan dua di antaranya adalah sebagai berikut.

1. Lempeng aterosklerotik dapat menyebabkan bekuan darah lokal yang disebut *trombus,* yang selanjutnya menyumbat arteri. Biasanya trombus timbul bila lempeng arterosklerotik telah menembus endotel, jadi berhubungan langsung dengan darah yang mengalir. Oleh karena lempeng menyebabkan

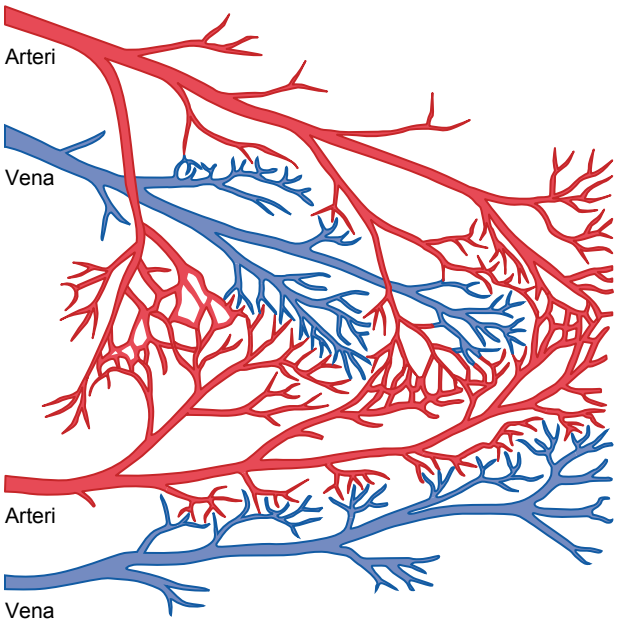
permukaan pembuluh darah menjadi tidak rata, maka trombosit mulai melekat padanya, fibrin mulai tertimbun, dan sel-sel darah merah terperangkap untuk membentuk bekuan darah yang semakin besar sampai menyumbat pembuluh darah tersebut. Atau, kadang-kadang, bekuan itu melepaskan diri dari perlekatannya dengan lempeng aterosklerotik dan mengalir ke cabang yang lebih perifer dari arteri koronaria, menyumbat arteri di tempat tersebut. Trombus yang mengalir di sepanjang arteri dan menyumbat pembuluh darah yang lebih distal disebut *embolus koroner*.

2. Banyak klinikus menduga bahwa spasme lokal otot arteri koronaria juga dapat terjadi. Spasme ini mungkin disebabkan oleh iritasi langsung pada otot polos dinding arteri oleh tepi lempeng aterosklerotik, atau mungkin akibat refleks saraf lokal yang menyebabkan kontraksi dinding pembuluh darah koroner secara berlebihan. Spasme ini kemudian menimbulkan *trombosis sekunder* pada pembuluh darah tersebut.

**Makna Sirkulasi Kolateral di Jantung Bagi Kelangsungan Hidup.** Derajat kerusakan otot jantung yang disebabkan oleh konstriksi aterosklerotik arteri koronaria yang progresif ataupun penyumbatan koroner akut, ditentukan oleh derajat sirkulasi kolateral yang sudah timbul atau yang akan timbul dalam waktu beberapa menit setelah penyumbatan.

Pada jantung normal, hampir tidak ada hubungan yang luas di antara arteri-arteri koronaria besar. Tetapi banyak terdapat anastomosis di antara arteri-arteri yang lebih kecil dengan diameter 20 sampai 250 seperti terlihat pada Gambar 21-6.

Bila terjadi sumbatan mendadak di salah satu arteri koronaria besar, maka anastomosis kecil akan mulai berdilatasi dalam waktu beberapa detik. Tetapi darah yang mengalir melalui kolateral kecil ini biasanya kurang dari separuh kebutuhan sebagian besar otot jantung yang sekarang disuplainya agar dapat tetap hidup; diameter pembuluh darah kolateral tidak melebar lebih lanjut untuk 8 sampai 24 jam berikutnya. Tetapi kemudian kolateral mulai meningkat, dua kali lipat pada hari kedua atau ketiga dan sering kali mencapai aliran koroner yang normal atau hampir normal dalam waktu 1 bulan. Akibat pembentukan saluran-saluran kolateral ini, banyak pasien yang dapat pulih hampir secara total dari berbagai macam derajat penyumbatan koroner bila daerah otot yang terkena tidak terlalu luas.




**Gambar 21-6** Anastomosis kecil pada sistem arteri koroner yang normal.

Bila aterosklerosis menimbulkan konstriksi arteri koronaria secara lambat selama waktu bertahun-tahun dan tidak secara mendadak, maka pembuluh darah kolateral dapat tumbuh pada waktu yang bersamaan dengan terbentuknya aterosklerosis. Oleh karena itu, orang tersebut mungkin tidak pernah mengalami episode disfungsi jantung yang akut. Tetapi, pada akhirnya, proses sklerotik itu tetap terjadi juga walaupun pembuluh darah kolateral dapat memenuhi kebutuhan aliran darah, dan kadang-kadang pembuluh darah kolateral itu sendiri dapat mengalami aterosklerosis. Bila hal ini terjadi, otot jantung akan sangat dibatasi dalam melaksanakan tugasnya, sering kali begitu terbatas sehingga jantung tidak dapat memompa sejumlah aliran darah yang biasanya dibutuhkan. Hal ini merupakan salah satu penyebab gagal jantung yang paling umum terjadi pada banyak orang lanjut usia.

## Infark Miokardium

Segera setelah terjadi sumbatan koroner akut, aliran darah di pembuluh darah koroner di belakang sumbatan menjadi terhenti, kecuali sejumlah kecil aliran kolateral dari pembuluh darah di sekitarnya. Daerah otot yang sama sekali tidak mendapat aliran atau alirannya sangat sedikit sehingga tidak dapat mempertahankan fungsi otot jantung, dikatakan mengalami *infark*. Seluruh proses ini disebut *infark miokardium*.

Segera setelah infark, sejumlah kecil darah kolateral mulai merembes ke dalam daerah infark, dan hal ini, bersama dengan dilatasi progresif pembuluh darah lokal, menyebabkan daerah tersebut dipenuhi oleh darah yang tergenang. Secara bersamaan, serabut otot memakai sisa akhir oksigen dalam darah, sehingga hemoglobin menjadi tereduksi secara total. Oleh karena itu, daerah yang mengalami infark berwarna cokelat kebiruan, dan pembuluh darah di daerah tersebut tampak mengembang walaupun aliran darahnya kurang. Pada tahap selanjutnya, dinding pembuluh darah menjadi sangat permeabel dan membocorkan cairan; jaringan otot lokal menjadi edem, dan sel otot jantung mulai membengkak akibat berkurangnya metabolisme seluler. Dalam waktu beberapa jam hampir tanpa suplai darah, sel-sel otot jantung akan mati.

Otot jantung memerlukan kira-kira 1,3 ml oksigen per 100 gram jaringan otot per menit hanya agar tetap hidup. Nilai ini sebanding dengan kira-kira 8 ml oksigen per 100 gram yang dikirimkan ke ventrikel kiri dalam keadaan istirahat normal setiap menitnya. Oleh karena itu, bila tetap terdapat 15 sampai 30 persen aliran darah koroner normal dalam keadaan istirahat, maka otot tidak akan mati. Namun, di bagian sentral daerah infark yang besar, yang hampir tidak terdapat aliran darah kolateral, otot akan mati.

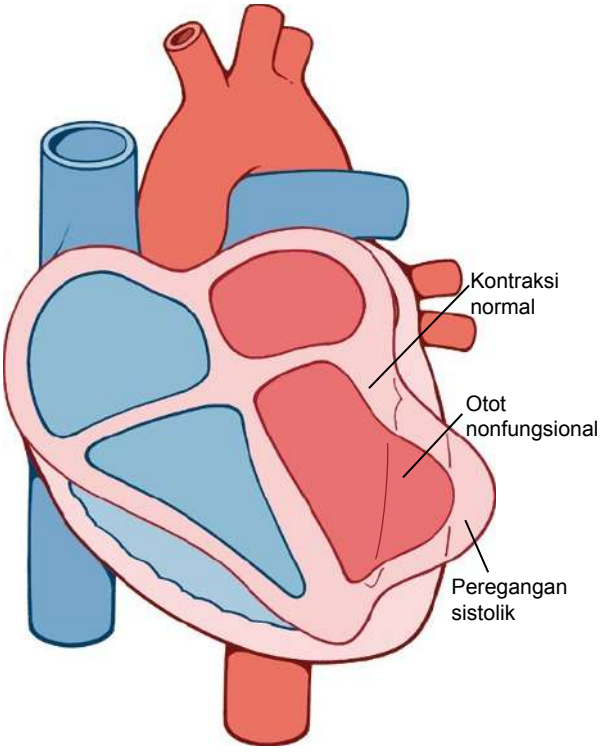
**Infark Subendokardium.** Otot subendokardium sering mengalami infark bahkan tanpa bukti-bukti terjadinya infark

di bagian permukaan luar jantung. Alasan untuk hal ini karena otot subendokardium normalnya lebih sulit untuk memperoleh aliran darah yang adekuat karena pembuluh darah di subendokardium begitu kuat terkompresi oleh kontraksi sistolik jantung, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Oleh karena itu, setiap kondisi yang mengganggu aliran darah ke daerah jantung manapun biasanya menyebabkan kerusakan pertama kali di daerah subendokardium, dan kemudian kerusakan tersebut menyebar keluar ke arah epikardium.

## Penyebab Kematian setelah Penyumbatan Koroner Akut

Penyebab kematian yang paling umum setelah terjadi infark miokard akut adalah (1) penurunan curah jantung; (2) pembendungan darah di pembuluh darah paru disertai kematian akibat edema paru; (3) fibrilasi jantung;. dan, kadang-kadang, (4) ruptur jantung.

**Penurunan Curah Jantung Peregangan Sistolik dan Syok Kardiogenik.** Bila sebagian serabut otot jantung sama sekali tidak berfungsi dan yang lainnya terlalu lemah untuk berkontraksi dengan kuat, maka seluruh kemampuan pemompaan ventrikel yang terpengaruh akan berkurang secara sebanding. Memang, kekuatan pemompaan keseluruhan pada jantung yang infark sering menurun lebih besar dari yang kita duga akibat adanya fenomena yang disebut *regang sistolik (systolic stretch),* yang diperlihatkan pada Gambar 21-7. Bila bagian normal otot ventrikel berkontraksi, maka bagian otot yang iskemik, apakah otot ini mati atau tidak berfungsi, tidak akan berkontraksi melainkan terdorong keluar oleh tekanan yang timbul dari dalam ventrikel. Oleh karena itu, banyak kekuatan pemompaan ventrikel yang hilang akibat penonjolan area otot jantung yang tidak berfungsi.




**Gambar 21-7** Regangan sistolik di daerah otot jantung yang iskemik .

Bila jantung tidak dapat berkontraksi dengan kekuatan yang cukup untuk memompa cukup darah ke dalam percabangan arteri perifer, terjadi gagal jantung dan kematian jaringan perifer sebagai akibat dari iskemia perifer. Keadaan ini disebut syok koroner, *syok kardiogenik, syok jantung, atau gagal curah jantung rendah.* Hal ini akan dibicarakan lebih lengkap di bab berikutnya. Syok jantung hampir selalu terjadi bila lebih dari 40 persen ventrikel kiri mengalami infark. Kematian terjadi pada lebih dari 70 persen pasien yang mengalami syok jantung.

**Pembendungan Darah di Sistem Vena Tubuh.** Bila jantung tidak memompa darah ke arah depan, maka darah akan terbendung di atrium dan di dalam pembuluh darah paru atau sirkulasi sistemik. Hal ini akan menimbulkan peningkatan tekanan kapiler, khususnya di paru-paru.

Pembendungan darah dalam vena ini sering menyebabkan sedikit masalah selama beberapa jam pertama setelah terjadi infark miokard. Namun, gejala-gejala baru timbul beberapa hari kemudian karena alasan berikut. Penurunan curah jantung secara akut menyebabkan berkurangnya aliran darah ke ginjal. Dan karena alasan yang dibicarakan di Bab 22, ginjal kemudian gagal mengekskresikan cukup urin. Hal ini secara progresif menambah volume darah total dan, oleh karena itu, menimbulkan gejala-gejala kongestif. Akibatnya, banyak pasien yang tampak membaik beberapa hari pertama setelah terjadi gagal jantung tiba-tiba mengalami edema paru akut dan sering kali meninggal dalam waktu beberapa jam setelah timbul gejala edema awal.

**Fibrilasi Ventrikel Setelah Infark Miokard.** Banyak kematian pasien dengan sumbatan koroner disebabkan oleh fibrilasi ventrikel mendadak. Fibrilasi sangat mungkin terjadi setelah infark yang luas, namun fibrilasi kadang-kadang dapat juga terjadi setelah penyumbatan yang kecil. Memang, beberapa pasien dengan insufisiensi koroner kronik meninggal tiba-tiba karena fibrilasi tanpa adanya infark akut.

Terdapat dua periode yang sangat berbahaya setelah infark koroner, yaitu saat fibrilasi sering sekali terjadi. Pertama adalah selama 10 menit pertama setelah timbul infark. Kemudian terdapat periode pendek yang relatif aman, diikuti oleh periode iritabilitas jantung kedua yang dimulai 1 jam kemudian atau lebih dan berlangsung selama beberapa jam berikutnya. Fibrilasi dapat juga terjadi beberapa hari setelah infark tetapi hal ini jarang ditemui.

Sedikitnya terdapat empat faktor yang menimbulkan kecenderungan jantung untuk berfibrilasi.

1. Hilangnya suplai darah bagi otot jantung yang berlangsung akut menyebabkan penurunan kalium dengan cepat dari otot-otot yang iskemik. Keadaan ini juga meningkatkan konsentrasi kalium dalam cairan ekstrasel di sekitar serat otot jantung. Percobaan dengan penyuntikan kalium ke dalam sistem koroner memperlihatkan bahwa kenaikan konsentrasi kalium ekstrasel akan meningkatkan iritabilitas otot jantung dan, oleh karena itu, menimbulkan kecenderungan fibrilasi.
2. Iskemia otot menyebabkan suatu "arus cedera" *(injury current),* yang telah dijelaskan di Bab 12 sehubungan dengan elektrokardiogram pada pasien infark miokardium akut. Otot

yang iskemik sering kali tidak dapat merepolarisasikan membrannya dengan sempurna setelah jantung berdenyut, sehingga permukaan luar otot ini tetap negatif dibandingkan dengan potensial membran otot jantung normal di mana pun dalam jantung. Oleh karena itu, aliran listrik mengalir dari daerah iskemik jantung ini ke daerah normal dan dapat menimbulkan impuls abnormal yang dapat menyebabkan fibrilasi.

3. Refleks simpatis yang sangat kuat sering kali timbul setelah infark masif, terutama karena jantung tidak memompa volume darah yang cukup ke dalam sistem arteri, yang selanjutnya menurunkan tekanan darah. Rangsangan simpatis juga meningkatkan iritabilitas otot jantung dan dengan demikian mempermudah timbulnya fibrilasi.
4. Kelemahan otot jantung akibat infark miokardium sering menyebabkan ventrikel berdilatasi secara berlebihan. Hal ini akan meningkatkan panjang lintasan konduksi impuls di jantung dan sering menyebabkan lintasan konduksi yang abnormal di sekitar daerah infark pada otot jantung. Kedua efek ini mempermudah timbulnya gerakan sirkular karena, seperti yang dibicarakan di Bab 13, pemanjangan yang berlebihan pada jaras konduksi di ventrikel akan memungkinkan impuls untuk kembali memasuki otot yang telah pulih dari keadaan refrakter, dengan demikian memulai suatu siklus eksitasi "gerakan sirkular" berikutnya dan menyebabkan proses ini berlangsung terus-menerus.

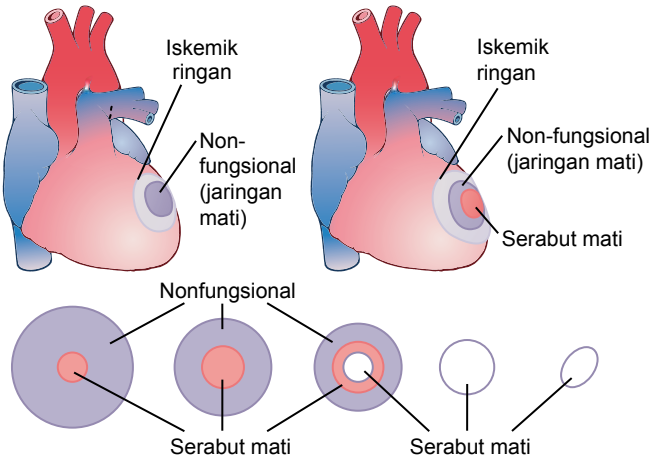
**Ruptur Daerah Infark.** Selama hari-hari pertama setelah infark akut, bahaya terjadinya ruptur pada bagian jantung yang iskemik masih kecil, namun beberapa hari kemudian, serat otot yang mati mulai berdegenerasi dan dinding jantung menjadi sangat tipis oleh regangan. Bila hal ini terjadi, otot yang mati akan sangat menonjol keluar setiap kali kontraksi jantung dan regangan sistolik menjadi semakin membesar sampai akhirnya timbul ruptur jantung. Pada kenyataannya, salah satu cara yang dipakai untuk menilai perkembangan infark miokard yang berat adalah dengan merekam menggunakan alat pencitraan jantung (yaitu sinar-x) untuk mengetahui apakah derajat regangan sistolik semakin memburuk atau tidak.

Bila terjadi ruptur ventrikel, hilangnya darah ke dalam ruang perikardial menyebabkan timbulnya *tamponade jantung* dengan cepat yaitu, kompresi jantung dari luar oleh darah yang mengumpul di rongga perikardial. Akibat kompresi jantung ini, darah tidak dapat mengalir ke dalam atrium kanan, dan pasien meninggal akibat penununan curah jantung yang mendadak.

## Stadium Pemulihan Infark Miokardium Akut

Bagian kiri atas Gambar 21-8 memperlihatkan efek sumbatan koroner akut pada pasien dengan daerah iskemia otot yang kecil; dan Gambar di sebelah kanan memperlihatkan jantung dengan daerah iskemia yang luas. Bila daerah iskemik ini kecil, dapat terjadi sedikit kematian sel otot atau tidak ada sama sekali, tetapi sebagian otot sering kali tidak berfungsi untuk sementara akibat kurangnya nutrisi untuk membantu kontraksi otot.

Bila daerah iskemia ini luas, beberapa serat otot di pusat daerah itu mati dengan cepat, dalam waktu 1 sampai 3 jam pada daerah yang mengalami penghentian total suplai darah koroner. Tepat di




**Gambar 21-8** Atas, Daerah iskemia koroner yang kecil dan yang luas. Bawah, Stadium pemulihan infark miokard.

sekitar daerah yang mati terdapat daerah yang tidak berfungsi, yang mengalami kegagalan kontraksi dan biasanya juga kegagalan konduksi impuls. Kemudian, di daerah yang meluas secara melingkar di sekitar daerah yang tidak berfungsi tersebut terdapat daerah yang masih tetap berkontraksi namun sangat lemah akibat adanya iskemia ringan.

**Penggantian Otot Mati dengan Jaringan Parut.** Di bagian bawah Gambar 21-8, terlihat berbagai tingkat pemulihan setelah infark miokardium yang luas. Segera setelah terjadi sumbatan, serat-serat otot di pusat daerah iskemik menjadi mati. Kemudian, selama hari-hari berikutnya, daerah dengan serat-serat mati tersebut meluas karena banyak serabut marginal akhirnya mati akibat iskemia yang berlangsung lama. Pada waktu yang bersamaan, karena pelebaran saluran arteri kolateral yang menyuplai batas luar daerah infark, banyak otot yang tidak berfungsi menjadi pulih kembali. Sesudah beberapa hari sampai 3 minggu, sebagian besar otot yang tidak berfungsi menjadi berfungsi kembali atau mati. Sementara itu, jaringan fibrosa mulai tumbuh di antara serabut-serabut yang mati karena iskemia merangsang pertumbuhan fibroblas dan merangsang pertumbuhan jaringan fibrosa dalam jumlah yang lebih banyak daripada normal. Oleh karena itu, jaringan otot mati lambat laun digantikan oleh jaringan fibrosa. Kemudian, karena ini adalah sifat umum jaringan fibrosa untuk mengalami kontraksi dan peleburan yang progresif, jaringan parut fibrosa akan mengecil setelah beberapa bulan sampai setahun.

Akhirnya, daerah normal jantung lambat laun mengalami hipertrofi untuk mengkompensasi sedikitnya sebagian dari otot jantung yang mati. Dengan cara ini, jantung dapat pulih kembali sebagian atau hampir sempurna dalam waktu beberapa tahun.

**Pentingnya Istirahat pada Pengobatan Infark Miokard.** Tingkat kematian seluler jantung ditentukan oleh derajat iskemia dan beban kerja otot jantung. Bila beban kerja otot jantung sangat meningkat, seperti selama kerja fisik, pada ketegangan emosi yang hebat, atau akibat kelelahan, maka jantung membutuhkan tambahan oksigen dan zat makanan lainnya untuk melangsungkan hidupnya. Lagi pula, pembuluh

darah anastomosis yang menyuplai darah ke daerah iskemik jantung juga harus tetap menyediakan darah bagi daerah jantung yang biasa dialiri oleh pembuluh darah tersebut. Bila jantung menjadi luar biasa aktif, pembuluh darah pada otot normal akan sangat berdilatasi. Hal ini memungkinkan sebagian besar darah yang mengalir ke dalam pembuluh darah koroner untuk mengalir melalui jaringan otot normal, jadi hanya menyisakan sedikit darah untuk dialirkan melalui saluran anastomosis kecil ke dalam daerah iskemik, sehingga keadaan iskemik semakin memburuk. Keadaan ini disebut sindrom "coronary steal": Akibatnya, salah satu faktor paling penting dalam pengobatan pasien infark miokardium adalah ketaatan pasien tersebut dalam melakukan istirahat total selama proses pemulihan.

## Fungsi Jantung Setelah Pulih dari Infark Miokard

Kadang-kadang, jantung yang telah pulih dari infark miokardium yang luas kembali berfungsi secara hampir penuh, tetapi lebih sering kemampuan memompanya tetap menurun di bawah jantung yang sehat. Hal ini tidak berarti bahwa orang itu menjadi cacat jantung atau bahwa curah jantung dalam keadaan istirahat menurun di bawah normal, karena jantung yang normal mampu memompa 300 sampai 400 persen lebih banyak darah permenit daripada yang dibutuhkan tubuh selama istirahat artinya, seseorang yang normal mempunyai *"cadangan jantung"* sebanyak 300 sampai 400 persen. Bahkan bila cadangan jantung menurun sampai serendah 100 persen, orang tersebut masih dapat melakukan sebagian besar aktivitas normal sehari-hari, tetapi tidak dalam keadaan kerja fisik berat yang akan membebani jantung secara berlebihan.

## Nyeri pada Penyakit Jantung Koroner

Dalam keadaan normal, seseorang tidak dapat "merasakan" jantungnya, tetapi otot jantung yang iskemik sering menimbulkan sensasi nyeri. Penyebab pasti rasa nyeri ini tidak diketahui, tetapi dianggap bahwa iskemia menyebabkan otot membebaskan zat-zat asam, seperti asam laktat, atau produk-produk yang menimbulkan nyeri lainnya, seperti histamin, kinin, atau enzim proteolitik seluler, yang tidak cepat dibawa pergi oleh aliran darah koroner yang bergerak lambat. Konsentrasi yang tinggi dari produk abnormal ini akan merangsang ujung-ujung saraf nyeri di otot jantung yang menghantarkan impuls nyeri melalui serabut saraf aferen sensorik ke dalam sistem saraf pusat.

## Angina Pektoris

Pada sebagian besar orang dengan konstriksi arteri koronaria yang progresif, nyeri jantung yang disebut *angina pektoris* mulai muncul bila beban jantung menjadi terlampau berat sehubungan dengan aliran darah koroner yang tersedia. Nyeri ini biasanya terasa di bawah sternum bagian atas dan sering menyebar ke daerah permukaan tubuh yang jauh, paling sering ke lengan kiri dan bahu kiri tetapi juga sering ke leher dan bahkan ke sisi wajah. Penyebab distribusi nyeri ini adalah karena jantung pada kehidupan embrional bermula di leher, seperti juga lengan. Oleh karena itu, kedua struktur ini (jantung dan daerah permukaan tubuh) menerima serabut saraf nyeri dari segmen medula spinalis yang sama.

Sebagian besar orang dengan angina pektoris kronik merasa nyeri bila melakukan kerja fisik atau bila mengalami perubahan emosi yang akan meningkatkan metabolisme jantung atau mengkonstriksikan pembuluh darah koroner untuk sementara waktu akibat sinyal saraf vasokonstriktor simpatis. Nyeri angina juga diperburuk oleh suhu dingin atau lambung yang penuh, dua keadaan yang meningkatkan beban kerja jantung. Biasanya nyeri berlangsung hanya beberapa menit. Akan tetapi, beberapa pasien mengalami iskemia hebat dan lama yang rasa nyerinya terasa sepanjang waktu. Nyeri sering dijabarkan sebagai rasa panas, menekan, dan meremas; kualitas nyeri ini sedemikian rupa sehingga biasanya pasien menghentikan seluruh aktivitas tubuh yang tidak perlu dan harus beristirahat total.

**Penatalaksanaan dengan Obat.** Beberapa obat vasodilator, bila diberikan selama serangan angina akut, sering kali dapat segera meringankan rasa nyeri. Vasodilator kerja cepat yang sering digunakan adalah *nitrogliserin* dan *obat nitrat lainnya.* Vasodilator lain, seperti penghambat angiotensin converting enzyme, penghambat reseptor angiotensin, penghambat kanal kalsium dan ranolazin, dapat menguntungkan dalam mengobati angina pectoris kronis yang stabil.

Kelompok obat lain yang digunakan untuk pengobatan angina pektoris jangka panjang adalah *penghambat beta* seperti propranolol. Obat ini menghambat reseptor adrenergik beta simpatis, yang mencegah perangsangan simpatis terhadap frekuensi jantung dan metabolisme jantung selama kerja fisik atau episode emosional. Oleh karena itu, terapi dengan beta bloker menurunkan kebutuhan jantung akan oksigen metabolik tambahan selama kondisi yang penuh stres. Untuk alasan yang jelas, hal ini juga dapat mengurangi jumlah serangan angina serta mengurangi tingkat keparahannya.

## Terapi Pembedahan pada Penyakit Arteri Koroner

**Bedah Pintas Aorta-Koroner (Aortic-Coronaty Bypass Surgery).** Pada banyak pasien dengan iskemia koroner, daerah dengan arteri koroner yang terkonstriksi hanya terletak di beberapa titik tertentu yang tersumbat akibat adanya penyakit aterosklerotik, dan pembuluh koroner di tempat lain berukuran normal atau hampir normal. Suatu prosedur pembedahan telah dikembangkan pada tahun 1960-an, yang disebut *pintas aorta-koroner (aortic-coronary bypass),* dengan cara memotong sebagian vena subkutan dari lengan atau tungkai dan kemudian mencangkok vena ini mulai dari akar aorta menuju ke sisi arteri koroner perifer di belakang titik sumbatan aterosklerotik. Biasanya dilakukan satu sampai lima cangkokan semacam ini, yang masing-masing menyuplai darah untuk arteri koroner perifer yang berlokasi di belakang sumbatan.

Pada sebagian besar pasien, nyeri anginanya dapat berkurang. Selain itu, pada pasien yang jantungnya belum terlalu rusak sebelum operasi, prosedur pintas *(bypass)* koroner dapat menyebabkan pasien mempunyai harapan hidup yang normal. Namun jika kerusakan jantung sudah sangat parah, operasi pintas

*(bypass)* ini mungkin tidak banyak artinya.

**Angioplasti Koroner.** Sejak tahun 1980-an, telah digunakan suatu prosedur untuk membuka pembuluh koroner yang tersumbat sebagian sebelum terjadi sumbatan total. Prosedurnya, disebut *angioplasti* arteri koronaria, adalah sebagai berikut. Suatu kateter yang di bagian ujungnya terdapat sebuah balon kecil, kira-kira berdiameter 1 mm, dengan bimbingan radiografik dimasukkan ke dalam sistem koroner dan didorong melalui arteri yang tersumbat sebagian sampai balon kateter terjerat di tempat yang tersumbat sebagian tersebut. Kemudian balon ditiup dengan tekanan tinggi, sehingga akan sangat meregangkan arteri yang tersumbat itu. Setelah prosedur ini dilakukan, aliran darah yang melewati pembuluh sering meningkat tiga sampai empat kali lipat, dan lebih dari 75 persen pasien yang menjalani prosedur ini merasa bebas dari gejala iskemik koroner selama sedikitnya beberapa tahun, meskipun banyak pasien pada akhirnya tetap memerlukan bedah pintas *(bypass)* koroner.

Tabung kecil terbuat dari jalinan baja anti karat yang disebut *"stent"* kadang-kadang ditempatkan di dalam arteri koronaria yang didilatasi melalui angioplasti, untuk mempertahankan arteri tetap terbuka, jadi mencegah stenosis ulang. Dalam beberapa minggu setelah pemasangan *stent* pada arteri koronaria, umumnya tumbuh endotelium menutupi permukaan logam *stent*, memungkinkan darah mengalir dengan mulus melalui *stent*. Namun, penutupan kembali *(restenosis)* arteri koronaria yang tersumbat terjadi pada sekitar 25 sampai 40 persen pasien yang ditangani dengan angioplasti, umumnya terjadi dalam waktu 6 bulan setelah tindakan awal. Hal ini umumnya disebabkan oleh pembentukan jaringan parut berlebihan di bawah endotelium baru yang sehat, yang tumbuh menutupi stent. Stent yang secara lambat melepaskan obat *(drug eluting stents)* dapat membantu mencegah pertumbuhan jaringan parut berlebihan.

Prosedur terbaru untuk membuka arteri koroner masih dalam proses penelitian. Salah satunya menggunakan sinar laser pada ujung kateter arteri koroner yang ditujukan ke lesi koroner. Sinar laser menghilangkan sumbatan tanpa merusak dinding arteri.

## Daftar Pustaka


Cohn PF, Fox KM, Daly C: Silent myocardial ischemia, Circulation 108:1263, 2003.

Dalal H, Evans PH, Campbell JL: Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction, BMJ 328:693, 2004.

Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise, Physiol Rev 88:1009, 2008.

Freedman SB, Isner JM: Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease, Ann Intern Med 136:54, 2002.

Gehlbach BK, Geppert E:The pulmonary manifestations of left heart failure, Chest 125:669, 2004.

GonzMez-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat,JPhysiol 586:45, 2008.

*Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory pathology: Cardiac output and its regulation, Philadelphia, 1973, WB Saunders.*

Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow, AmJ Physiol 282:R1280, 2002.

Joyner M J, Wilkins BW: Exercise hyperaemia: is anything obligatory but the hyperaemia? J Physiol 583:855, 2007.

Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, et Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease, Circulation 107:2507, 2003.

Levine BD: VO2max: what do we know, and what do we still need to know? J Physiol 586:25, 2008.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes, Circulation 117:686, 2008.

Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems, Adv Physiol Educ 27:183, 2003.

Renault MA, Losordo DW: Therapeutic myocardial angiogenesis, Microvasc Res 74:159, 2007.

Saltin B: Exercise hyperaemia: magnitude and aspects on regulation in humans,JPhysiol 583:819, 2007.

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcircula¬tion, Physiol Rev 83:933, 2003.

Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology, Physiol Rev 83:1113, 2003.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Gagal Jantung



Salah satu penyakit paling penting yang harus diobati oleh seorang dokter adalah gagal jantung. Keadaan tersebut dapat terjadi akibat semua kondisi jantung yang menurunkan kemampuan jantung tekanan eksternal di sekitar jantung, defisiensi vitamin B, penyakit otot jantung primer, atau segala kelainan lain yang dapat membuat pemompaan jantung menjadi kurang efektif.

Dalam bab ini, kita terutama membicarakan mengenai gagal jantung yang disebabkan oleh penyakit jantung iskemik, yang diakibatkan oleh sumbatan parsial di pembuluh darah koroner, penyebab tersering terjadinya gagal jantung. Dalam bab 23, kita akan membicarakan mengenai penyakit katup jantung dan penyakit jantung kongenital.

**Definisi Gagal Jantung.** Istilah "gagal jantung" secara sederhana berarti kegagalan jantung untuk memompa darah dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh.

## Dinamika Sirkulasi pada Gagal Jantung

### Efek Akut Gagal Jantung Derajat Sedang

Bila jantung mendadak menjadi rusak berat, seperti pada infark miokard, kemampuan pemompaan jantung akan segera menurun. Sebagai akibatnya, akan timbul dua efek utama: (1) penurunan curah jantung dan (2) pembendungan darah di vena, yang menimbulkan kenaikan tekanan vena.

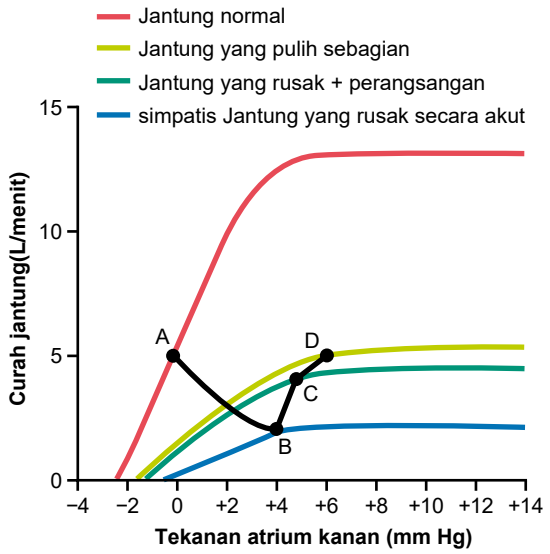
Perubahan progresif keefektifan pemompaan jantung di berbagai waktu, setelah terjadi infark miokard digambarkan dengan grafik pada Gambar 22-1. Kurva yang terletak paling atas pada gambar ini, memperlihatkan kurva curah jantung yang normal. Titik A pada kurva ini menandakan titik kerja normal, memperlihatkan curah jantung normal dalam keadaan istirahat adalah 5 L/menit dan tekanan atrium kanan sebesar 0 mm Hg.

Segera setelah jantung mengalami kerusakan, kurva curah jantung menjadi sangat menurun, turun sampai kurva paling bawah pada grafik paling dasar. Dalam waktu beberapa detik, terbentuk keadaan sirkulasi yang baru di titik B, yang menunjukkan bahwa curah jantung telah menurun sampai 2 L/menit, kira-kira dua perlima dari normal, sedangkan tekanan atrium kanan meningkat sampai +4 mm Hg karena pengembalian darah dari tubuh melalui vena menuju ke jantung terbendung di atrium kanan. Curah jantung rendah ini masih cukup untuk mempertahankan hidup barangkali selama beberapa jam, tetapi biasanya disertai dengan keadaan pingsan. Untungnya, stadium akut ini biasanya hanya berlangsung selama beberapa detik karena segera timbul refleks saraf simpatis, dan mengompensasi secara sangat luas, kerusakan jantung seperti yang akan diuraikan berikut ini.

**Kompensasi untuk Gagal Jantung Akut oleh Refleks Saraf Simpatis.** Bila curah jantung menurun sampai derajat yang membahayakan, berbagai refleks sirkulasi seperti yang dibicarakan di Bab 18 dengan cepat diaktifkan. Refleks yang paling terkenal adalah *refleks baroreseptor*, yang diaktifkan oleh penurunan tekanan arteri. *Refleks kemoreseptor, respons iskemik pada sistem saraf pusat*, bahkan *refleks yang berasal dari jantung yang rusak* itu sendiri kemungkinan juga membantu mengaktifkan sistem saraf simpatis. Oleh sebab itu, saraf simpatis menjadi terangsang dengan sangat kuat dalam waktu beberapa detik, dan pada saat yang bersamaan sinyal saraf parasimpatis menuju ke jantung dihambat secara resiprokal.

Perangsangan simpatis kuat menyebabkan pengaruh besar pada jantung dan vaskularisasi perifer. Bila semua otot ventrikel mengalami kerusakan luas tetapi masih dapat berfungsi, rangsangan simpatis akan memperkuat otot yang rusak ini. Jika sebagian otot tidak berfungsi sama sekali dan sebagian lainnya tetap normal, otot yang normal tersebut akan dirangsang dengan kuat oleh perangsangan simpatis, dengan cara ini akan mengompensasi sebagian otot yang tidak berfungsi. Jadi, *jantung akan menjadi pompa yang lebih kuat* sebagai akibat perangsangan simpatis. Pengaruh ini dilukiskan pada Gambar 22-1, yang memperlihatkan bahwa setelah kompensasi simpatis terjadi kenaikan sekitar dua kali lipat dari kurva curah jantung yang rendah.

Perangsangan simpatis juga meningkatkan aliran balik vena karena perangsangan tersebut menaikkan tonus di sebagian besar pembuluh darah sirkulasi, terutama vena, sehingga tekanan *pengisian sistemik rata-rata meningkat* hingga 12 sampai 14 mm Hg, hampir 100 persen di atas normal. Seperti yang dibahas di Bab 20, peningkatan tekanan pengisian sangat meningkatkan kecenderungan darah untuk mengalir dari vena kembali ke jantung. Oleh karena itu, jantung yang rusak men-




**Gambar 22-1** Perubahan progresif pada kurva curah jantung setelah infark miokard akut. Curah jantung dan tekanan atrium kanan berubah secara progresif dari titik A ke titik D (digambarkan dengan garis hitam) dalam waktu beberapa detik, menit, hari, dan minggu.

jadi terpajan dengan masuknya aliran darah yang lebih banyak dari biasanya, dan tekanan atrium kanan akan terus meningkat, yang akan membantu jantung untuk memompa jumlah darah yang lebih banyak. Jadi, keadaan sirkulasi yang baru dilukiskan oleh titik C pada Gambar 22-1, memperlihatkan curah jantung sebesar 4,2 L/menit dan tekanan atrium kanan sebesar 5 mm Hg.

Refleks simpatis bekerja maksimal dalam waktu sekitar 30 detik. Oleh karena itu, seseorang yang tiba-tiba mengalami serangan jantung derajat sedang, mungkin hanya merasakan nyeri jantung dan pingsan selama beberapa detik. Segera setelah itu, dengan bantuan kompensasi refleks simpatis, curah jantung dapat kembali ke tingkat adekuat untuk memungkinkan pasien tetap tenang, meskipun nyeri mungkin tetap ada.

## Stadium Kronis Gagal Jantung—Retensi Cairan dan Curah Jantung Terkompensasi

Beberapa menit pertama setelah serangan jantung akut, dimulailah stadium semi-kronis panjang, yang terutama ditandai oleh dua keadaan: (1) retensi cairan oleh ginjal dan (2) berbagai derajat pemulihan oleh jantung sendiri setelah beberapa minggu atau bulan, seperti digambarkan oleh kurva titik-titik abu-abu pada Gambar 22-1; yang juga dibahas di Bab 21.

## Retensi Cairan oleh Ginjal dan Peningkatan Volume Darah Terjadi Selama Beberapa Jam sampai Hari

Curah jantung yang rendah akan memberikan pengaruh yang luas terhadap fungsi ginjal, kadang-kadang menyebabkan anuria bila curah jantung turun mencapai 50 sampai 60 persen normal. Pada umumnya, keluaran urine tetap di bawah normal selama curah jantung dan tekanan arteri tetap kurang dari normal secara bermakna; setelah serangan jantung akut, keluaran urine biasanya tidak kembali normal, sampai curah jantung dan tekanan arteri meningkat kembali ke tingkat mendekati normal.

**Retensi Cairan Tingkat Sedang pada Gagal Jantung Dapat Bermanfaat.** Banyak ahli penyakit jantung menganggap bahwa retensi cairan selalu berpengaruh buruk pada gagal jantung. Tetapi saat ini diketahui bahwa kenaikan cairan tubuh dan volume darah dalam jumlah sedang merupakan faktor penting dalam membantu mengompensasi penurunan kemampuan pemompaan jantung dengan cara meningkatkan aliran balik vena. Peningkatan volume darah akan meningkatkan aliran balik vena melalui dua cara: Pertama, keadaan tersebut akan meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata, yang akan *menaikkan gradien tekanan agar aliran darah di pembuluh vena menuju ke jantung*. Kedua, peningkatan ini melebarkan vena, yang menurunkan resistansi vena sehingga lebih memudahkan aliran darah ke jantung.

Jika jantung tidak mengalami kerusakan yang sangat berat, peningkatan aliran balik vena ini sering kali tetap dapat sepenuhnya mengompensasi kurangnya kemampuan pemompaan jantung cukup banyak bahkan bila kemampuan pemompaan jantung berkurang sampai serendah 40 hingga 50 persen dari normal, peningkatan aliran balik vena sering kali dapat menghasilkan curah jantung yang secara keseluruhan mendekati normal, selama pasien tetap dalam keadaan istirahat tenang.

Bila kemampuan pemompaan jantung semakin berkurang, aliran darah ke ginjal akhirnya menjadi terlalu rendah bagi ginjal untuk dapat mensekresi garam dan air dalam jumlah yang sesuai dengan asupannya. Oleh karena itu, mulailah terjadi retensi cairan dan akan berlangsung terus secara tidak terbatas, kecuali bila dilakukan tindakan terapeutik khusus untuk mencegah hal ini terjadi. Selanjutnya, karena jantung telah memompa sampai pada kemampuan pemompaan maksimumnya, *cairan yang berlebihan ini tidak lagi memberi pengaruh yang bermanfaat* pada sirkulasi. Sebaliknya, retensi cairan meningkatkan beban kerja jantung yang sudah rusak dan mengakibatkan edema berat di seluruh tubuh, suatu keadaan merugikan dan dapat menyebabkan kematian.

**Efek Merugikan Retensi Cairan Berlebihan pada Gagal Jantung Derajat Berat.** Berlawanan dengan efek bermanfaat dari retensi cairan tingkat sedang pada gagal jantung, maka pada gagal jantung berat, cairan yang sangat berlebihan dapat menimbulkan akibat fisiologis yang serius. Akibatnya antara lain (1) meningkatkan beban kerja jantung yang rusak, (2) peregangan berlebihan jantung, sehingga lebih melemahkan jantung; (3) filtrasi cairan ke dalam paru, menyebabkan edema paru dan akibatnya terjadi deoksigenasi darah; dan (4) pembentukan edema yang luas di sebagian besar bagian tubuh. Efek yang merusak akibat cairan yang berlebihan ini akan dibicarakan di bagian selanjutnya dari bab ini.

## Pemulihan Miokardium Setelah Infark Miokard

Setelah kerusakan jantung mendadak akibat infark miokard, proses perbaikan alami dari dalam tubuh dimulai untuk membantu memulihkan fungsi jantung yang normal. Misalnya, akan terbentuk suplai darah kolateral baru yang dimulai di bagian tepi daerah jantung yang mengalami infark, sering kali menyebabkan sebagian besar otot jantung di daerah tepi kembali berfungsi. Demikian pula, bagian otot jantung yang tidak rusak akan mengalami hipertrofi, sehingga mampu mengimbangi sebagian besar kerusakan jantung.

Derajat pemulihan bergantung pada jenis kerusakan jantung, dan derajat tersebut bervariasi mulai dari tanpa pemulihan sampai hampir pulih sempurna. Sesudah infark miokard akut, jantung biasanya pulih dengan cepat selama beberapa hari atau minggu pertama dan sebagian besar mencapai tahap akhir pemulihannya dalam waktu 5 sampai 7 minggu, meskipun pemulihan tambahan derajat ringan dapat berlanjut sampai berbulan-bulan.

**Kurva Curah Jantung Setelah Pemulihan Parsial.** Gambar 22-1 memperlihatkan fungsi jantung yang telah pulih sebagian dalam waktu 1 minggu atau lebih sesudah infark miokard akut. Pada saat ini, banyak sekali cairan diretensi dalam tubuh dan juga kecenderungan aliran balik vena meningkat dengan nyata; oleh karena itu, tekanan atrium kanan akan meningkat lebih tinggi lagi. Akibatnya, keadaan sirkulasi sekarang berubah dari titik C ke titik D, yang memperlihatkan curah jantung normal sebesar 5 L/menit tetapi tekanan atrium kanan meningkat menjadi 6 mm Hg.

Oleh karena curah jantung telah kembali normal, keluaran cairan ginjal juga kembali normal, dan tidak terjadi retensi cairan lebih lanjut, *kecuali retensi cairan yang telah terjadi, terus berlanjut untuk mempertahankan kelebihan cairan dalam jumlah sedang.* Oleh karena itu, kecuali tekanan atrium kanan yang tinggi yang ditunjukkan oleh titik D pada gambar ini, orang tersebut sekarang pada dasarnya memiliki dinamika kardiovaskular yang normal *selama ia tetap dalam keadaan istirahat.*

Jika pemulihan jantung cukup luas dan bila retensi volume cairan telah cukup, rangsangan simpatis lambat laun berkurang sampai normal karena alasan berikut. Pemulihan jantung parsial dapat meningkatkan kurva curah jantung sama seperti karena perangsangan simpatis. Oleh karena itu, selama jantung dapat pulih walaupun hanya sedikit, akibat dari rangsangan simpatis pada gagal jantung tahap akut seperti frekuensi denyut nadi yang cepat, kulit menjadi dingin, dan pucat, lambat laun akan menghilang.

## Ringkasan Berbagai Perubahan yang Terjadi Setelah Gagal jantung Akut—"Gagal Jantung Terkompensasi"

Untuk meringkas berbagai kejadian yang telah kita bicarakan sebelumnya, yang menjelaskan dinamika perubahan sirkulasi setelah serangan jantung akut derajat sedang, kita dapat membagi berbagai perubahan menjadi beberapa tahap yaitu (1) efek yang timbul segera setelah terjadi kerusakan jantung; (2) kompensasi oleh sistem saraf simpatis, yang terutama timbul dalam waktu 30 detik sampai 1 menit pertama: dan (3) kompensasi kronis yang berasal dari pemulihan jantung parsial dan retensi cairan oleh ginjal. Semua perubahan ini digambarkan dengan grafik oleh garis hitam pada Gambar 22-1. Perkembangan garis ini memperlihatkan keadaan sirkulasi yang normal (titik A), keadaan beberapa detik setelah serangan jantung namun sebelum timbul refleks simpatis (titik B), peningkatan curah jantung ke arah normal yang disebabkan oleh perangsangan simpatis (titik C), dan terakhir kembalinya curah jantung yang hampir normal dalam waktu beberapa hari sampai beberapa minggu setelah terjadi pemulihan jantung parsial dan retensi cairan (titik D). Keadaan terakhir ini disebut *gagal jantung terkompensasi.*

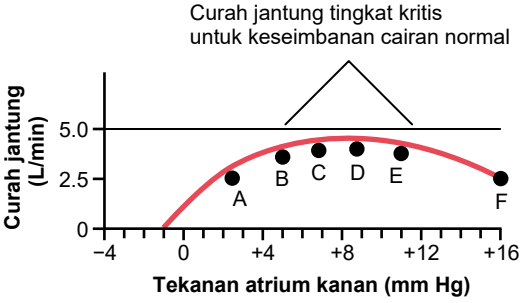
**Gagal Jantung Terkompensasi.** Perhatikan terutama pada Gambar 22-1, bahwa kemampuan pemompaan jantung maksimum pada jantung yang pulih sebagian tetap menurun sampai kurang dari setengah normal, seperti yang digambarkan oleh garis mendatar pada kurva titik-titik abu-abu. Hal ini menggambarkan bahwa peningkatan tekanan atrium kanan dapat mempertahankan curah jantung pada nilai normal meskipun jantung semakin lemah. Jadi, pada sebagian besar orang, terutama pada orang yang lebih tua, akan mempunyai curah jantung normal dalam keadaan istirahat tetapi dengan kenaikan tekanan atrium kanan ringan sampai sedang karena berbagai derajat "gagal jantung terkompensasi:' Orang-orang ini mungkin tidak mengetahui bahwa dirinya mengalami kerusakan jantung, karena kerusa-kan tersebut sering kali terjadi sedikit demi sedikit, dan kompensasi terjadi bersamaan dengan kemajuan tingkat kerusakan.

Bila seseorang ada dalam keadaan gagal jantung terkompensasi, setiap usaha untuk melakukan kerja fisik yang berat biasanya akan menyebabkan kembalinya gejala-gejala gagal akut yang timbul segera, karena jantung tidak mampu lagi meningkatkan kemampuan pemompaannya ke tingkat yang diperlukan untuk kerja fisik. Oleh karena itu, dikatakan bahwa pada gagal jantung terkompensasi *cadangan jantung menurun.* Konsep cadangan jantung tersebut akan dibahas lebih lanjut di bab ini.

## Dinamika Gagal Jantung Derajat Berat—Gagal Jantung Dekompensasi

Jika jantung mengalami kerusakan berat, tidak ada kompensasi yang dapat membuat pompa jantung yang sangat lemah ini menghasilkan curah jantung normal, baik melalui refleks saraf simpatis maupun oleh retensi cairan. Akibatnya, curah jantung tidak dapat naik cukup tinggi untuk membuat ginjal mensekresikan cairan dalam jumlah yang normal. Oleh karena itu, cairan akan terus diretensi, sehingga pasien semakin edema, dan keadaan ini akhirnya menimbulkan kematian. Keadaan tersebut dikenal dengan *gagal jantung dekompensasi.* Jadi, penyebab utama gagal jantung dekompensasi adalah kegagalan jantung untuk memompa cukup darah agar ginjal dapat mensekresi cairan dalam jumlah yang sesuai setiap harinya.

**Analisis Grafik Gagal Jantung Dekompensasi.** Gambar 22-2 menggambarkan kurva curah jantung yang sangat menurun di berbagai waktu (Titik A sampai F) setelah jantung menjadi sangat lemah. Titik A pada kurva ini menggambarkan keadaan sirkulasi sebelum timbul kompensasi apapun, dan titik B, menggambarkan keadaan beberapa menit kemudian se-




**Gambar 22-2** Curah jantung yang sangat menurun menandakan penyakit jantung dekompensasi. Retensi cairan yang progresif meningkatkan tekanan atrium kanan selama beberapa hari, dan curah jantung semakin menurun dari titik A ke titik F, sampai terjadi kematian.

telah perangsangan simpatis yang telah mengompensasi sesuai kemampuan jantung tetapi sebelum retensi cairan dimulai. Pada saat ini, curah jantung meningkat sampai 4 L/menit dan tekanan atrium kanan, meningkat sampai 5 mm Hg. Saat ini pasien sepertinya berada dalam keadaan cukup baik, tetapi keadaan ini tidak akan menetap lama karena curah jantung belum meningkat cukup tinggi guna menimbulkan ekskresi cairan yang cukup oleh ginjal; karena itu, retensi cairan terus berlangsung dan akhirnya dapat menyebabkan kematian. Keadaan ini dapat diterangkan secara kuantitatif sebagai berikut.

Perhatikan garis lurus pada Gambar 22-2, pada nilai curah jantung 5 L/menit. Nilai ini hampir merupakan nilai curah jantung yang kritis, yang diperlukan orang dewasa normal untuk membuat ginjal menetapkan kembali keseimbangan cairan yang normal yaitu, agar keluaran garam dan air seimbang dengan asupannya. Setiap curah jantung yang berada di bawah nilai ini, semua mekanisme retensi cairan yang telah dibicarakan sebelumnya tetap berperan dan volume cairan tubuh akan meningkat secara progresif. Oleh karena peningkatan volume cairan yang progresif ini, tekanan pengisian sistemik rata-rata di sirkulasi akan terus meningkat; tekanan ini secara progresif akan menaikkan jumlah darah dari vena perifer ke dalam atrium kanan, sehingga meningkatkan tekanan atrium kanan. Setelah kurang lebih sehari, keadaan sirkulasi berubah dari titik B ke C pada Gambar 22-2 tekanan atrium kanan naik menjadi 7 mm Hg dan curah jantung menjadi 4,2 L/menit. Perhatikan sekali lagi bahwa curah jantung belumlah naik cukup tinggi guna menimbulkan keluaran cairan ginjal yang normal; karena itu, terus terjadi retensi cairan. Setelah satu hari atau lebih, tekanan atrium kanan naik menjadi 9 mm Hg, dan keadaan sirkulasi menjadi seperti yang ditunjukkan oleh titik D. Tetapi, curah jantung tetap belum cukup untuk mencapai keseimbangan cairan yang normal.

Setelah beberapa hari terjadi retensi cairan, tekanan atrium kanan masih terus meningkat, tetapi sekarang fungsi jantung mulai menurun ke tingkat yang lebih rendah. Penurunan ini disebabkan oleh peregangan jantung yang berlebihan, edema pada otot jantung, dan faktor-faktor lain yang menurunkan fungsi pemompaan jantung. Sekarang telah jelas bahwa retensi cairan lebih lanjut akan lebih menimbulkan kerusakan daripada memberikan manfaat bagi sirkulasi. Ternyata curah jantung tetap tidak cukup tinggi untuk menghasilkan fungsi ginjal yang normal, sehingga retensi cairan tidak hanya berlanjut tetapi semakin cepat terjadi karena penurunan curah jantung (dan juga terjadi penurunan tekanan arteri). Akibatnya, dalam beberapa hari, keadaan sirkulasi telah mencapai titik F pada kurva, dengan curah jantung saat ini kurang dari 2,5 L/menit dan tekanan atrium kanan 16 mm Hg. Keadaan ini mendekati atau telah mencapai tingkat ketidak-sesuaian dengan kehidupan, dan pasien akan meninggal kecuali bila rangkaian peristiwa di atas dapat diputar balik. Keadaan gagal jantung yang terus berlanjut dan semakin memburuk disebut *gagal jantung dekompensasi.*

Dengan demikian, dari analisa ini kita dapat melihat, bahwa kegagalan curah jantung (dan tekanan arteri) untuk meningkat sampai ke nilai kritis yang dibutuhkan agar fungsi ginjal berlangsung normal mengakibatkan (1) retensi cairan semakin banyak, yang menyebabkan (2) tekanan pengisian sistemik rata-rata semakin meningkat, dan (3) tekanan atrium kanan semakin meningkat sampai akhirnya jantung mengalami peregangan berlebihan atau menjadi sangat edema, sehingga tidak mampu memompa darah dalam jumlah yang cukup sekalipun dan, karena itu gagal secara total. Secara klinis, kita mendeteksi keadaan dekompensasi serius ini terutama dari terjadinya edema progresif, khususnya edema paru, yang menyebabkan timbulnya bunyi *ronki basah* (*a crackling sound*) di paru dan *dispnea* (*air hunger*). Kegagalan penatalaksanaan yang tepat bila keadaan tersebut timbul akan segera menjurus ke kematian.

**Pengobatan Dekompensasi.** Proses dekompensasi sering kali dapat dihentikan dengan (1) *menguatkan jantung* dengan salah satu dari beberapa cara berikut, terutama dengan pemberian obat kardiotonik, seperti digitalis, sehingga jantung menjadi cukup kuat untuk memompa darah dalam jumlah cukup sesuai dengan kebutuhan agar fungsi ginjal dapat normal kembali, atau (2) dengan pemberian obat diuretika untuk meningkatkan sekresi ginjal, sementara pada saat yang bersamaan mengurangi asupan air dan garam, yang akan menimbulkan keseimbangan antara asupan dan keluaran cairan meskipun curah jantung rendah.

Kedua cara tersebut menghentikan proses dekompensasi dengan menetapkan kembali keseimbangan cairan normal, sehingga cairan keluar paling tidak sama dengan cairan masuk.

**Mekanisme Kerja Obat Kardiotonik Seperti Digitalis.** Obat kardiotonik, seperti digitalis, bila diberikan kepada orang dengan jantung sehat, hanya sedikit memengaruhi peningkatan kekuatan kontraktilitas otot jantung. Namun demikian, bila diberikan kepada pasien gagal jantung kronis, obat ini kadang-kadang dapat meningkatkan kekuatan miokardium yang gagal hingga sebanyak 50 sampai 100 persen. Oleh karena itu, obat-obat ini merupakan salah satu terapi utama pada gagal jantung kronis.

Digitalis dan glikosida kardiotonik lain diyakini dapat memperkuat kontraksi jantung dengan meningkatkan jumlah ion kalsium dalam serat otot. Pengaruh ini cenderung menghambat natrium-kalium ATPase pada membran sel jantung. Hambatan pompa natrium-kalium meningkatkan kadar natrium intraselular dan memperlambat pompa pertukaran natrium-kalsium, yang mengeluarkan kalsium dari dalam sel sebagai pertukaran dengan natrium. Oleh karena pompa pertukaran natrium-kalsium bergantung kepada gradien natrium yang tinggi pada membran sel, penumpukan natrium intraselular menurunkan aktivitas pompa.

Pada kegagalan otot jantung, retikulum sarkoplasma gagal mengumpulkan kalsium dalam jumlah normal, dan karena itu, tidak dapat melepaskan cukup ion kalsium ke dalam kompartemen bebas cairan di serat otot untuk menimbulkan kontraksi otot menyeluruh. Efek digitalis yang menekan pompa pertukaran natrium-kalsium dan meningkatkan kadar ion kalsium di dalam sel otot jantung memberikan tambahan kalsium yang diperlukan untuk meningkatkan kekuatan kontraktil otot. Oleh karena itu, penekanan mekanisme pemompaan kalsium secara moderat menggunakan digitalis umumnya menguntungkan, karena memungkinkan peningkatan sedikit jumlah kalsium intrasel di serat otot.

## Gagat jantung Kiri Unitateral

Sampai sejauh ini, kita menganggap bahwa gagal jantung terjadi sebagai suatu keseluruhan. Namun, pada sebagian besar pasien, terutama yang menderita gagal jantung akut dini, gagal jantung sebelah kiri mendominasi gagal jantung kanan, dan dalam keadaan yang jarang, terdapat gagal jantung kanan tanpa disertai gagal jantung kiri yang nyata. Oleh karena itu, kita perlu membicarakan beberapa gambaran khusus gagal jantung unilateral.

Bila terjadi gagal jantung kiri tanpa disertai dengan kegagalan di bagian kanan, darah tetap dipompa ke dalam paru dengan kekuatan jantung kanan yang biasa, tetapi darah yang keluar dari paru tidak dapat dipompa secara adekuat oleh jantung kiri ke dalam sirkulasi sistemik. Akibatnya, *tekanan pengisian paru rata-rata* meningkat karena terjadi perpindahan sebagian besar darah dari sirkulasi sistemik ke dalam sirkulasi paru.

Seiring meningkatnya volume darah di dalam paru, tekanan kapiler paru akan meningkat, dan jika tekanan ini meningkat di atas nilai yang kurang lebih sama dengan tekanan osmotik koloid plasma, yaitu sekitar 28 mm Hg, cairan mulai merembes keluar dari kapiler, kemudian masuk ke dalam ruang interstisial paru dan alveoli, sehingga menimbulkan edema paru.

Dengan demikian, di antara masalah yang paling penting dari gagal jantung kiri adalah *kongesti pembuluh darah paru dan edema paru.* Pada gagal jantung kiri akut yang berat, kadang-kadang terjadi edema paru sedemikian cepat sehingga dapat menyebabkan kematian karena kekurangan napas dalam waktu 20 sampai 30 menit, yang akan kita bahas lebih lanjut di bab ini.

## Gagal jantung dengan Curah jantung Rendah—Syok Kardiogenik

Pada sebagian besar keadaan setelah terjadi serangan jantung akut dan sering kali setelah terjadi kerusakan jantung yang berlangsung lambat dan berkepanjangan, jantung menjadi tidak mampu lagi untuk memompa bahkan untuk jumlah aliran darah yang kecil sekalipun, yang dibutuhkan untuk mempertahankan agar tubuh tetap hidup. Akibatnya, jaringan tubuh mulai mengalami kerusakan dan bahkan memburuk, sering kali menjurus ke kematian dalam waktu beberapa jam sampai beberapa hari. Gambaran selanj utnya adalah salah satu dari syok sirkulasi, seperti yang dijelaskan di Bab 24. Sistem kardiovaskular pun mengalami kerusakan karena kurangnya zat makanan, dan juga (bersama dengan bagian tubuh lainnya), memburuk, sehingga mempercepat kematian. Sindrom syok sirkulasi yang disebabkan oleh pemompaan jantung tidak adekuat disebut *syok kardiogenik* atau secara sederhana *syok jantung*. Sekali seseorang mengalami syok kardiogenik, angka harapan hidupnya sering kali kurang dari 30 persen meskipun diberi perawatan medis yang tepat.

**Lingkaran Setan Akibat Kerusakan Jantung pada Syok Kardiogenik.** Pembicaraan mengenai syok sirkulasi di Bab 24 menekankan bahwa jantung cenderung akan mengalami kerusakan yang lebih progresif bila suplai darah koronernya berkurang selama terjadi syok. Artinya, tekanan arteri rendah yang timbul selama syok akan semakin mengurangi suplai darah koroner. Hal tersebut menyebabkan jantung menjadi semakin lemah, yang membuat tekanan arteri semakin menurun, sehingga menyebabkan syok menjadi lebih buruk secara progresif, proses ini akhirnya menjadi lingkaran setan yang terjadi akibat kerusakan jantung. Pada syok kardiogenik yang disebabkan oleh infark miokard, masalah ini menjadi lebih kompleks karena sudah ada sumbatan di pembuluh koroner sebelumnya. Sebagai contoh, pada jantung yang sehat, tekanan arteri biasanya harus turun hingga kira-kira di bawah 45 mm Hg sebelum terjadi kerusakan jantung. Akan tetapi, pada jantung yang pembuluh koroner utamanya telah terhambat, kerusakan terjadi bila tekanan arteri koroner turun di bawah 80 sampai 90 mm Hg. Dengan kata lain, bila terjadi penurunan tekanan arteri sedikit saja, hal ini dapat menimbulkan lingkaran setan yang terjadi akibat kerusakan jantung. Oleh karena alasan ini, dalam mengobati infark miokard, sangat penting untuk mencegah timbulnya hipotensi walau hanya dalam waktu yang singkat sekalipun.

**Fisiologi Pengobatan.** Sering kali pasien meninggal karena syok kardiogenik sebelum berbagai proses kompensasi yang dilakukan dapat mengembalikan curah jantung (dan tekanan arteri) sampai ke tingkat yang dapat mempertahankan kelangsungan hidup. Oleh karena itu, pengobatan keadaan ini merupakan salah satu masalah paling penting pada penatalaksanaan serangan jantung akut.

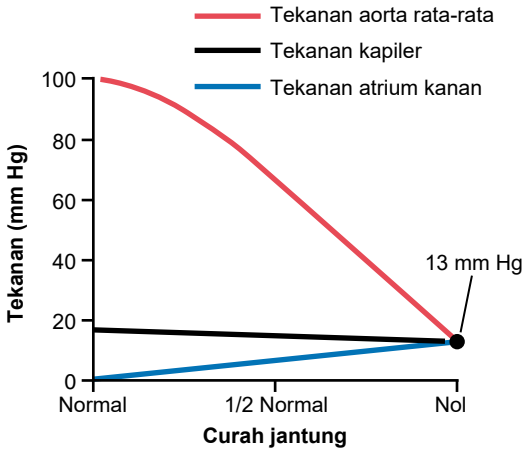
Pemberian digitalis segera, sering kali digunakan untuk menguatkan jantung jika otot ventrikel memperlihatkan tanda-tanda kerusakan. Demikian juga, pemberian darah lengkap, plasma, atau obat untuk menaikkan tekanan darah dipakai untuk mempertahankan tekanan arteri. Bila tekanan arteri dapat dinaikkan cukup tinggi, aliran darah koroner sering kali akan meningkat cukup tinggi untuk mencegah lingkaran setan yang terjadi karena kerusakan. Dan hal ini memberikan waktu yang cukup agar terjadi mekanisme kompensasi yang sesuai di sistem sirkulasi untuk memperbaiki keadaan syok.

Sedikit banyak keberhasilan menolong hidup pasien syok kardiogenik dicapai melalui salah satu prosedur berikut. (1) membuang bekuan di arteri koroner melalui pembedahan, sering kali dikombinasi dengan pemasangan pintas koroner (coronary bypass), atau (2) kateterisasi arteri koroner yang tersumbat dan pemberian enzim-enzim streptokinase atau aktivator plasminogen jaringan melalui cairan infus yang menyebabkan larutnya bekuan. Hasilnya kadang-kadang menakjubkan bila salah satu prosedur ini dilakukan dalam waktu satu jam pertama setelah syok kardiogenik, tetapi sama sekali tidak berarti atau hanya sedikit bermanfaat bila dilakukan setelah tiga jam.

## Edema pada Pasien Gagal Jantung

**Ketidakmampuan Gagal Jantung Akut untuk Menimbulkan Edema Perifer.** Gagal jantung *kiri* akut dapat menimbulkan pembendungan cepat di paru, dengan pembentukan *edema paru* dan bahkan menimbulkan kematian dalam beberapa menit sampai beberapa jam.

Namun demikian, baik gagal jantung kiri maupun kanan sangat lambat menyebabkan *edema perifer*. Hal ini diterang-




**Gambar 22-3** Perubahan progresif pada tekanan aorta rata-rata, tekanan kapiler jaringan perifer, dan tekanan atrium kanan ketika curah jantung menurun dari normal ke nilai nol.

kan dengan baik sekali oleh Gambar 22-3. Bila jantung yang sebelumnya sehat tiba-tiba mengalami kegagalan pemompaan, tekanan aorta akan menurun dan tekanan atrium kanan meningkat. Saat curah jantung mendekati nol, kedua tekanan ini saling mendekat satu sama lain pada nilai keseimbangan sekitar 13 mm Hg. Tekanan kapiler juga turun dari nilai normal 17 mm Hg menjadi tekanan keseimbangan yang baru sebesar 13 mm Hg. Jadi, *gagal jantung akut yang berat sering kali menyebabkan penurunan tekanan kapiler perifer dan bukan justru menaikkan.* Oleh karena itu, percobaan yang dilakukan pada hewan maupun pada manusia memperlihatkan bahwa gagal jantung akut hampir tidak pernah dengan segera menimbulkan edema perifer.

## Retensi Cairan Jangka Panjang oleh Ginjal-Penyebab Edema Perifer pada Gagal Jantung yang Menetap

Setelah sehari atau lebih sejak terjadi gagal jantung secara keseluruhan atau gagal jantung ventrikel kanan, edema perifer mulai timbul yang pada dasarnya terjadi *akibat retensi cairan oleh ginjal*. Retensi cairan meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata, yang mengakibatkan peningkatan kecenderungan aliran darah kembali ke jantung. Hal ini meningkatkan tekanan atrium kanan ke nilai yang lebih tinggi dan mengembalikan tekanan arteri ke nilai normal. Oleh karena itu, *tekanan kapiler sekarang juga meningkat dengan nyata*, sehingga menyebabkan masuknya cairan ke dalam jaringan dan menimbulkan edema yang hebat

Telah diketahui beberapa penyebab penurunan keluaran urine oleh ginjal selama gagal jantung.

1. **Penurunan laju filtrasi glomerulus.** Penurunan curah jantung memiliki kecenderungan untuk menurunkan tekanan glomerulus di ginjal karena (1) *penurunan tekanan arteri* dan (2) *konstriksi simpatik yang kuat di arteriol aferen ginjal*. Sebagai akibatnya, kecuali pada gagal jantung dengan derajat yang paling ringan, laju filtrasi glomerulus menjadi kurang dari normal. Dari pembahasan mengenai fungsi ginjal di Bab 26 sampai 29 telah jelas bahwa bila terjadi *penurunan sedikit saja pada filtrasi glomerulus sering kali akan sangat menurunkan keluaran urine*. Bila jantung menurun hingga sekitar separuh dari normal, hal ini dapat menimbulkan anuria yang hampir total.
2. **Aktivasi sistem renin-angiotensin dan peningkatan reabsorpsi garam dan air oleh tubulus ginjal.** Penurunan aliran darah ke ginjal menyebabkan peningkatan *sekresi renin* oleh ginjal yang nyata, dan hal ini kemudian meningkatkan *pembentukan angiotensin II*, seperti yang diuraikan di Bab 19. Angiotensin selanjutnya memiliki pengaruh langsung pada arteriol ginjal untuk lebih menurunkan aliran darah melalui ginjal, menimbulkan penurunan tekanan kapiler peritubuler sekitar tubulus ginjal, sehingga sangat meningkatkan reabsorpsi air dan garam dari tubulus. Angiotensin juga bekerja langsung pada sel epitel tubulus ginjal untuk merangsang reabsorpsi garam dan air. Oleh karena itu, jumlah air dan garam yang hilang ke dalam urine sangat menurun, dan sebagian besar garam dan air terakumulasi di darah dan cairan interstisial di semua bagian tubuh.
3. **Peningkatan sekresi aldosteron.** Pada gagal jantung stadium kronis, sejumlah besar aldosteron disekresikan oleh korteks adrenal. Hal ini terutama berasal dari pengaruh angiotensin yang merangsang sekresi aldosteron oleh korteks adrenal. Tetapi sedikit banyak peningkatan sekresi aldosteron sering kali berasal dari peningkatan kalium plasma. Kelebihan kalium merupakan salah satu dari sekian banyak rangsangan kuat yang dapat menimbulkan sekresi aldosteron, dan pada gagal jantung, konsentrasi kalium yang meningkat merupakan respons terhadap penurunan fungsi ginjal. Peningkatan kadar aldosteron selanjutnya akan meningkatkan reabsorpsi natrium dari tubulus renal. Hal ini kemudian menimbulkan peningkatan sekunder reabsorpsi air karena dua alasan: Pertama, ketika natrium direabsorbsi, tekanan osmotik di tubulus menurun, tetapi tekanan osmotik di cairan interstisial ginjal meningkat; perubahan ini akan meningkatkan osmosis air ke dalam darah. Kedua, natrium yang diabsorbsi dan anion yang ikut terbawa dengan natrium, terutama ion klorida, akan meningkatkan konsentrasi osmotik cairan ekstrasel di dalam tubuh. Hal ini menimbulkan sekresi *hormon antidiuretik* oleh sistem kelenjar hipofisis posterior hipotalamus (dibicarakan di Bab 29). Hormon antidiuretik selanjutnya menimbulkan peningkatan yang lebih besar lagi dalam reabsorpsi air oleh tubulus.
4. **Aktivasi sistem saraf simpatis.** Seperti telah dibahas sebelumnya, gagal jantung menimbulkan aktivasi nyata sistem saraf simpatis, yang selanjutnya memberikan beberapa efek menjurus ke retensi garam dan air oleh ginjal: (1) konstriksi arteriola aferen ginjal, yang menurunkan laju filtrasi glomerulus; (2) aktivasi reseptor alfa-adrenergik sel epitel tubulus, yang merangsang reabsorpsi garam dan air oleh tubulus ginjal; (3) perangsangan pelepasan renin dan pembentukan angiotensi II yang meningkatkan reabsopsi tubulus ginjal; dan (4) perangsangan pelepasan hormon anti diuretik dari hipofisis posterior, yang meningkatkan reabsorpsi air oleh tubulus ginjal. Pengaruh perangsangan simpatis ini dibahas lebih detail pada Bab 26 dan 27.

**Peran Peptida Natriuretik Atrium untuk Memperlambat Awat Timbulnya Dekompensasi Jantung.** *Peptida Natriuretik Atrium (Atrial Natriuretic PeptidelANP)* adalah hormon yang di-

lepaskan oleh dinding atrium jantung ketika dinding ini meregang. Oleh karena gagal jantung hampir selalu meningkatkan tekanan atrium kanan maupun kiri yang meregangkan dinding atrium, kadar ANP dalam sirkulasi darah dapat meningkat 5 sampai 10 kali lipat pada gagal jantung berat. Selanjutnya, ANP langsung memengaruhi ginjal dengan sangat meningkatkan ekskresi garam dan airnya. Oleh karena itu, peran dasar ANP adalah untuk membantu mencegah gejala-gejala kongestif yang ekstrem selama gagal jantung. Pengaruh ANP terhadap ginjal dibicarakan di Bab 29.

### Edema Paru Akut pada Gagal Jantung Stadium Lanjut—Lingkaran Setan Lain yang Mematikan

Penyebab kematian yang sering terjadi pada gagal jantung adalah edema paru akut, terjadi pada pasien yang sebelumnya telah mempunyai gagal jantung kronis untuk jangka waktu lama. Bila terjadi pada seseorang tanpa disertai kerusakan baru di jantung, hal ini umumnya dipicu oleh pembebanan berlebihan pada jantung yang sifatnya sementara, misalnya disebabkan oleh kerja fisik berat yang dilakukan dalam waktu singkat, beberapa pengalaman emosional, atau bahkan flu berat. Edema paru akut ini diduga berasal dari lingkaran setan berikut.

1. Peningkatan beban sementara pada ventrikel kiri yang sudah lemah memulai lingkaran setan. Oleh karena kemampuan pompa jantung kiri terbatas, darah mulai terbendung di paru.
2. Peningkatan darah di paru meningkatkan tekanan kapiler paru, dan sejumlah kecil cairan mulai mengalami transudasi ke dalam jaringan dan alveoli paru.
3. Peningkatan cairan di dalam paru mengurangi derajat oksigenasi darah.
4. Penurunan oksigen dalam darah semakin melemahkan jantung dan juga melemahkan arteriol di dalam tubuh, sehingga menyebabkan vasodilatasi perifer.
5. Vasodilatasi perifer meningkatkan lebih banyak aliran darah balik vena dari sirkulasi perifer.
6. Kenaikan aliran balik vena akan semakin meningkatkan pembendungan darah di paru, sehingga timbul lebih banyak transudasi cairan, lebih banyak desaturasi oksigen di arteri, lebih banyak aliran balik vena, dan seterusnya. Sehingga timbul suatu lingkaran setan.

Sekali lingkaran setan telah berlanjut sampai titik kritis tertentu, keadaan ini akan terus berlanjut sampai pasien meninggal, kecuali bila dilakukan tindakan pengobatan yang heroik dalam hitungan menit. Bentuk terapi yang dapat menolong hidup pasien, dan membalikkan proses tersebut adalah sebagai berikut.

1. Pasang torniket pada lengan dan tungkai guna menahan lebih banyak darah di vena, sehingga akan menurunkan beban kerja jantung kiri.
2. Berikan diuretik yang bekerja cepat, seperti furosemid, untuk mempercepat hilangnya cairan tubuh.
3. Berikan oksigen murni kepada pasien untuk bernapas guna memulihkan desaturasi oksigen darah, kerusakan jantung, dan vasodilatasi perifer.
4. Berikan obat kardiotonik yang bekerja cepat, seperti digitalis, guna menguatkan jantung.

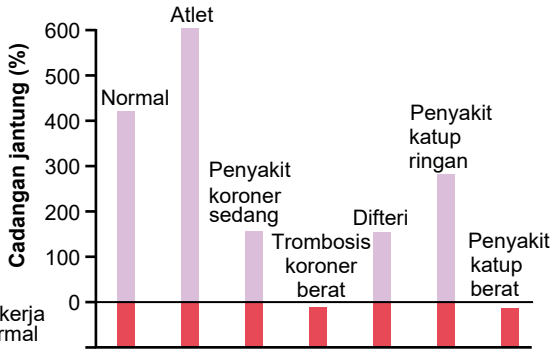
Lingkaran setan akibat edema paru akut dapat berlanjut begitu cepat sehingga kematian dapat timbul dalam waktu 20 menit sampai 1 jam. Oleh karena itu, agar berhasil, setiap prosedur harus dilakukan dengan segera.

## Cadangan Jantung

Persentase kenaikan curah jantung di atas nilai normal yang masih dapat dicapai sampai batas maksimum disebut *cadangan jantung.* Jadi, pada orang dewasa muda yang sehat, besar cadangan jantung adalah 300 sampai 400 persen. Pada olahragawan yang terlatih, cadangan jantungnya mencapai 500 sampai 600 persen atau lebih. Tetapi pada gagal jantung, tidak terdapat cadangan jantung. Sebagai contoh cadangan normal, curah jantung pada orang dewasa muda sehat selama melakukan kerja fisik berat dapat meningkat hingga kira-kira lima kali dari normal; kenaikan ini merupakan 400 persen di atas normal jadi, mempunyai *cadangan jantung sebesar 400 persen.*

Setiap faktor yang mencegah jantung untuk memompa darah dengan memuaskan akan menurunkan cadangan jantung. Hal ini dapat terjadi akibat penyakit jantung iskemik, penyakit miokard primer, defisiensi vitamin yang memengaruhi otot jantung, kerusakan fisik pada miokardium, penyakit katup jantung, dan banyak faktor lainnya, beberapa di antaranya terlihat pada Gambar 22-4.

**Diagnosis Cadangan Jantung Rendah Uji Kerja Fisik.** Selama seseorang dengan cadangan jantung rendah tetap dalam keadaan istirahat, biasanya ia tidak akan mengalami gejala utama penyakit jantung. Namun demikian, diagnosis cadangan jantung rendah biasanya dapat ditentukan dengan mudah, dengan meminta orang tersebut untuk melakukan olahraga memakai jentera berjalan (*treadmill*) atau dengan berjalan naik-turun tangga, atau hal lainnya yang memerlukan peningkatan curah jantung yang sangat besar. Kenaikan pembebanan jantung yang timbul dengan cepat akan memakai sejumlah kecil cadangan jantung yang tersedia, dan segera terjadi kegagalan peningkatan curah jantung untuk mencapai tingkat yang cukup tinggi guna mempertahankan tingkat aktivitas tubuh yang baru. Efek akut ini adalah sebagai berikut.




**Gambar 22-4** Cadangan jantung pada berbagai keadaan, menunjukkan cadangan jantung yang kurang dari nol pada dua keadaan.

1. Sesak napas (*dispnea*) yang timbul dengan segera dan kadang-kadang cukup berat, akibat kegagalan jantung untuk memompa darah dalam jumlah yang cukup, sehingga terjadi iskemia jaringan dan menimbulkan sensasi "*lapar udara*".
2. Kelelahan otot yang luar biasa sebagai akibat iskemia otot, sehingga membatasi kemampuan seseorang untuk melakukan kerja fisik.
3. Kenaikan frekuensi jantung yang luar biasa karena refleks saraf ke jantung bekerja secara berlebihan, sebagai usaha untuk menanggulangi curah jantung yang tidak adekuat.

Uji kerja fisik merupakan bagian dari kelengkapan seorang ahli kardiologi. Uji-uji ini menggantikan pengukuran curah jantung yang tidak dapat dilakukan dengan mudah di kebanyakan klinik.

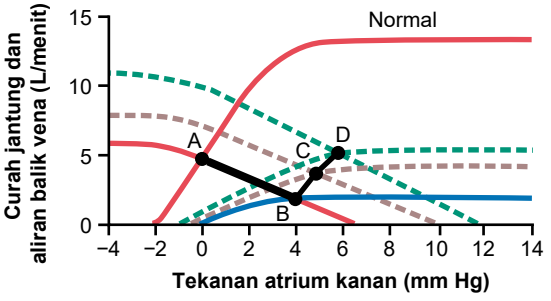
## Metode Grafik Kuantitatif untuk Analisis Gagal Jantung

Meskipun kita mungkin memahami sebagian besar prinsip umum gagal jantung terutama dengan memakai logika kualitatif, seperti yang telah kita lakukan di bab ini, melalui pendekatan kuantitatif kita dapat melihat makna penting dari berbagai faktor pada gagal jantung secara jauh lebih mendalam. Salah satu pendekatannya adalah metode grafik untuk analisis pengaturan curah jantung yang diperkenalkan di Bab 20. Pada uraian berikut, kita akan menganalisis beberapa aspek mengenai gagal jantung dengan memakai teknik grafik tersebut.

## Analisis Grafik Gagal Jantung Akut dan Kompensasi Kronis

Gambar 22-5 memperlihatkan *kurva curah jantung* dan *kurva aliran balik vena* di berbagai keadaan jantung dan sirkulasi perifer. Kedua kurva yang melalui Titik A adalah (1) *kurva curah jantung normal* dan (2) *kurva aliran balik vena normal.* Seperti yang tercantum di Bab 20, hanya terdapat satu titik pada masing-masing kedua kurva ini, yang merupakan tempat sistem sirkulasi dapat bekerja titik A adalah tempat kedua kurva saling berpotongan. Oleh karena itu, keadaan sirkulasi normal adalah disaat curah jantung dan aliran balik vena sebesar 5 L/menit dan tekanan atrium kanan 0 mm Hg.

**Efek Serangan Jantung Akut.** Selama beberapa detik pertama setelah terjadi serangan jantung derajat sedang, kurva curah jantung menurun hingga ke *kurva yang paling bawah*. Selama beberapa detik ini, kurva aliran balik vena masih belum berubah karena sistem sirkulasi perifer masih bekerja secara normal. Oleh karena itu, keadaan sirkulasi yang baru ditandai dengan titik B, tempat di saat kurva curah jantung yang baru memotong kurva aliran balik vena normal. Jadi, tekanan atrium kanan segera meningkat menjadi 4 mm Hg, sedangkan curah jantung menurun hingga 2 L/menit.




**Gambar 22-5** Perubahan progresif pada curah jantung dan tekanan atrium kanan di beberapa stadium gagal jantung.

**Efek Refleks Simpatis.** Dalam waktu 30 detik berikutnya, refleks simpatis menjadi sangat aktif. Refleks ini meningkatkan kurva curah jantung dan kurva aliran balik vena. Perangsangan simpatis dapat meningkatkan nilai garis mendatar kurva curah jantung hingga sebanyak 30 sampai 100 persen. Perangsangan ini juga dapat meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata (ditandai oleh titik tempat perpotongan antara kurva aliran balik vena dengan sumbu nol aliran balik vena) hingga beberapa milimeter air raksa pada gambar ini, dari nilai normal 7 mm Hg naik menjadi 10 mm Hg. Peningkatan tekanan pengisian sistemik rata-rata ini menggeser keseluruhan kurva aliran balik vena ke kanan dan ke atas. Kurva curah jantung dan aliran balik vena yang baru sekarang berada dalam keseimbangan di titik C, yaitu pada tekanan atrium kanan sebesar +5 mm Hg dan curah jantung 4 L/menit.

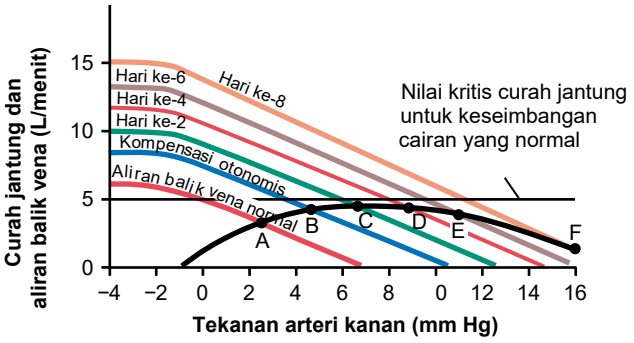
**Kompensasi Selama Beberapa Hari Berikutnya.** Selama minggu berikutnya, kurva curah jantung dan kurva aliran balik vena akan semakin meningkat karena (1) terdapat sedikit pemulihan pada jantung dan (2) retensi garam dan air oleh ginjal, yang semakin meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata kali ini meningkat hingga +12 mm Hg. Kedua kurva yang baru, sekarang berada dalam keseimbangan di titik D. Jadi, curah jantung sekarang telah kembali normal. Namun, tekanan atrium kanan masih meningkat hingga +6 mm Hg. Oleh karena curah jantung sekarang telah normal, keluaran ginjal juga normal, sehingga tercapai suatu keadaan keseimbangan cairan yang baru. Sistem sirkulasi akan terus berfungsi di titik D dan akan tetap stabil, dengan curah jantung yang normal dan tekanan atrium kanan yang meningkat, sampai beberapa faktor ekstrinsik tambahan mengubah kurva curah jantung atau kurva aliran balik vena.

Dengan memakai teknik ini untuk menganalisis, kita dapat melihat terutama mengenai pentingnya retensi cairan dalam jumlah sedang dan bagaimana hal ini akhirnya menimbulkan keadaan sirkulasi yang baru dan stabil pada gagal jantung derajat ringan dan sedang. Dan kita juga dapat melihat hubungan antara tekanan pengisian sistemik rata-rata dan pemompaan jantung pada berbagai derajat kegagalan jantung.

Perhatikan bahwa keadaan-keadaan yang terlihat pada Gambar 22-5 merupakan hal yang sama dengan yang diperlihatkan pada Gambar 22-1, tetapi pada Gambar 22-5, ditampilkan dengan cara yang lebih kuantitatif.

## Analisis Grafik Gagal Jantung "Dekompensasi"

Kurva curah jantung berwarna hitam pada Gambar 22-6 merupakan kurva sama dengan yang diperlihatkan pada Gambar 22-2, suatu kurva yang sangat tertekan, yang telah mencapai derajat pemulihan sebesar yang dapat dicapai oleh jantung. Pada gambar ini, kita telah menambahkan kurva aliran balik vena yang timbul selama hari-hari berikutnya, setelah terjadi penurunan kurva curah jantung yang akut hingga ke nilai yang rendah ini.




**Gambar 22-6** Analisis grafik pada penyakit jantung dekompensasi menunjukkan pergeseran ke kanan yang progresif pada aliran balik vena akibat retensi cairan yang terus-menerus.

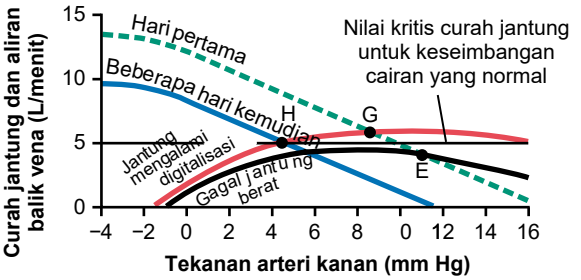
Titik A, merupakan kurva pada waktu nilai nol berimbang dengan kurva aliran balik vena normal guna menghasilkan curah jantung kira-kira 3 L/menit. Akan tetapi, rangsangan sistem saraf simpatis, yang disebabkan oleh curah jantung yang rendah ini, meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata dalam waktu 30 detik dari 7 menjadi 10,5 mm Hg. Keadaan ini akan menggeser kurva aliran balik vena ke atas dan ke kanan, guna menghasilkan kurva yang bertanda "kompensasi otonom". Jadi, kurva aliran balik vena baru akan berimbang dengan kurva curah jantung di titik B. Curah jantung telah pulih ke tingkat 4 L/menit, tetapi dengan mengorbankan penambahan tekanan atrium kanan hingga 5 mm Hg.

Curah jantung 4 L/menit masih terlalu rendah untuk membuat ginjal berfungsi secara normal. Oleh karena itu, cairan akan terus diretensi, dan tekanan pengisian sistemik rata-rata meningkat dari 10,5 menjadi hampir 13 mm Hg. Saat ini, kurva aliran balik vena menjadi kurva yang bertanda "hari kedua" dan berimbang dengan kurva curah jantung di titik C. Curah jantung meningkat menjadi 4,2 L/menit dan tekanan atrium kanan menjadi 7 mm Hg.

Selama hari-hari berikutnya, curah jantung tidak pernah naik cukup tinggi untuk menciptakan kembali fungsi ginjal yang normal. Cairan akan terus diretensi, tekanan pengisian sistemik rata-rata terus meningkat, kurva aliran balik vena terus bergeser ke kanan, dan titik keseimbangan antara kurva aliran balik vena dan kurva curah jantung juga bergeser secara progresif ke titik D, ke titik E, dan, akhirnya, ke titik F. Proses keseimbangan sekarang berada pada bagian menurun kurva curah jantung, sehingga retensi cairan lebih lanjut akan menyebabkan edema jantung yang semakin berat dan memberikan pengaruh merugikan pada curah jantung. Keadaan ini terus menurun sampai timbul kematian.

Dengan demikian, "dekompensasi" terjadi akibat dari kenyatan bahwa kurva curah jantung tidak pernah meningkat sampai ke nilai kritis 5 Lmenit, yakni nilai yang diperlukan untuk menciptakan kembali ekskresi cairan oleh ginjal dalam jumlah normal, agar tercipta keseimbangan antara asupan dengan keluaran cairan.

**Pengobatan Penyakit Jantung Dekompensasi dengan Digitalis.** Mari kita anggap bahwa tahap dekompensasi telah me-



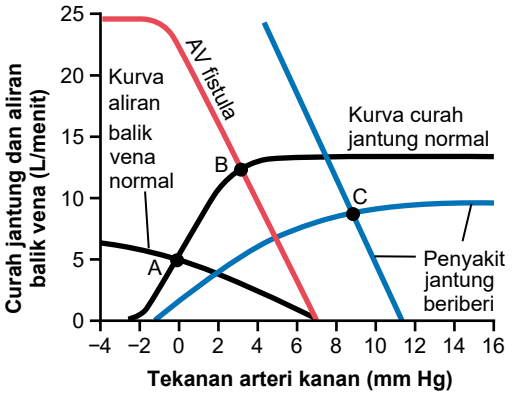

**Gambar 22-7** Pengobatan penyakit jantung dekompensasi, memperlihatkan efek digitalis dalam meningkatkan kurva curah jantung, dan hal ini selanjutnya akan menyebabkan peningkatan keluaran urine dan pergeseran yang progresif pada kurva aliran balik vena ke kiri.

ncapai titik E pada Gambar 22-6, dan kita teruskan ke titik E yang sama pada Gambar 22-7. Pada saat ini, digitalis diberikan untuk menguatkan jantung. Hal ini akan meningkatkan kurva curah jantung ke tingkat yang diperlihatkan pada Gambar 22-7, tetapi tidak timbul perubahan yang segera pada kurva aliran balik vena. Oleh karena itu, kurva curah jantung yang baru akan berimbang dengan kurva aliran balik vena di titik G. Curah jantung saat ini adalah 5,7 L/menit, yaitu nilai yang lebih besar daripada nilai kritis sebesar 5 L yang diperlukan agar ginjal dapat mengekskresikan urine dalam jumlah normal. Oleh karena itu, ginjal mengeluarkan lebih banyak cairan dibanding keadaan normal, sehingga menimbulkan *diuresis*, yang merupakan efek pengobatan digitalis yang telah sangat dikenal.

Kehilangan cairan secara progresif selama beberapa hari akan menurunkan tekanan pengisian sistemik rata-rata kembali ke 11,5 mm Hg, dan kurva aliran balik vena baru menjadi kurva bertanda "beberapa hari kemudian." Kurva ini berimbang dengan kurva curah jantung dari jantung yang mengalami digitalisasi di titik H, yakni pada curah jantung sebesar 5 L/menit dan tekanan atrium kanan sebesar 4,6 mm Hg. Curah jantung inilah yang tepat dibutuhkan agar tercipta keseimbangan cairan normal. Oleh karena itu, tidak ada cairan tambahan yang akan hilang dan tidak akan ada penambahan cairan. Akibatnya, sistem sirkulasi sekarang telah stabil, atau dengan kata lain, dekompensasi gagal jantung telah mengalami "kompensasi." Dengan cara lain dapat juga dinyatakan sebagai berikut, keadaan akhir sirkulasi yang mantap ditegaskan oleh titik persilangan dari ketiga kurva: kurva curah jantung, kurva aliran balik vena, dan nilai kritis keseimbangan cairan normal. Mekanisme kompensasi secara otomatis akan menstabilkan sirkulasi, bila ketiga kurva tersebut menyilang di titik yang sama.

## Analisis Grafik Gagal Jantung dengan Curah Jantung yang Tinggi

Gambar 22-8 memberikan analisis dari dua bentuk gagal jantung karena curah jantung tinggi. Salah satu di antaranya disebabkan oleh *fistula arteriovenosa* yang membebani jantung secara berlebihan akibat aliran balik vena yang besar, meskipun kemampuan pemompaan jantung tidak menurun. Penyebab lainnya adalah penyakit *beriberi*, yang menyebabkan aliran balik vena sangat meningkat karena penurunan tahanan pembuluh sistemik, tetapi pada saat yang bersamaan, kemampuan pemompaan jantung menurun.




**Gambar 22-8** Analisis grafik pada kedua bentuk yang menyebabkan gagal jantung dengan curah jantung tinggi: (1) fistula arteriovenosa (AV) dan (2) penyakit jantung beriberi.

**Fistula Arteriovenosa.** Kurva "normal" pada Gambar 22-8 menandakan kurva curah jantung normal dan kurva aliran balik vena normal. Kedua kurva ini saling berimbang di titik A, yang menggambarkan curah jantung normal sebesar 5 L/menit dan tekanan atrium kanan normal sebesar 0 mm Hg.

Sekarang mari kita anggap bahwa resistansi atau tahanan pembuluh sistemik (*tahanan pembuluh perifer total*) menjadi sangat menurun akibat pembukaan fistula arteriovenosa yang sangat besar (pembukaan langsung di antara arteri besar dan vena besar). Kurva aliran balik vena memutar ke atas dan menjadi kurva yang bertanda "fistula A-V." Kurva aliran balik vena ini berimbang dengan kurva curah jantung normal di titik B, dengan curah jantung sebesar 12,5 L/menit dan tekanan atrium kanan sebesar 3 mm Hg. Jadi, curah jantung menjadi sangat meningkat, tekanan atrium kanan sedikit naik, dan terdapat tanda-tanda bendungan perifer yang ringan. Jika orang tersebut berusaha untuk berolahraga, ia hanya mempunyai sedikit cadangan jantung karena jantung telah mendekati kapasitas maksimumnya untuk memompa darah tambahan melalui fistula arteriovenosa. Keadaan ini menyerupai kondisi gagal jantung dan disebut "gagal karena curah jantung tinggi," tetapi dalam kenyataannya, jantung dibebani secara berlebihan karena aliran balik vena yang besar.

**Beriberi.** Gambar 22-8 memperlihatkan perubahan pada kurva curah jantung dan kurva aliran balik vena karena *beriberi*. Tingkat penurunan kurva curah jantung disebabkan oleh melemahnya jantung akibat avitaminosis (terutama kekurangan thiamin) yang menyebabkan sindrom beriberi. Melemahnya jantung telah menurunkan aliran darah ke ginjal. Oleh karena itu, ginjal akan meretensi sejumlah besar cairan tubuh tambahan, yang selanjutnya meningkatkan tekanan pengisian sistemik rata-rata (ditandai oleh titik persilangan antara kurva aliran balik vena dan nilai curah jantung nol) dan nilai normal sebesar 7 mm Hg naik menjadi 11 mm Hg. Hal ini akan menggeser kurva aliran balik vena ke kanan. Akhirnya, kurva aliran balik vena berputar ke atas dari kurva normal karena avitaminosis telah menyebabkan dilatasi pembuluh darah perifer, seperti yang dijelaskan pada Bab 17.

Kedua kurva yang berwarna abu-abu (kurva aliran balik vena dan kurva curah jantung) saling menyilang di titik C, yang menggambarkan keadaan sirkulasi pada beriberi, dengan tekanan atrium kanan pada keadaan ini sebesar 9 mm Hg dan curah jantung kira-kira 65 persen di atas normal; curah jantung yang tinggi ini tetap timbul meskipun jantung dalam keadaan lemah, seperti yang digambarkan oleh garis mendatar dengan nilai yang menurun dari kurva curah jantung.

## Daftar Pustaka


Abraham WT, Greenberg BH, Yancy CW: Pharmacologic therapies across the continuum of left ventricular dysfunction, *Am J Cardiol* 102:21G-28G, 2008.

Andrew P: Diastolic heart failure demystified, *Chest* 124:744, 2003.

Bers DM: Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure, *Physiology (Bethesda)* 21:380, 2006.

Braunwald E: Biomarkers in heart failure, *N Engl J Med* 358:2148, 2008. Dorn GW 2nd, Molkentin JD: Manipulating cardiac contractility in heart failure: data from mice and men, *Circulation* 109:150, 2004.

Floras JS: Sympathetic activation in human heart failure: diverse mecha-nisms, therapeutic opportunities, *Acta Physiol Scand* 177:391, 2003.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.

Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure, *Circulation* 117:1717, 2008.

Ikeda Y, Hoshijima M, Chien KR: Toward biologically targeted therapy of calcium cycling defects in heart failure, *Physiology (Bethesda)* 23:6, 2008. Lohmeier TE: Neurohumoral regulation of arterial pressure in hemorrhage and heart failure, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R810, 2002.

Mehra MR, Gheorghiade M, Bonow RO: Mitrat regurgitation in chronic heart failure: more questions than answers? *Curr Cardiol Rep* 6:96, 2004.

McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part I, *Circulation* 105:2099, 2002.

McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part II, *Circulation* 105:2223, 2002.

Morita H, Seidman J, Seidman CE: Genetic causes of human heart failure, *J Clin Invest* 115:518, 2005.

Pfisterer M: Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock, *Lancet* 362:392, 2003.

Pitt B: Aldosterone blockade in patients with chronic heart faiture, *Cardiol Clin* 26:15, 2008.

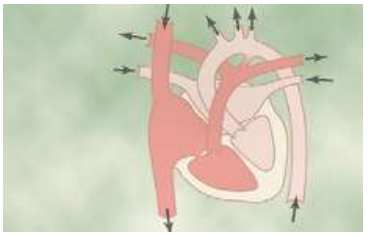
Reynolds HR, Hochman JS: Cardiogenic shock: Current concepts and improving outcomes, *Circulation* 117:686, 2008.

Spodick DH: Acute cardiac tamponade, *N Engl J Med* 349:684, 2003.

Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function, *Circulation* 105:1387, 2002.

Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure, *Hypertension* 48:1005, 2006.

# Katup Jantung dan Bunyi Jantung; Kelainan Katup dan Jantung Bawaan



Fungsi katup jantung telah dibahas di Bab 9, dinyatakan bahwa *penutupan* katu menyebabkan bunyi yang dapat didengar. Biasanya, tidak ada bunyi yang dapat didengar saat katup membuka.

Dalam bab ini, kita mula-mula akan membahas faktor-faktor yang menimbulkan bunyi jantung, baik dalam keadaan normal maupun abnormal. Kemudian kita akan membahas perubahan yang terjadi pada sistem sirkulasi secara keseluruhan saat terdapat kelainan katup dan kelainan jantung bawaan.

## Bunyi Jantung

### Bunyi Jantung Normal

Dengan stetoskop kita dapat mendengar bunyi jantung normal, yang biasanya dideskripsikan sebagai "lub, dub, lub, dub': Bunyi "lub" dikaitkan dengan penutupan katup atrioventrikel (A-V) pada permulaan sistol, dan bunyi "dub" dikaitkan dengan penutupan katup semilunaris (aorta dan pulmonaris) pada akhir sistol. Bunyi "lub" disebut *bunyi jantung pertama*, dan "dub" disebut *bunyi jantung kedua*, karena siklus pompa jantung normal dianggap dimulai saat penutupan katup A-V pada permulaan sistol ventrikel.

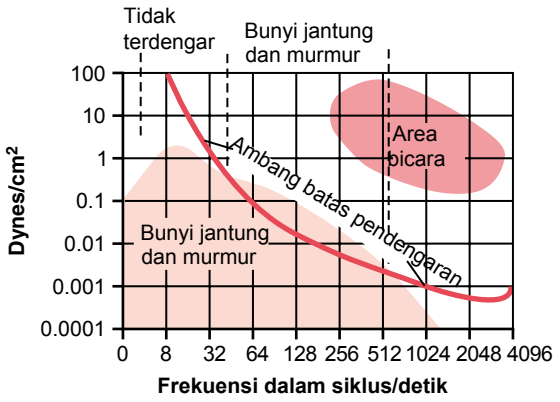
**Penyebab Bunyi Jantung Pertama dan Kedua.** Semula di duga bahwa penyebab bunyi jantung adalah "benturan" (slapping) dari daun-daun katup secara bersama-sama sehingga menimbulkan getaran. Namun, getaran ini ternyata hanya menimbulkan suara, yang kalaupun ada, hanya kecil saja karena darah yang terdapat di antara daun katup meredam efek benturan dan mencegah timbulnya bunyi yang jelas. Ternyata, penyebab bunyi ialah *getaran pada katup yang tegang segera setelah penutupan bersama dengan getaran dinding jantung yang berdekatan, dan pembuluh-pembuluh utama sekitar jantung.* Jadi, untuk mencetuskan bunyi jantung pertama, kontraksi ventrikel mula-mula menyebabkan aliran balik darah secara tiba-tiba yang mengenai katup A-V (katup mitral dan katup trikuspid), sehingga katup ini menutup dan mengembung ke arah atrium sampai korda tendinea secara tiba-tiba menghilangkan pengembungan ini. Elastisitas korda tendinae dan katup yang tegang kemudian akan-mendorong aliran darah balik tersebut kembali ke setiap ventrikel. Hal ini menyebabkan darah dan dinding ventrikel serta katup yang tegang bergetar dan menimbulkan getaran turbulensi dalam darah. Getaran kemudian merambat melalui jaringan di dekatnya ke dinding dada, sehingga dapat terdengar sebagai bunyi dengan menggunakan stetoskop.

Bunyi jantung kedua ditimbulkan oleh penutupan katup semilunaris yang tiba-tiba pada akhir sistol. Ketika katup semilunaris menutup, katup ini menonjol ke arah ventrikel dan regangan elastis katup akan melentingkan darah kembali ke arteri, yang menyebabkan darah memantul bolak-balik untuk sesaat antara dinding arteri dan katup semilunaris dan juga antara katup dan dinding ventrikel. Getaran yang terjadi di dinding arteri kemudian dihantarkan terutama di sepanjang arteri. Bila getaran dari pembuluh atau ventrikel mengenai "dinding suara," misalnya dinding dada, getaran ini menimbulkan suara yang dapat didengar.

**Tinggi Nada dan Durasi Bunyi Jantung Pertama dan Kedua.** Durasi setiap bunyi jantung sedikit lebih dari 0,10 detik bunyi pertama kira-kira 0,14 detik dan yang ke dua kira-kira 0,11 detik. Penyebab lebih singkatnya bunyi kedua adalah karena katup semilunaris lebih tegang daripada katup A-V, sehingga katup-katup ini bergetar untuk masa waktu yang lebih pendek daripada katup A-V.

Kisaran frekuensi yang dapat didengar (tinggi nada) pada bunyi jantung pertama dan kedua, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 23-1, dimulai pada frekuensi yang paling rendah yang dapat dideteksi oleh telinga, kira-kira 40 siklus/detik, dan terus naik sampai sekitar 500 siklus/detik. Bila digunakan alat elektronik khusus untuk merekam bunyi, bagian terbesar rekaman bunyi terletak pada frekuensi dan tingkat suara di bawah kisaran bunyi yang dapat didengar, terendah pada 3 sampai 4 siklus/ detik dan memuncak pada sekitar 20 siklus/detik, seperti diilustrasikan pada daerah berbayang bagian bawah Gambar 23-1. Untuk alasan ini, bagian utama bunyi jantung dapat direkam secara elektronik menggunakan fonokardiogram meskipun bunyi jantung tersebut tidak dapat didengar dengan stetoskop.

Bunyi jantung kedua normalnya memiliki frekuensi lebih tinggi daripada bunyi jantung pertama karena dua alasan berikut. (1) ketegangan katup semilunaris jauh lebih besar dibandingkan dengan katup A-V dan (2) lebih besarnya koefi-




**Gambar 23-1** Amplitudo getaran bunyi jantung dan murmur jantung dengan frekuensi yang berbeda dalam hubungannya dengan ambang batas pendengaran, menunjukkan kisaran bunyi yang dapat didengar adalah antara 40 hingga 520 siklusidet. (Dimodifikasi dari Buttetworth JS, Chassin JL, McGrath JJ: Cardiac Auscultation, 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1960.)

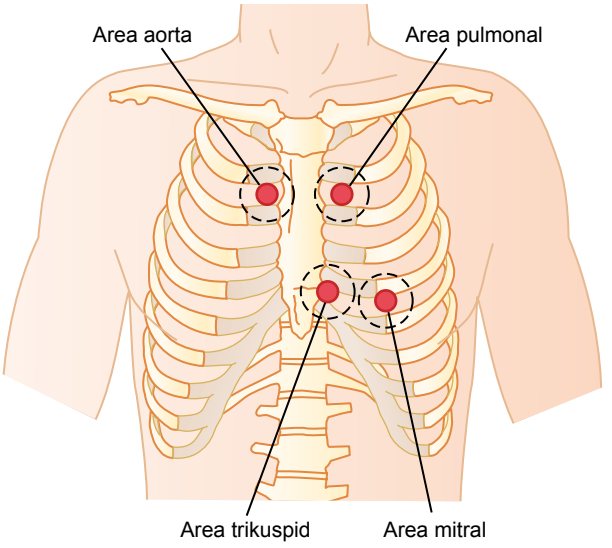
-sien elastisitas ketegangan dinding arteri, yang merupakan ruang getar utama untuk bunyi kedua, dibandingkan dengan ruang ventrikel yang jauh lebih longgar dan kurang elastis, yang merupakan sistem getar bunyi jantung pertama. Para klinisi menggunakan perbedaan bunyi ini untuk membedakan sifat-sifat khusus pada kedua bunyi tersebut.

**Bunyi Jantung Ketiga.** Kadang-kadang terdengar bunyi jantung ketiga yang lemah dan bergemuruh pada awal *sepertiga bagian tengah diastol.* Keterangan logis namun belum terbukti mengenai bunyi ini ialah osilasi darah bolak-balik antara dinding-dinding ventrikel yang dicetuskan oleh masuknya darah dengan cepat dari atrium. Keadaan ini analog dengan air kran yang mengalir masuk ke dalam sebuah kantong kertas. Aliran air ini akan bergetar bolak-balik antara dinding-dinding kantong sehingga dinding kantong juga ikut bergetar. Alasan bunyi jantung ketiga baru terdengar pada sepertiga bagian tengah diastol ialah mungkin karena pada permulaan diastol, ventrikel belum cukup terisi sehingga belum terdapat tegangan elastik yang cukup dalam ventrikel untuk menimbulkan lentingan. Frekuensi bunyi ini biasanya begitu rendah sehingga telinga kita tidak dapat mendengarnya; namun bunyi sering kali dapat direkam pada fonokardiogram.

**Bunyi Atrium (Bunyi Jantung Keempat).** Bunyi atrium kadang-kadang dapat terekam pada fonokardiogram, tetapi dengan stetoskop hampir tidak dapat terdengar karena frekuensinya yang rendah dan lemah biasanya 20 siklus/detik atau kurang. Bunyi ini timbul saat atrium berkontraksi, dan kemungkinan disebabkan oleh meluncurnya darah ke dalam ventrikel, sehingga menimbulkan getaran seperti yang terjadi pada bunyi jantung ketiga.

### Tempat di Permukaan Dada untuk Melakukan Auskultasi Bunyi Jantung Normal.

Untuk mendengarkan suara-suara dalam tubuh, biasanya memakai *stetoskop,* disebut *auskultasi.* Gambar 23-2 memperlihatkan tempat-tempat pada dinding dada yang merupakan tempat terbaik untuk mengenali bunyi katup jantung yang ber-




**Gambar 23-2** Daerah dada yang paling baik untuk mendengarkan bunyi tiap katup.

beda-beda. Meskipun bunyi dari seluruh katup dapat didengar dari seluruh daerah ini, para ahli jantung mengenali bunyi dari berbagai katup melalui proses eliminasi; yaitu, dengan memindahkan stetoskop dari suatu tempat ke tempat lainnya, memperhatikan kekerasan suara di tempat yang berbeda dan secara bertahap memilih komponen-komponen suara dari setiap katup.

Tempat untuk mendengarkan berbagai bunyi jantung tidak tepat di atas katup yang akan didengarkan. Tempat mendengarkan bunyi katup aorta terletak di atas aorta karena penghantaran suara naik ke aorta, dan daerah pulmonal terletak di atas arteri pulmonalis. Daerah trikuspid berada di atas ventrikel kanan, dan daerah mitral di atas apeks ventrikel kiri, yang merupakan bagian jantung terdekat dengan dinding dada; jantung berputar sedemikian rupa sehingga sebagian besar ventrikel kiri terletak lebih di belakang.

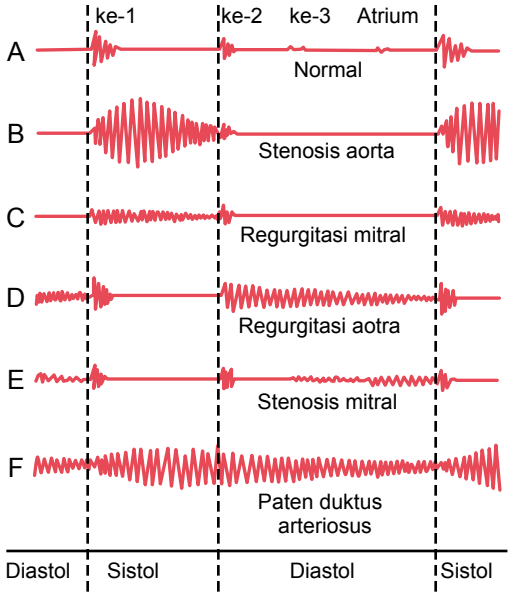
### Fonokardiogram

Jika suatu mikrofon yang dibuat khusus untuk mendeteksi suara berfrekuensi rendah ditempatkan di dada, bunyi jantung dapat diperkeras dan direkam oleh alat perekam berkecepatan tinggi. Perekam ini disebut *fonokardiogram,* dan bunyi jantung tampak sebagai gelombang, seperti yang terlihat secara skematis pada Gambar 23-3. Rekaman A merupakan contoh bunyi jantung normal, memperlihatkan getaran bunyi jantung pertama, kedua, dan ketiga, bahkan bunyi atrium yang sangat lemah. Khususnya perhatikan bunyi jantung ketiga dan bunyi atrium, masing-masing merupakan bunyi gemuruh berfrekuensi sangat rendah. Bunyi jantung ketiga hanya dapat direkam pada sepertiga sampai setengah dari seluruh manusia, sedangkan bunyi atrium dapat direkam mungkin pada seperempat dari seluruh manusia.

### Kelainan Katup

#### Kelainan Katup Reumatik

Sampai sejauh ini jumlah terbesar kelainan katup adalah akibat *demam reumatik.* Demam reumatik adalah penyakit autoimun yang merusak atau menghancurkan katup-katup jantung. Peristiwa ini biasanya dicetuskan oleh toksin streptokokus dengan cara sebagai berikut.




**Gambar 23-3** Fonokardiogram jantung normal dan abnormal.

Urutan kejadian hampir selalu dimulai dengan infeksi streptokokus yang disebabkan secara spesifik oleh streptokokus hemolitik grup A. Bakteri ini pada awalnya menyebabkan nyeri tenggorokan, *scarlet fever,* atau infeksi telinga tengah. Tetapi streptokokus juga melepaskan beberapa protein berbeda untuk melawan antibodi yang terbentuk oleh sistem retikuloendotelial manusia. Antibodi bereaksi tidak hanya dengan protein streptokokus tetapi juga dengan protein jaringan tubuh lain, sering kali menimbulkan kerusakan imunologis yang berat. Reaksi ini berlanjut terus selama antibodi menetap dalam darah-1 tahun atau lebih.

Demam reumatik menyebabkan kerusakan terutama di daerah yang peka, seperti katup jantung. Derajat kerusakan katup jantung berbanding langsung dengan kadar dan lamanya antibodi ini berada dalam tubuh. Prinsip-prinsip imunitas yang berkaitan dengan jenis reaksi ini dibahas di Bab 34, dan di Bab 31 karena glomerulonefritis akut ginjal mempunyai dasar imunologis yang sama.

Pada demam reumatik, terjadi pertumbuhan lesi berbenjol yang mengandung fibrin dan disertai perdarahan luas di sepanjang tepi katup jantung yang meradang. Oleh karena katup mitral menerima lebih banyak trauma sewaktu kerja dibanding katup-katup lainnya, maka katup ini yang paling sering mengalami kerusakan serius, sedangkan katup aorta merupakan katup kedua yang sering mengalami cedera. Bila katup jantung kanan yang terkena, yaitu katup trikuspid dan pulmonal, biasanya tidak begitu berat, kemungkinan karena tekanan stres rendah yang bekerja pada katup-katup ini lebih kecil dibanding dengan tekanan stres tinggi yang bekerja pada katup-katup jantung kiri.

**Parut pada Katupa** Lesi pada demam reumatik akut sering kali terjadi secara bersamaan pada daun katup yang berdekatan, sehingga tepi-tepi daun melekat menjadi satu. Beberapa minggu, bulan, atau tahun kemudian, lesi menjadi jaringan parut, yang secara permanen menyatukan bagian-bagian daun katup yang-berdekatan. Selain itu, bagian tepi daun yang bebas, yang pada keadaan normal bersifat seperti lembaran film dan berkibar bebas, sering kali menjadi massa parut yang kaku.

Katup yang daun-daunnya saling melekat demikian hebat sehingga darah tidak dapat melaluinya biasanya dika-takan mengalami *stenosis*. Sebaliknya, bila tepi-tepi katup banyak mengalami kerusakan oleh jaringan parut sehingga katup itu tidak dapat menutup ketika ventrikel berkontraksi, maka terjadi *regurgitasi* (aliran balik) darah, kteika katup sarusnya tertutup. Biasanya tidak ada stenosis yang terjadi tanpa disertai oleh sedikitnya beberapa derajat regurgitasi, demikian pula sebaliknya.

**Penyebab Lain Klainan Katup.** Stenosis atau tidak adanya satu atau leih daun katup kadang-kadang juga terjadi sebagai *kelainan kongenital.* Keadaan tidak ada-nya daun katup sama sekali jarang terjadi; stenosis kon-genital bersifat lebih sering, dan ini akan diuraikan kemudian di bab ini.

## Murmur Jantung yang Disebabkan oleh Kelainan Katup

Pada fonokardiogram dalam Gambar 23-3 terlihat berbagai bunyi jantung abnormal, yang dikenal sebagai "murmur jantung", yang terjadi bila terdapat kelainan katup, sebagai berikut.

**Murmur Sistolik pada Stenosis Katup Aorta.** Pada stenosis aorta, darah disemburkan dari ventrikel kiri melalui sebuah lubang dengan jaringan fibrosa yang sempit di katup aorta. Akibat adanya tahanan terhadap ejeksi, kadang-kadang tekanan darah dalam ventrikel kiri meningkat sampai setinggi 300 mm Hg, sementara tekanan di aorta tetap normal. Jadi, terbentuk efek pipa semprot *(nozzle effect)* yang terjadi *selama sistol,* dengan darah yang disemburkan dengan kecepatan sangat tinggi melalui lubang kecil di katup. Keadaan ini menyebabkan *turbulensi hebat* pada darah di pangkal aorta. Darah turbulen yang mengenai dinding aorta menimbulkan getaran yang hebat, sehingga timbul murmur yang keras (lihat rekaman B, Gambar 23-3) saat sistol dan dihantarkan di sepanjang aorta superior dan bahkan ke dalam arteri-arteri besar di leher. Suara ini kasar dan pada stenosis berat kadang-kadang demikian kerasnya sehingga dapat terdengar pada jarak beberapa kaki dari pasien. Selain itu, getaran suara sering dapat teraba oleh tangan yang diletakkan di dada bagian atas dan leher bagian bawah, peristiwa ini dikenal sebagai *"thrill".*

**Murmur Diastolik pada Regurgitasi Katup Aorta.** Pada regurgitasi aorta, tidak terdengar suara abnormal selama sistol, tetapi *selama diastol,* darah mengalir balik dari aorta bertekanan-tinggi ke ventrikel kiri, menimbulkan murmur "seperti suara meniup" yang relatif bernada tinggi dengan desis yang terdengar maksimal di atas ventrikel kiri (lihat rekaman D, Gambar 23-3), Murmur ini diakibatkan oleh *turbulensi* darah yang menyembur balik dan bertemu dengan darah yang telah berada dalam tekanan diastolik ventrikel kiri yang rendah.

**Murmur Sistolik pada Regurgitasi Katup Mitral.** Pada regurgitasi mitral, darah mengalir balik melalui katup mitral ke dalam atrium kiri *selama sistol.* Keadaan ini juga menimbulkan suara "seperti tiupan" berfrekuensi tinggi dan suara "mendesis" (lihat rekaman C, Gambar 23-3) yang serupa dengan bunyi pada regurgitasi katup aorta tetapi terjadi saat sistol. Suara ini terutama dihantarkan dengan keras ke atrium kiri. Namun, atrium kiri terletak dalam sekali di rongga dada sehingga sukar untuk mendengarkan suara ini tepat di atas atr-

-ium. Akibatnya, suara pada regurgitasi mitral dihantarkan ke dinding dada teru-tama melalui ventrikel kiri ke apeks jantung.

**Murmur Diastolik pada Stenosis Katup Mitral.** Pada stenosis katup mitral, darah mengalir dari atrium kiri ke ventrikel kiri melalui katup mitral yang mengalami stenosis dengan susah payah, dan karena tekanan dalam atrium kiri jarang meningkat di atas 30 mm Hg, selisih tekanan yang besar untuk mendorong darah dari atrium kiri ke ventrikel kiri tidak terjadi. Akibat-nya, bunyi abnormal yang terdengar pada stenosis katup mitral (lihat rekaman E, Gambar 23-3) biasanya lemah dan dengan frekuensi sangat rendah sehingga sebagian besar spektrum suara berada di bawah frekuensi terendah dari pendengaran manusia.

Selama bagian awal diastol, ventrikel kiri dengan katup mitral yang stenosis mengandung sedikit sekali darah dan dindingnya demikian lunak sehingga darah tidak memantul bolak-balik di antara dinding-dinding ventrikel. Oleh karena alasan ini, bahkan pada stenosis katup mitral yang hebat sekali pun, sama sekali tidak terdengar murmur selama sepertiga awal diastol. Kemudian, setelah terisi sebagian, ventrikel telah cukup teregang sehingga darah dipantulkan bolak-balik, dan mulai terjadi murmur yang bergemuruh rendah.

**Fonokardiogram Murmur Katup.** Fonokardiogram B, C, D, dan E pada Gambar 23-3 memperlihatkan, secara berturut-turut, rekaman ideal dari pasien stenosis katup aorta, regurgitasi katup mitral, regurgitasi katup aorta, dan stenosis katup mitral. Jelas terlihat dari fonokardiogram ini bahwa lesi pada stenosis katup aorta menimbulkan bunyi murmur paling keras, sedangkan lesi pada stenosis katup mitral menimbulkan bunyi terlemah. Fonokardiogram memperlihatkan bagaimana intensitas murmur bervariasi selama berbagai bagian sistol dan diastol, dan lamanya setiap murmur relatif juga terlihat jelas. Perhatikan terutama bahwa murmur pada stenosis katup aorta dan regurgitasi katup mitral hanya terjadi selama sistol, sedangkan murmur pada regurgitasi katup aorta dan stenosis katup mitral hanya terjadi selama diastol. Jika pembaca tidak mengerti mengenai saat-saat terjadinya murmur ini sebaiknya baca kembali sampai akhirnya dapat mengerti.

## Dinamika Sirkulasi Abnormal pada Penyakit Katup Jantung

### Dinamika Sirkulasi pada Stenosis Katup Aorta dan Regurgitasi Katup Aorta

Pada *stenosis katup aorta,* ventrikel kiri yang berkontraksi tidak dapat mengosongkan diri secara adekuat, sedangkan pada regurgitasi katup aorta, darah mengalir kembali ke ventrikel dari aorta setelah ventrikel memompakan darah ke aorta. Oleh karena itu, pada kasus yang mana pun, *curah volume sekuncup netto* jantung berkurang.

Terjadi beberapa kompensasi penting yang dapat mengurangi keparahan kelainan sirkulasi ini. Beberapa kompensasi tersebut ialah sebagai berikut.

**Hipertrofi Ventrikel Kiri.** Pada stenosis aorta dan regurgitasi aorta, otot ventrikel kiri mengalami hipertrofi akibat peningkatan beban kerja ventrikel.

Pada *regurgitasi,* ruang ventrikel kiri juga membesar untuk menampung seluruh darah yang kembali dari aorta. Kadang-kadang massa otot ventrikel kiri bertambah empat sampai lima kali lipat, membuat jantung kiri sangat besar.

Bila katup aorta mengalami stenosis berat, otot yang hipertrofi ini memungkinkan ventrikel kiri untuk menimbulkan tekanan intraventrikel sebesar 400 mm Hg pada puncak sistolik.

Pada regurgitasi katup aorta yang berat, otot yang hipertrofi kadang-kadang memungkinkan ventrikel kiri untuk memompakan curah volume sekuncup sebesar 250 ml, walaupun tiga perempat dari jumlah darah ini kembali ke ventrikel selama diastol, dan hanya seperempatnya mengalir terus ke aorta menuju seluruh tubuh.

**Peningkatan Volume Darah.** Efek lain yang membantu mengompensasi penurunan hasil bersih pemompaan ventrikel kiri ialah peningkatan volume darah. Ini terjadi akibat dari (1) sedikit penurunan tekanan arteri pada awalnya, ditambah (2) refleks sirkulasi perifer yang diinduksi oleh penurunan tekanan tersebut. Kedua hal ini mengurangi pembentukan urine oleh ginjal, sehingga volume darah meningkat dan tekanan arteri rata-rata kembali normal. Selain itu, massa sel darah merah akhirnya meningkat akibat hipoksia ringan pada jaringan.

Peningkatan volume darah cenderung meningkatkan aliran balik vena ke jantung. Hal ini selanjutnya menyebabkan ventrikel kiri memompakan darah dengan tekanan ekstra yang dibutuhkan untuk mengimbangi abnormalitas dinamika pemompaan.

### Pada Akhirnya Terjadi Gagal Ventrikel Kiri, dan Timbul Edema Paru

Pada stadium awal stenosis aorta atau regurgitasi aorta, kemampuan intrinsik ventrikel kiri untuk beradaptasi terhadap peningkatan beban dapat menghindari terjadinya gangguan yang berarti pada fungsi sirkulasi seseorang selama beristirahat, di luar peningkatan hasil kerja yang dibutuhkan oleh ventrikel kiri. Oleh sebab itu, sering telah terjadi stenosis aorta atau regurgitasi aorta yang sangat berat, sebelum pasien mengetahui bahwa ia menderita penyakit jantung berat (misalnya tekanan sistolik dalam ventrikel kiri pada saat istirahat setinggi 200 mm Hg pada stenosis aorta, atau curah volume sekuncup ventrikel kiri telah menjadi dua kali lipat normal pada regurgitasi aorta).

Di atas tingkat kritis kelainan katup aorta ini, ventrikel kiri akhirnya tidak dapat menyesuaikan diri lagi dengan beban kerja. Akibatnya, ventrikel kiri melebar dan curah jantung mulai turun; darah pada saat yang bersamaan tertimbun di atrium kiri dan di paru di belakang ventrikel kiri yang kepayahan. Tekanan atrium kiri meningkat secara progresif, dan pada tekanan atrium kiri rata-rata di atas 25 sampai 40 mm Hg, muncul edema di paru, seperti yang diuraikan secara detail di Bab 38.

### Dinamika Stenosis Katup Mitral dan Regurgitasi Katup Mitral

Pada stenosis mitral, aliran darah dari atrium kiri ke ventrikel kiri terhambat, sedangkan pada regurgitasi mitral, banyak darah yang telah mengalir ke ventrikel kiri bocor kembali ke atrium kiri sela-

ma sistol dan bukan dipompakan ke aorta. Oleh karena itu, setiap kondisi ini mengurangi jumlah netto darah yang mengalir dari atrium kiri ke ventrikel kiri.

**Edema Paru pada Penyakit Katup Mitral.** Penimbunan darah dalam atrium kiri menyebabkan peningkatan progresif pada tekanan atrium kiri, dan ini akhirnya dapat menimbulkan edema paru serius. Biasanya, edema letal tidak akan terjadi sampai tekanan rata-rata atrium kiri naik di atas 25 mm Hg dan kadang-kadang sampai setinggi 40 mm Hg, karena terjadi pelebaran pembuluh limfe paru beberapa kali lipat sehingga dapat membawa cairan dari jaringan paru dengan cepat.

**Pembesaran Atrium Kiri dan Fibrilasi Atrium.** Tekanan atrium kiri yang tinggi juga menyebabkan pembesaran progresif atrium kiri, meningkatkan jarak yang harus ditempuh oleh impuls eksitasi elektris jantung di dinding atrium. Jarak ini akhirnya dapat memanjang sedemikian rupa sehingga menjadi predisposisi untuk terjadinya gerak melingkar sinyal eksitasi, seperti yang dibahas di Bab13. Oleh karena itu, pada stadium akhir penyakit katup mitral, terutama pada stenosis mitral, biasanya terjadi fibrilasi atrium. Hal ini akan lebih mengurangi efektivitas pemompaan jantung dan, menyebabkan keadaan jantung yang lebih buruk.

**Kompensasi pada Penyakit Katup Mitral Tahap Awal.** Seperti yang juga terjadi pada penyakit katup aorta dan pada banyak jenis penyakit jantung kongenital, volume darah meningkat pada penyakit katup mitral, terutama akibat berkurangnya ekskresi air dan garam oleh ginjal. Peningkatan volume darah ini akan meningkatkan aliran balik vena ke jantung, dengan demikian membantu mengatasi efek kerusakan jantung. Oleh karena itu, setelah kompensasi, curah jantung hanya turun minimal sampai stadium akhir penyakit katup mitral, walaupun tekanan atrium kiri meningkat.

Oleh karena tekanan atrium kiri meningkat, darah mulai tertimbun di paru, akhirnya semua mengalir balik ke arteri pulmonalis. Selain itu, edema paru yang baru terjadi akan menyebabkan konstriksi arteriol-arteriol paru. Kedua hal ini secara bersama-sama akan meningkatkan tekanan arteri pulmonalis sistolik dan juga tekanan ventrikel kanan, kadang-kadang sampai setinggi 60 mm Hg, yang berarti lebih dari dua kali normal. Keadaan ini selanjutnya akan menyebabkan hipertrofi jantung kanan, yang sebagian mengompensasi peningkatan beban kerjanya.

### Dinamika Sirkulasi Selama Kerja Fisik pada Pasien dengan Kelainan Katup

Pada waktu kerja fisik, sejumlah besar darah vena kembali ke jantung dari sirkuasi perifer. Oleh karena itu, semua kelainan dinamik yang terjadi pada berbagai jenis penyakit katup jantung timbul kembali secara luar biasa. Bahkan pada penyakit katup jantung ringan, yang pada keadaan istirahat tidak menunjukkan gejala sama sekali, akan timbul gejala-gejala hebat sewaktu kerja fisik ringan. Sebagai contoh, pada pasien kelainan katup aorta, kerja fisik dapat menyebabkan terjadinya gagal ventrikel kiri akut yang disusul dengan *edema paru akut.* Demikian pula pada pasien penyakit katup mitral, kerja fisik dapat menyebabkan penimbunan darah yang begitu banyak dalam paru sehingga edema paru yang serius bahkan mematikan dapat timbul dalam waktu 10 menit.

Pada kasus-kasus penyakit katup yang ringan sampai sedang, *cadangan jantung* pasien berkurang sebanding dengan beratnya kelainan fungsi katup. Artinya, curah jantung tidak meningkat sebesar yang seharusnya selama kerja fisik. Oleh karena itu, otot-otot tubuh akan cepat mengalami kelelahan karena peningkatan aliran darah otot yang sedikit.

## Kelainan Dinamika Sirkulasi pada Kelainan Katup Kongenital

Kadang-kadang, jantung atau pembuluh-pembuluh darah di sekitar jantung mengalami kelainan pembentukan selama kehidupan janin; kelainan ini disebut *anomali kongenital.* Terdapat tiga jenis kelainan utama anomali kongenital jantung dari pembuluh-pembuluh di sekitar jantung: (1) stenosis saluran darah di beberapa tempat di jantung atau di pembuluh darah utama yang berhubungan erat dengan jantung, (2) suatu anomali yang mengakibatkan darah mengalir kembali dari jantung kiri atau aorta ke jantung kanan atau arteri pulmonal, jadi tidak mengalir melalui sirkulasi sistemik disebut pirau *(shunt) kiri ke kanan,* dan (3) anomali kelainan yang mengakibatkan darah mengalir secara langsung dari jantung kanan ke jantung kiri, jadi tidak mengalir melalui paru disebut pirau kanan ke kiri.

Pengaruh berbagai lesi stenotik yang berbeda dapat dimengerti dengan mudah. Sebagai contoh, *stenosis katup aorta kongenital* akan menyebabkan efek dinamik yang sama seperti stenosis katup aorta akibat lesi katup lain, yaitu kecenderungan untuk timbulnya edema paru berat dan penurunan curah jantung.

Jenis lain stenosis kongenital adalah koarktasio aorta, sering timbul hampir setinggi diafragma. Hal ini menyebabkan tekanan arteri di bagian atas tubuh (di atas tingkat koarktasio) menjadi lebih besar daripada tekanan di tubuh bagian bawah akibat adanya tahanan yang besar terhadap aliran darah lewat koarktasio ke tubuh bagian bawah; sebagian darah harus mengalir mengelilingi koarktasio melalui arteri kolateral yang kecil, seperti yang dibahas di Bab 19.

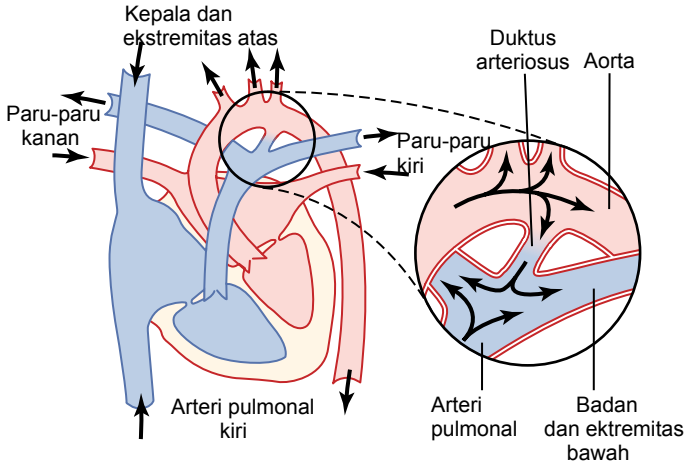
### Paten Duktus Arteriosus—Pirau Kiri ke Kanan

Selama kehidupan janin, paru berada dalam keadaan kolaps, dan faktor-faktor kompresi elastik paru yang mempertahankan alveoli agar tetap kolaps juga mempertahankan sebagian besar pembuluh darah paru tetap kolaps. Oleh karena itu, tahanan terhadap aliran darah melalui paru begitu besarnya sehingga tekanan arteri pulmonalis pada janin tinggi. Selain itu, karena tahanan yang rendah terhadap aliran darah dari aorta melalui pembuluh besar plasenta, maka tekanan dalam aorta janin lebih rendah daripada normal bahkan lebih rendah daripada-

arteri pulmonalis. Hal ini mengakibatkan hampir seluruh darah arteri pulmonalis mengalir melalui arteri khusus yang terdapat dalam janin yang menghubungkan arteri pulmonalis dengan aorta (Gambar 23-4), yaitu *duktus arteriosus,* jadi memintas paru. Keadaan ini memungkinkan resirkulasi darah dengan cepat melalui arteri sistemik janin tanpa harus melewati paru. Kurangnya aliran darah melalui paru tidak menimbulkan kerugian bagi janin karena darah dioksigenasi oleh plasenta.

**Penutupan Duktus Arteriosus setelah Lahir.** Segera setelah bayi lahir dan mulai bernapas, parunya mengembang; tidak hanya terjadi pengisian alveoli oleh udara tetapi juga tahanan terhadap aliran darah yang melalui vaskularisasi paru mengalami penurunan hebat, sehingga tekanan arteri pulmonalis turun. Bersamaan dengan itu, tekanan aorta naik akibat terhentinya aliran darah dari aorta ke plasenta secara mendadak. Jadi, tekanan di arteri pulmonalis turun, sementara tekanan di aorta naik. Sebagai akibatnya, aliran darah ke depan melalui duktus terhenti secara tiba-tiba pada saat lahir, dan, sekarang, darah mulai mengalir terbalik dari aorta ke arteri pulmonalis melalui duktus. Keadaan aliran darah terbalik yang baru ini menyebabkan duktus arteriosus menutup dalam waktu beberapa jam sampai beberapa hari pada kebanyakan bayi, sehingga aliran darah yang melalui duktus tidak ada lagi. Duktus diduga menutup karena darah aorta yang sekarang mengalir melalui duktus mempunyai kadar oksigen dua kali lebih tinggi daripada darah yang mengalir dari arteri pulmonalis ke duktus selama kehidupan janin. Kemungkinan oksigen menyebabkan konstriksi otot dinding duktus. Hal ini dibahas lebih lanjut di bab 83.

Sayangnya, sekitar 1 dari tiap 5.500 bayi, tidak mengalami penutupan duktus sehingga menimbulkan keadaan yang dikenal sebagai duktus arteriosus menetap *(patent ductus arteriosus),* ditunjukkan pada Gambar 23-4.




**Gambar 23-4** Duktus arteriosus menetap, warna abu-abu gelap menjelaskan perubahan darah vena menjadi darah yang teroksigenasi di berbagai titik pada sirkulasi. Diagram sebelah kanan menunjukkan aliran balik darah dari aorta ke arteri pulmonalis dan kemudian ke paru untuk kedua kalinya.

**Dinamika Sirkulasi pada Duktus Arteriosus Menetap yang Persisten.** Selama bulan-bulan awal dari kehidupan bayi, duktus arteriosus menetap biasanya tidak menimbulkan kelainan fungsi yang berat. Tapi seiring dengan bertambahnya usia anak, perbedaan antara tekanan tinggi di aorta dan tekanan lebih rendah di arteri pulmonalis meningkat secara progresif, dan seiring dengan itu meningkatkan jumlah darah yang mengalir balik dari aorta ke dalam arteri pulmonalis. Selain itu, tekanan darah aorta yang tinggi biasanya menyebabkan diameter duktus yang terbuka sebagian juga bertambah besar, mengakibatkan keadaan bertambah buruk.

**Resirkulasi melalui Paru.** Pada seorang anak lebih besar yang mengalami duktus arteriosus menetap, setengah sampai dua pertiga aliran darah aortanya kembali melalui duktus masuk ke dalam arteri pulmonalis, kemudian melalui paru, dan akhirnya kembali ke dalam ventrikel kiri dan aorta, berjalan melalui paru dan jantung kiri sebanyak dua kali atau lebih untuk setiap kali darah melalui sirkulasi sistemik. Orang ini *tidak terlihat sianosis sampai akhir hidupnya, saat jantung mengalami kegagalan atau terjadi bendungan paru.* Pada masa awal kehidupan, darah arteri sering kali teroksigenasi lebih baik daripada keadaan normal akibat adanya waktu tambahan darah melewati paru.

**Penurunan Cadangan Jantung dan Respiratorik.** Efek utama duktus arteriosus menetap terhadap pasien ialah menurunnya cadangan jantung dan respiratorik. Ventrikel kiri memompa kira-kira dua kali atau lebih curah jantung normal, dan kemampuan maksimum ventrikel untuk memompa setelah terjadi hipertrofi jantung adalah sekitar empat sampai tujuh kali normal. Oleh karena itu, selama kerja fisik, jumlah netto aliran darah ke bagian sisa tubuh yang lain tidak pernah dapat meningkat sampai ke nilai yang dibutuhkan untuk aktivitas berat. Pada kerja fisik yang agak berat, pasien tampak menjadi lemah bahkan pingsan karena gagal jantung.

Tekanan yang tinggi di pembuluh paru akibat aliran berlebihan melalui paru sering kali juga menimbulkan bendungan paru dan edema paru. Sebagai akibat dari beban berlebihan pada jantung dan khususnya karena kongesti pulmoner yang secara bertahap menjadi lebih berat sejalan dengan usia, sebagian besar pasien duktus menetap yang tidak dikoreksi akan meninggal antara usia 20 dan 40 tahun.

**Bunyi Jantung: Murmur Suara Mesin.** Pada bayi baru lahir dengan duktus arteriosus menetap, kadang-kadang tidak terdengar bunyi jantung abnormal karena jumlah aliran darah yang mengalir balik melalui duktus belum cukup menimbulkan murmur jantung. Tapi dengan bertambahnya umur bayi, pada usia 1 sampai 3 tahun, mulai terdengar murmur kasar seperti suara bertiup di daerah arteri pulmonalis pada dada, seperti yang ditunjukkan pada rekaman F Gambar 23-3. Bunyi ini jauh lebih keras selama sistol ketika tekanan aorta tinggi, dan tidak begitu keras selama diastol ketika tekanan aorta turun rendah, sehingga bunyi itu mengeras dan melemah sesuai dengan denyut jantung, membentuk suara yang disebut murmur suara mesin.

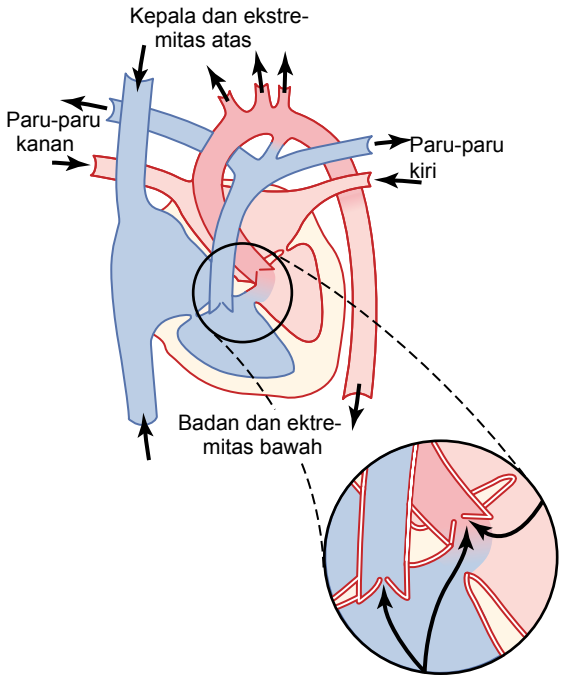
**Terapi Pembedahan.** Terapi pembedahan pada duktus arteriosus menetap sangat sederhana; yang perlu dikerjakan hanya mengikat duktus yang terbuka atau memotongnya dan menjahit kedua ujungnya. Bahkan, pembedahan ini merupakan satu operasi jantung yang pertama kali berhasil dilakukan.

### Tetralogi Fallot—Pirau Kanan ke Kiri

Tetralogi Fallot diperlihatkan pada Gambar 23-5; ini adalah penyebab paling sering "bayi biru': Sebagian besar darah memintas paru sehingga darah aorta masih merupakan darah vena yang tidak teroksigenasi. Dalam kondisi seperti ini, empat macam kelainan jantung terjadi secara bersamaan:

1. Aorta berasal dari ventrikel kanan bukan dari kiri, atau dari sebuah lubang pada septum, seperti terlihat dalam Gambar 23-5, sehingga menerima darah dari kedua ventrikel.
2. Arteri pulmonalis mengalami stenosis, sehingga darah yang mengalir dari ventrikel kanan ke paru jauh berkurang dari normal; justru, sebagian besar darah langsung masuk ke aorta, dengan demikian memintas paru.
3. Darah dari ventrikel kiri mengalir ke ventrikel kanan melalui lubang septum ventrikel dan kemudian ke aorta atau langsung ke aorta yang, melalui lubang ini.
4. Oleh karena jantung bagian kanan harus memompa sejumlah besar darah ke dalam aorta yang bertekanan tinggi, otot-ototnya akan sangat berkembang, sehingga terjadi pembesaran ventrikel kanan.

**Dinamika Sirkulasi Abnormal.** Telah jelas terlihat bahwa kesulitan fisiologis utama akibat tetralogi Fallot adalah karena darah tidak melewati paru sehingga tidak mengalami oksigenasi. Sebanyak 75 persen darah vena yang kembali ke jantung memintas langsung dari ventrikel kanan ke aorta tanpa mengalami oksigenasi.




**Ganbar 23-5** Tetralogi Fallot, diperlihatkan dengan warna abu-abu gelap bahwa sebagian besar darah vena dipintaskan dari ventrikel kanan ke aorta tanpa melalui paru.

Diagnosis tetralogi Fallot biasanya berdasarkan atas (1) kulit bayi mengalami sianosis (biru), (2) tekanan sistolik ventrikel kanan tinggi sewaktu dilakukan perekaman dengan kateterisasi, (3) terdapat perubahan khas pada gambaran radiologis bayangan jantung yang menunjukkan pembesaran ventrikel kanan, dan (4) angiogram (gambaran sinar-x) menunjukkan aliran darah abnormal melalui lubang septum interventrikel dan masuk ke dalam aorta, tapi terdapat aliran yang jauh lebih sedikit melalui arteri pulmonalis yang stenosis.

**Terapi Pembedahan.** Tetralogi Fallot biasanya dapat diterapi dengan sukses melalui pembedahan. Operasi yang biasa dilakukan ialah dengan membuka stenosis pulmonal, menutup septum yang berlubang, dan melakukan rekonstruksi terhadap jalur darah yang menuju aorta. Bila pembedahan berhasil, harapan hidup rata-rata meningkat dari hanya 3 sampai 4 tahun menjadi 50 tahun atau lebih.

### Penyebab Anomali Kongenital

Penyakit jantung kongenital bukan hal yang jarang, terjadi pada sekitar 8 dari 1.000 kelahiran hidup. Satu penyebab cacat jantung kongenital yang paling sering adalah infeksi virus pada ibu selama trimester pertama kehamilan, yaitu ketika jantung janin mulai terbentuk. Cacat ini terutama timbul bila ibu hamil terkena cacar Jerman; sehingga ahli kandungan mungkin menganjurkan untuk mengakhiri kehamilan jika terjadi cacar Jerman pada trimester pertama.

Beberapa cacat kongenital jantung bersifat herediter karena beberapa cacat telah diketahui terjadi pada kembar identik demikian juga pada generasi selanjutnya. Anak dari pasien-pasien yang diobati secara pembedahan untuk penyakit jantung kongenital mempunyai risiko menderita penyakit jantung kongenital sekitar 10 kali lebih banyak dibandingkan dengan anak-anak lain. Cacat jantung kongenital juga sering disertai dengan cacat tubuh bayi kongenital lainnya.

## Penggunaan Sirkulasi Ekstrakorporeal Selama Bedah Jantung

Hampir tidak mungkin untuk memperbaiki kelainan jantung dengan pembedahan sewaktu jantung masih memompa. Oleh karena itu, telah dibuat beberapa macam *mesin jantung-paru* buatan untuk menggantikan jantung dan paru selama jalannya pembedahan. Sistem seperti itu disebut *sirkulasi ekstrakorporeal.* Prinsipnya, sistem ini terdiri atas sebuah pompa dan alat untuk oksigenasi. Hampir setiap jenis pompa yang tidak menimbulkan hemolisis darah tampaknya dapat dipakai.

Beberapa metode yang diterapkan untuk oksigenasi darah ialah (1) memasukkan gelembung-gelembung oksigen ke dalam darah dan menghilangkan lagi gelembung-gelembung itu dari darah sebelum darah kembali ke tubuh pasien, (2) meneteskan darah ke atas permukaan lembaran plastik yang lu-

-as dalam lingkungan beroksigen, (3) melewatkan darah di atas permukaan cakram berotasi, dan (4) melewatkan darah di antara membran tipis atau melalui pipa-pipa tipis yang bersifat permeabel terhadap oksigen dan karbon dioksida.

Berbagai sistem yang berbeda semuanya memiliki penyulit, termasuk hemolisis darah, pembentukan bekuan kecil dalam darah, kemungkinan gelembung-gelembung kecil oksigen atau emboli kecil dari zat pencegah pembentuk busa masuk ke dalam arteri pasien, diperlukannya sejumlah besar darah untuk keberhasilan seluruh sistem, kegagalan untuk menukar oksigen dalam jumlah yang cukup, dan diperlukannya penggunaan heparin untuk mencegah terjadinya pembekuan darah pada sistem luar tubuh. Heparin juga menghalangi terjadinya pembekuan yang adekuat selama proses pembedahan. Namun, walaupun terdapat kesulitan-kesulitan ini, di tangan para ahli, pasien dapat bertahan hidup selama beberapa jam dengan menggunakan mesin jantung-paru selama pembedahan dalam jantung dilaksanakan.

## Hipertrofi Jantung pada Penyakit Katup dan Penyakit Jantung Kongenital

Hipertrofi otot jantung merupakan satu mekanisme terpenting bagi jantung untuk menyesuaikan diri terhadap beban kerja yang meningkat, apakah beban ini disebabkan oleh tingginya tekanan yang harus dihadapi oleh kontraksi otot jantung atau oleh meningkatnya curah jantung yang harus dipompakan. Beberapa dokter meyakini bahwa peningkatan kekuatan kontraksi otot jantung yang menyebabkan hipertrofi; yang lainnya meyakini bahwa tingkat metabolik otot yang meningkat merupakan rangsangan utama. Tidak peduli mana yang betul, kita dapat menghitung kira-kira berapa besar hipertrofi yang akan terjadi di setiap rongga jantung dengan cara mengalikan curah ventrikel dengan tekanan yang harus dilawan oleh kerja ventrikel, dengan titik berat pada tekanan. Jadi, hipertrofi terjadi pada sebagian besar penyakit katup dan penyakit kongenital, kadang-kadang menyebabkan berat jantung menjadi sebesar 800 gram dibandingkan dengan berat normalnya 300 gram.

**Efek Merugikan Hipertrofi Jantung Stadium Lanjut.** Meskipun hipertensi merupakan penyebab umum terjadinya hipertrofi jantung, hampir semua bentuk penyakit jantung termasuk penyakit katup dan jantung kongenital dapat merangsang pembesaran jantung.

Hipertrofi jantung "fisiologis" umumnya dianggap sebagai respons kompensasi jantung terhadap peningkatan beban kerja jantung, dan umumnya berguna untuk mempertahankan curah jantung menghadapi kelainan yang mengganggu efektivitas pompa janturig. Namun, hipertrofi derajat berlebihan dapat menjurus ke kegagalan jantung. Salah satu alasannya adalah karena peningkatan vaskularisasi koroner khususnya, tidaklah sebanding dengan peningkatan massa otot jantung. Alasan kedua adalah karena sering terjadi pembentukan fibrosis pada otot, khususnya pada otot subendokardium yang aliran darah koronernya rendah, sehingga jaringan fibrosa menggantikan otot jantung yang mengalami degenerasi. Adanya disproporsi relatif antara peningkatan massa otot terhadap aliran darah koroner dapat menimbulkan iskemia relatif apabila terjadi hipertrofi jantung dengan insufisiensi aliran koroner yang timbul karenanya. Oleh karena itu, nyeri angina sering menyertai hipertrofi jantung yang dikaitkan dengan penyakit katup atau jantung bawaan. Pembesaran jantung juga dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya aritmia, yang kemudian dapat menjurus ke gangguan fungsi jantung lebih lanjut dan kematian mendadak akibat fibrilasi.

## Daftar Pustaka


Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U: Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 106:1312, 2002.

Carabelto BA: The current therapy for mitral regurgitation, JAm Coll Cardiol 52:319, 2008.

Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, et Management of asymptomatic severe aortic stenosis, JAm Coll Cardiol 52:1279, 2008.

Dorn GW 2nd: The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy, *Hypertension* 49:962, 2007.

*Hoffman JI, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease, J Am Coll* Cardiol 39:1890, 2002.

Jenkins KJ,CorreaA,Feinstein JA, et at:Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics, Circulation 115:2995, 2007.

Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review, JAMA 287:1308, 2002.

McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis 4:240, 2004.

Nishimura RA, Holmes DR Jr: Clinical practice: hypertrophic obstructive cardiomyopathy, N Eng1J Med 350:1320, 2004.

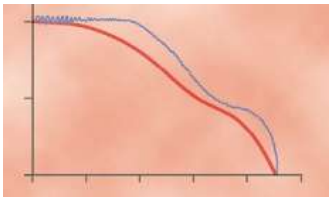
Reimold SC, Rutherford JD: Clinical practice: valvular heart disease in pregnancy, N EngIJ Med 349:52, 2003.

Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions, Circulation 117:1228, 2008.

Schoen FJ: Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering, Circulation 118:1864, 2008.

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: shunt lesions, Circulation 117:1090, 2008. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: complex congenital heart disease, Circulation 117:1340, 2008.

# Syok Sirkulasi dan Pengobatannya



Syok sirkulasi berarti ketidak cukupan aliran darah di seluruh tubuh sehingga jaringan tubuh mengalami kerusakan terutama karena terlampau sedikitnya oksigen dan zat makanan lainnya yang dikirimkan ke sel-sel jaringan. Bahkan sistem kardiovaskular itu sendiri otot jantung, dinding pembuluh darah, sistem vasomotor, dan bagian-bagian sirkulasi lainnya mulai rusak, sehingga syok, sekali terjadi, cenderung memburuk secara progresif.

## Penyebab Fisiologis Syok

### Syok Sirkulasi Akibat Penurunan Curah Jantung

Syok biasanya disebabkan oleh curah jantung yang tidak adekuat. Oleh karena itu, setiap keadaan yang menurunkan curah jantung jauh di bawah normal, akan mungkin menyebabkan syok sirkulasi. Ada dua macam faktor yang dapat memperberat penurunan curah jantung:

1. *Kelainan jantung yang menurunkan kemampuan jantung untuk memompa darah.* Kelainan ini meliputi khususnya infark miokard tetapi juga keadaan toksik jantung, disfungsi katup jantung yang berat, aritmia jantung, dan keadaan lainnya. Syok sirkulasi yang disebabkan oleh penurunan kemampuan pemompaan jantung disebut syok kardiogenik. Keadaan tersebut telah dibahas secara terperinci di Bab 22, dan dinyatakan bahwa sebanyak 70 persen pasien syok kardiogenik tidak akan bertahan hidup.
2. *Faktor-faktor yang menurunkan aliran balik vena* juga menurunkan curah jantung karena jantung tidak dapat memompa darah yang tidak mengalir ke dalamnya. Penyebab paling sering penurunan aliran balik vena adalah penurunan volume darah, tetapi aliran balik vena juga dapat berkurang sebagai akibat penurunan tonus vaskular, terutama pada saluran penampung darah vena, atau obstruksi aliran darah pada beberapa tempat di sirkulasi, terutama di lintasan aliran balik vena ke jantung.

### Syok Sirkulasi yangTerjadi tanpa Pengurangan Curah Jantung

Kadang-kadang, curah jantung besarnya normal atau bahkan melebihi normal, padahal pasien dalam keadaan syok sirkulasi. Hal ini dapat diakibatkan oleh (1) *laju metabolisme yang berlebihan, sehingga bahkan curah jantung yang normal pun tidak mencukupi, atau (2) pola perfusi jaringan yang abnormal, sehingga sebagian besar curah jantung mengalir melalui pembuluh darah selain pembuluh yang menyediakan nutrisi bagi jaringan lokal.*

Penyebab spesifik syok akan dibahas kemudian di bab ini. Untuk sementara waktu, perlu dicatat bahwa semua ini mengakibatkan *kurangnya pengiriman zat makanan ke jaringan dan organ penting, dan juga menyebabkan kurangnya pembuangan produk buangan sel dari jaringan*

### Apa yangTerjadi dengan Tekanan Arteri pada Syok Sirkulasi?

Banyak dokter berpendapat bahwa nilai tekanan arteri merupakan ukuran utama fungsi sirkulasi yang adekuat. Akan tetapi, tekanan arteri sering kali dapat sangat menyesatkan. Kadang-kadang, seseorang berada dalam syok berat namun tetap mempunyai tekanan arteri yang hampir normal karena refleks saraf yang sangat kuat mencegah turunnya tekanan. Pada keadaan lain, tekanan arteri dapat menurun sampai separuh normal, namun orang tersebut masih mempunyai perfusi jaringan normal dan tidak dalam keadaan syok.

Pada sebagian besar jenis syok, terutama syok yang disebabkan oleh kehilangan banyak darah, tekanan arteri menurun pada saat yang bersamaan dengan penurunan curah jantung, meskipun biasanya tidak sebanyak penurunan curah jantung.

### Kerusakan Jaringan merupakan Hasil Akhir Syok Sirkulasi

Sekali syok sirkulasi mencapai suatu keadaan berat yang kritis, tidak peduli apa penyebabnya, syok itu sendiri akan menyebabkan syok menjadi lebih berat. Artinya, aliran darah yang tidak adekuat menyebabkan jaringan tubuh mulai mengalami kerusakan, termasuk jantung dan sistem sirkulasi itu sendiri. Keadaan ini menyebabkan curah jantung semakin menurun, lalu timbullah lingkaran setan, dengan perkembangan syok sirkulasi yang semakin progresif, perfusi jaringan menjadi semakin kurang, syok menjadi semakin hebat, dan demikian

seterusnya sampai pasien meninggal. Keadaan pada tahap akhir syok sirkulasi inilah yang menjadi perhatian kita, karena pengobatan fisiologis yang sesuai sering kali dapat membalikkan keadaan dengan cepat dari arah kematian.

### Tahap-Tahap Syok

Oleh karena sifat-sifat khas syok sirkulasi dapat berubah pada berbagai derajat beratnya, syok dibagi dalam tiga tahap utama berikut.

1. *Tahap nonprogresif(kadang-kadang disebut juga tahap kompensasi).* Pada tahap ini, mekanisme kompensasi sirkulasi yang normal pada akhirnya akan menimbulkan pemulihan sempurna tanpa dibantu terapi dari luar.
2. *Tahap progresif.* Pada tahap ini, tanpa terapi syok menjadi semakin buruk sampai timbul kematian.
3. *Tahap ireversibel,* ketika syok telah jauh berkembang sedemikian rupa sehingga semua bentuk terapi yang diketahui tidak mampu lagi menolong pasien, meskipun, pada saat itu, orang tersebut masih hidup.

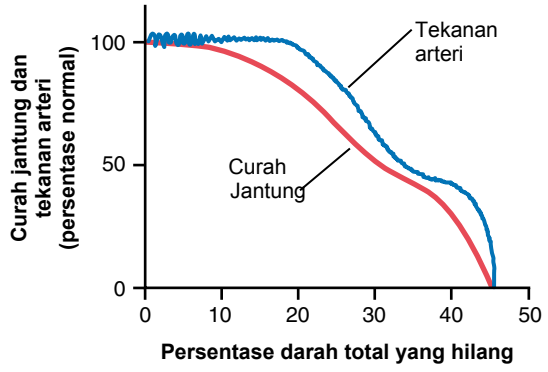
Sekarang, mari kita membahas berbagai tahap syok sirkulasi yang disebabkan oleh penurunan volume darah, yang memperlihatkan pninsip-prinsip dasar syok. Kemudian kita akan membahas sifat-sifat khas syok akibat penyebab lainnya.

## Syok Akibat Hipovolemia-Syok Hemoragik

*Hipovolemia* berarti berkurangnya volume darah. Perdarahan adalah penyebab paling sering syok hipovolemik. Perdarahan akan *menurunkan tekanan pengisian sirkulasi* dan, sebagai akibatnya, menurunkan aliran balik vena. Sebagai hasilnya, curah jantung menurun di bawah normal dan dapat timbul syok.

### Hubungan Volume Perdarahan dengan Curah Jantung dan Tekanan Arteri

Gambar 24-1 memperlihatkan perkiraan pengaruh pengeluaran darah dari sistem sirkulasi selama sekitar 30 menit terhadap curah jantung dan tekanan arteri. Kira-kira 10 persen dari volume darah total dapat dihilangkan hampir tanpa memberi pengaruh terhadap curah jantung atau tekanan arteri, tetapi semakin besar jumlah darah yang hilang biasanya pertama-




**Gambar 24-1** Pengaruh perdarahan pada curah jantung dan tekanan arteri.

tama mengurangi curah jantung dan selanjutnya tekanan arteri, keduanya turun sampai nol bila 40 sampai 45 persen volume darah total dikeluarkan.

**Kompensasi Refleks Simpatis pada Syok-Manfaat Khusus dalam Mempertahankan Tekanan Arteri.** Penurunan tekanan arteri setelah terjadinya perdarahan, seperti juga penurunan tekanan pada arteri-arteri dan vena-vena pulmonalis di dalam toraks, menimbulkan refleks simpatis yang sangat kuat (yang dimulai terutama oleh baroreseptor arteri dan reseptor regang vaskular lainnya, seperti dijelaskan di Bab 18). Refleks-refleks ini merang-sang sistem vasokonstriktor simpatis di sebagian besar jaringan tubuh, yang menghasilkan tiga pengaruh penting: (1) Konstriksi arteriol di sebagian besar sirkulasi sistemik, sehingga meningkatkan tahanan perifer total. (2) Konstriksi vena dan saluran penampung darah vena, sehingga membantu mempertahankan aliran balik vena yang adekuat walaupun volume darah berkurang. (3) Aktivitas jantung meningkat secara nyata, kadang-kadang meningkatkan denyut jantung dari nilai normal 72 kali/menit menjadi 160 sampai 180 kali/menit.

**Manfaat Refleks Saraf Simpatis.** Tanpa adanya refleks simpatis, hanya 15 sampai 20 persen volume darah yang dapat dikeluarkan selama 30 menit sebelum orang tersebut mati; hal ini berbeda dengan orang yang refleksnya masih utuh, ia dapat bertahan dengan kehilangan darah 30 sampai 40 persen. Oleh karena itu, refleks ini memungkinkan terjadinya kehilangan darah dalam jumlah yang lebih besar sampai dua kali lipat dibanding tanpa adanya refleks, tanpa menyebabkan kematian.

**Pengaruh Refleks Saraf Simpatis Lebih Besar dalam Mempertahankan Tekanan Arteri daripada Mempertahankan Curah Jantung.** Merujuk kembali pada Gambar 24-1, perhatikan bahwa tekanan arteri dipertahankan pada atau mendekati nilai normal lebih lama daripada curah jantung pada orang yang mengalami perdarahan. Alasannya ialah bahwa refleks simpatis lebih dipacu untuk mempertahankan tekanan arteri daripada untuk mempertahankan curah jantung. Refleks ini meningkatkan tekanan arteri terutama dengan meningkatkan tahanan perifer total, yang tidak mempunyai pengaruh yang bermanfaat terhadap curah jantung; walaupun demikian, *konstriksi simpatis dari vena penting untuk menjaga agar aliran balik vena dari curah jantung tidak turun terlalu rendah,* selain perannya dalam mempertahankan tekanan arteri.

Hal yang menarik pada Gambar 24-1 adalah garis mendatar kedua yang muncul kira-kira pada nilai 50 mm Hg pada kurva tekanan arteri. Hal ini merupakan akibat dari aktivasi respons iskemik sistem saraf pusat, yang menyebabkan perangsangan kuat pada sistem saraf simpatis saat otak mulai mengalami kekurangan oksigen atau kelebihan karbon dioksida, seperti yang dibahas di Bab 18. Pengaruh respons iskemik sistem saraf pusat ini dapat disebut sebagai "pertahanan terakhir" refleks simpatis dalam usahanya menjaga agar tekanan arteri tidak menurun terlalu rendah.

**Proteksi Aliran Darah Koroner dan Serebral oleh Refleks.** Manfaat khusus dari usaha mempertahankan tekanan arteri normal bahkan pada keadaan curah jantung yang menurun adalah proteksi aliran darah yang melalui sistem sirkulasi koroner dan serebral. Rangsangan simpatis tidak menyebabkan konstriksi yang nyata baik pada pembuluh darah koroner maupun serebral. Selain

itu, pada kedua tempat ini autoregulasi aliran darah lokalnya sangat baik, yang mencegah penurunan tekanan arteri dalam tingkat sedang sehingga tidak mengurangi aliran darahnya secara bermakna. Oleh karena itu, pada dasarnya, aliran darah yang melalui jantung dan otak dipertahankan pada nilai normal selama tekanan arteri tidak turun di bawah 70 mm Hg, meskipun kenyataan menunjukkan bahwa pada saat itu, aliran darah di beberapa area tubuh lainnya dapat menurun hingga sepertiga sampai seperempat normal akibat vasokonstriksi.

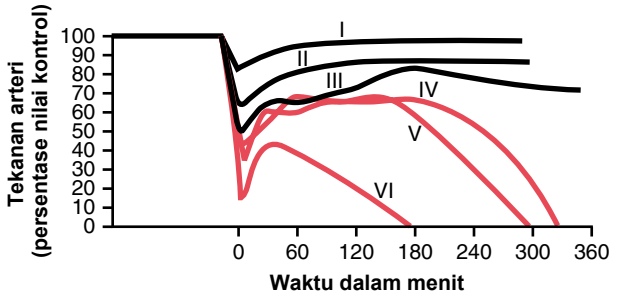
### Syok Hemoragik Progresif dan Nonprogresif

Gambar 24-2 memperlihatkan suatu eksperimen yang menunjukkan pengaruh berbagai tingkat perdarahan akut mendadak terhadap tekanan arteri secara berurutan. Binatang percobaan dianestesi dan darahnya dikeluarkan secara cepat sehingga tekanan arterinya menurun hingga berbagai tingkatan. Binatang percobaan yang penurunan tekanan mendadaknya tidak lebih rendah dari 45 mm Hg (kelompok I, II, dan III) semua akhirnya pulih; pemulihan terjadi dengan cepat jika tekanan hanya turun sedikit (kelompok I) tetapi terjadi lebih lambat jika turun hingga hampir 45 mm Hg (kelompok III). Bila tekanan arteri menurun di bawah 45 mm Hg (kelompok IV, V, dan VI), semua binatang coba akan mati, meskipun banyak di antaranya berada antara hidup dan mati selama berjam-jam sebelum sistem sirkulasi menjadi rusak dan berlanjut ke tahap kematian.

Eksperimen tersebut memperlihatkan bahwa sistem sirkulasi dapat pulih kembali selama jumlah perdarahan tidak lebih besar dari suatu jumlah kritis tertentu. Melampaui batas kritis ini dengan hanya kehilangan beberapa mililiter darah saja akan membuat masalah antara hidup dan mati. Jadi, perdarahan di atas tingkat kritis tertentu menyebabkan syok menjadi *progresif*. Artinya, *syok itu sendiri menyebabkan keadaan menjadi lebih syok lagi,* dan keadaannya menjadi lingkaran setan yang akhirnya menimbulkan kerusakan total sistem sirkulasi dan kematian.

### Syok Nonprogresif-Syok Terkompensasi

Jika syok tidak cukup berat untuk menimbulkan keadaan progresif, pasien akan pulih kembali. Oleh karena itu, syok dengan tingkat yang lebih ringan ini disebut *syok nonprogresif* atau *syok terkompensasi,* yang berarti bahwa refleks simpatis dan faktor-faktor lainnya telah melakukan kompensasi secukupnya guna mencegah kerusakan sirkulasi lebih lanjut.




**Gambar 24-2** Perjalanan waktu tekanan arteri anjing setelah berbagai tingkatan perdarahan akut. Setiap kurva mewakili hasil rata-rata dari enam anjing

Faktor-faktor yang menyebabkan pasien pulih kembali dari syok tingkat sedang adalah semua mekanisme pengaturan umpan balik negatif dari sirkulasi yang berusaha mengembalikan curah jantung dan tekanan arteri kembali ke nilai normal. Faktor-faktor tersebut adalah sebagai berikut.

1. *Refleks baroreseptor,* yang menimbulkan rangsangan simpatis kuat pada sirkulasi.
2. *Respons iskemik sistem saraf pusat,* yang menimbulkan rangsang simpatis yang bahkan lebih kuat lagi di seluruh tubuh tetapi tidak teraktivasi secara bermakna sampai tekanan arteri turun di bawah 50 mm Hg.
3. *Pembalikan proses stres-relaksasi sistem sirkulasi,* yang menyebabkan pembuluh darah berkontraksi seiring dengan pengurangan volume darah, sehingga volume darah yang tersedia memenuhi sirkulasi secara lebih adekuat.
4. *Peningkatan sekresi renin oleh ginjal dan pembentukan angiotensin II* yang menimbulkan konstriksi arteri perifer dan juga menyebabkan penurunan keluaran air dan garam oleh ginjal, keduanya akan membantu mencegah berlanjutnya syok.
5. *Peningkatan sekresi vasopresin (hormon antidiuretik) oleh kelenjar hipofisis;* yang menimbulkan konstriksi arteri dan vena perifer serta sangat meningkatkan retensi air oleh ginjal.
6. *Peningkatan sekresi epinefrin dan norepinefrin medula adrenal,* yang menimbulkan konstriksi arteri dan vena perifer serta meningkatkan frekuensi denyut jantung.
7. *Mekanisme kompensasi yang mengembalikan volume darah ke normal,* termasuk absorpsi sejumlah besar cairan dari traktus intestinal, absorpsi cairan dari ruang interstisial tubuh ke dalam kapiler darah, penahanan air dan garam oleh ginjal, dan peningkatan rasa haus serta kenaikan selera untuk garam, yang menyebabkan orang minum air dan makan makanan asin jika dapat.

Refleks simpatis dan peningkatan sekresi katekolamin oleh medula adrenal memberikan bantuan segera untuk menimbulkan proses pemulihan, karena refleks ini akan teraktivasi secara maksimal dalam waktu 30 detik hingga beberapa menit setelah perdarahan.

Mekanisme angiotensin dan vasopresin, pembalikan proses stres-relaksasi yang menimbulkan kontraksi pembuluh darah dan saluran penampung darah vena, semuanya membutuhkan waktu 10 menit sampai 1 jam untuk berespons secara lengkap, namun refleks ini sangat membantu dalam meningkatkan tekanan arteri atau meningkatkan tekanan pengisian sirkulasi, dan dengan demikian meningkatkan kembalinya darah ke jantung.

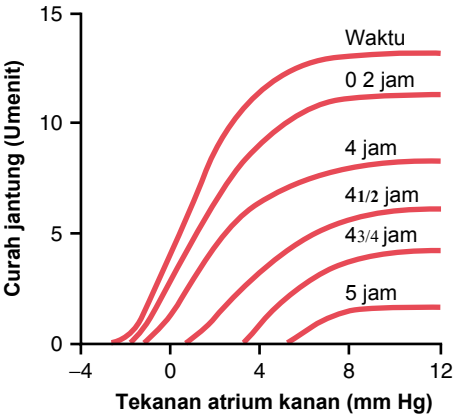
Akhirnya, penyesuaian kembali volume darah melalui absorpsi cairan dari ruang interstisial dan traktus intestinal, juga konsumsi oral dan absorpsi air dan garam tambahan, mungkin memerlukan waktu 1 sampai 48 jam, tetapi pada akhirnya akan terjadi pemulihan, sehingga syok tidak menjadi cukup berat untuk memasuki tahap progresif.

## "Syok Progresif" Akibat Lingkaran Setan Kerusakan Kardiovaskular

Gambar 24-3 menggambarkan beberapa bentuk umpan balik positif yang selanjutnya menekan curah jantung pada syok, sehingga menyebabkan syok menjadi progresif. Beberapa hal penting dari umpan balik ini adalah sebagai berikut.

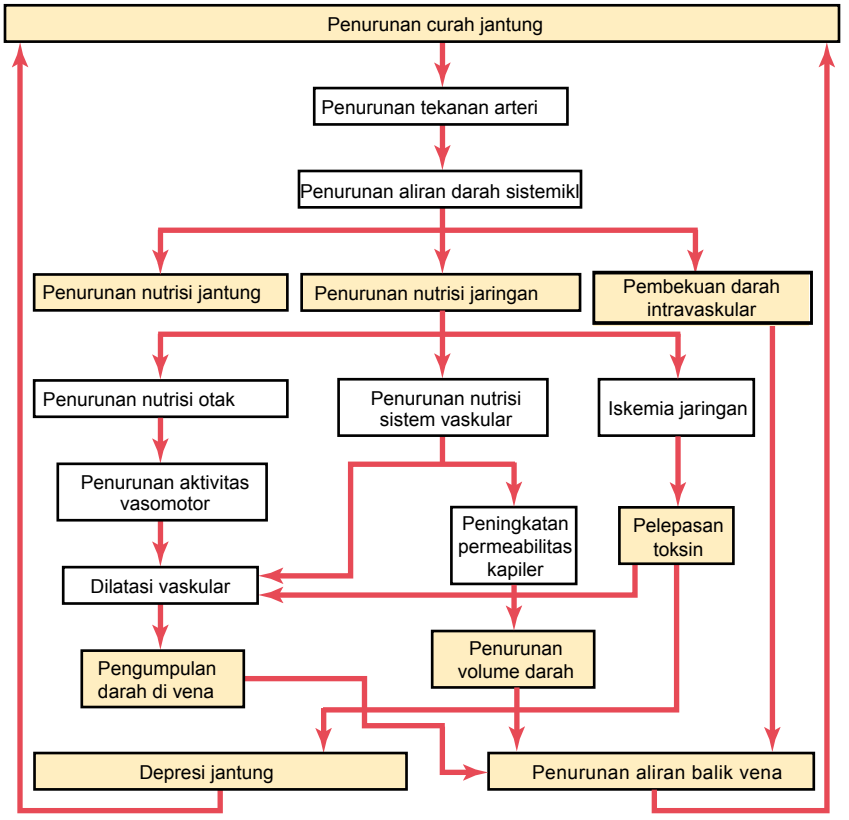
**Depresi Jantung.** Bila tekanan arteri turun cukup rendah, *aliran darah koroner menurun di bawah jumlah yang diperlukan untuk nutrisi yang adekuat bagi miokardium.* Hal ini akan melemahkan otot jantung dan, dengan demikian, semakin menurunkan curah jantung. Jadi, telah terbentuk siklus umpan balik positif yang menyebabkan syok semakin memburuk.

Gambar 24-4 menggambarkan kurva curah jantung percobaan pada hewan coba diekstrapolasikan ke jantung manusia, menunjukkan kerusakan jantung progresif pada waktu-waktu berbeda setelah timbulnya syok. Anjing yang dianestesi dikeluarkan darahnya sampai tekanan arteri turun mencapai 30 mm Hg, dan tekanan dipertahankan pada tingkat ini dengan jalan mengeluarkan darahnya atau mentransfusikan kembali sesuai kebutuhan. Perhatikan pada kurva kedua dalam Gambar tersebut bahwa timbul sedikit kerusakan pada jantung selama 2 jam pertama, tetapi setelah 4 jam, kerusakan telah mencapai sekitar 40 persen; kemudian, secara cepat, selama jam terakhir percobaan (setelah mengalami tekanan darah koroner yang rendah selama 4 jam), jantung telah mengalami kerusakan secara total.




**Gambar 24-4** Kurva curah jantung pada waktu yang berbeda setelah dimulainya syok hemoragik. (Kurva ini diekstrapolasi ke jantung manusia dari data yang diperoleh pada percobaan menggunakan anjing oleh Dr. J. W. Crowell.)

Jadi, salah satu gambaran penting syok progresif, baik disebabkan oleh perdarahan maupun lainnya, adalah pada akhirnya akan terjadi kerusakan jantung yang progresif. Pada tahap dini syok, hal ini kurang berperan pada kondisi pasien, sebagian karena kerusakan jantung yang tidak berat selama jam pertama syok tetapi terutama karena jantung mempunyai kemampuan cadangan yang amat besar, yang secara normal mampu memompa darah 300 sampai 400 persen lebih banyak daripada yang dibutuhkan oleh tubuh untuk nutrisi jaringan yang adekuat. Namun, pada tahap terakhir syok, kerusakan jantung mungkin merupakan faktor yang paling penting dalam perkembangan akhir syok yang bersifat mematikan.




**Gambar 24-3** Berbagai jenis "umpan balik positif" yang dapat berlanjut menjadi syok.

**Kegagalan Vasomotor.** Pada tahap dini syok, berbagai refleks sirkulasi menyebabkan aktivitas sistem saraf simpatis yang hebat. Hal ini, seperti telah dibahas sebelumnya, membantu menunda depresi curah jantung, dan terutama membantu mencegah penurunan tekanan arteri. Walaupun demikian, pada satu titik, penurunan aliran darah ke pusat vasomotor di otak begitu menekan pusat ini sehingga pusat ini juga menjadi kurang aktif secara progresif dan akhirnya sama sekali tidak aktif. Umpamanya, *penghentian total sirkulasi ke otak* menyebabkan reaksi simpatis yang paling dahsyat selama 4 sampai 8 menit pertama, tetapi setelah 10 sampai 15 menit, pusat vasomotor menjadi begitu tertekan sehingga tidak ada lagi bukti lebih lanjut mengenai reaksi simpatis yang dapat ditunjukkan. Untungnya, pusat vasomotor biasanya tidak mengalami kegagalan pada tahap dini syok bila tekanan arteri tetap berada di atas 30 mm Hg.

**Sumbatan Pembuluh Darah yang Sangat Kecil "Aliran Darah Lambat". Suatu saat**, terjadi sumbatan di banyak pembuluh darah yang sangat kecil dalam sistem sirkulasi, dan ini juga menyebabkan berlanjutnya syok. Penyebab awal sumbatan ini adalah aliran darah yang lambat dalam pembuluh mikro. Oleh karena metabolisme jaringan terus berlangsung meskipun aliran-nya rendah, sejumlah besar asam, baik asam karbonat maupun asam laktat, terus mengalir ke dalam pembuluh darah lokal dan sangat meningkatkan keasaman darah setempat. Asam ini, bersama produk rusak lainnya dari jaringan iskemik, menyebabkan aglutinasi darah setempat, menimbulkan bekuan darah sangat kecil, yang menyebabkan sumbatan sangat kecil pada pembuluh darah kecil. Meskipun pembuluh itu tidak tersumbat, peningkatan kecenderungan sel-sel darah untuk melekat satu sama lain membuat darah lebih sulit lagi untuk mengalir melalui pembuluh mikro, sehingga menimbulkan istilah *aliran darah lambat.*

**Peningkatan Permeabilitas Kapiler.** Setelah terjadinya hipoksia kapiler dan kekurangan nutrisi lainnya selama berjam-jam, permeabilitas kapiler makin meningkat dan sejumlah besar cairan mulai mengalami transudasi ke dalam jaringan. Hal ini semakin menurunkan volume darah, dengan akibat penurunan curah jantung lebih lanjut, sehingga syok menjadi lebih berat. Hipoksia kapiler tidak menyebabkan kenaikan permeabilitas kapiler sampai tahap lanjut dari syok yang berlangsung lama.

**Pelepasan Toksin oleh Jaringan Iskemik.** Sepanjang sejarah penelitian mengenai syok, telah berkali-kali dikemukakan bahwa syok menyebabkan jaringan mengeluarkan bahan toksin, seperti histamin, serotonin, dan enzim jaringan, yang menimbulkan kerusakan lebih lanjut pada sistem sirkulasi. Studi eksperimental telah membuktikan bahwa setidaknya satu toksin, yaitu *endotoksin,* berperan penting dalam beberapa macam syok.

**Depresi Jantung yang Disebabkan oleh Endotoksin.** *Endotoksin* dilepaskan dari tubuh bakteri gram-negatif mati di saluran pencernaan. Penurunan aliran darah ke saluran pencernaan sering menyebabkan peningkatan pembentukan dan absorpsi bahan toksin ini. Toksin yang bersirkulasi kemudian menimbulkan kenaikan metabolisme selular meskipun nutrisi sel tidak adekuat; Hal ini memiliki pengaruh khusus pada otot jantung, yang menyebabkan *depresi jantung.* Endotoksin berperan penting pada beberapa macam syok, terutama "syok septik," yang akan dibahas kemudian di bab ini.

**Kerusakan Selular secara Luas.** Ketika syok menjadi berat, banyak tanda kerusakan selular secara luas timbul di seluruh tubuh. Salah satu organ yang terkena terutama adalah *hati,* seperti yang dilukiskan pada Gambar 24-5. Hal ini terjadi terutama akibat kurangnya makanan guna menunjang kecepatan metabolisme yang tinggi yang normalnya terjadi di sel-sel hati, tetapi sebagian juga karena paparan sel-sel hati pada toksin vaskular apa pun atau faktor metabolik abnormal lainnya yang muncul pada syok.

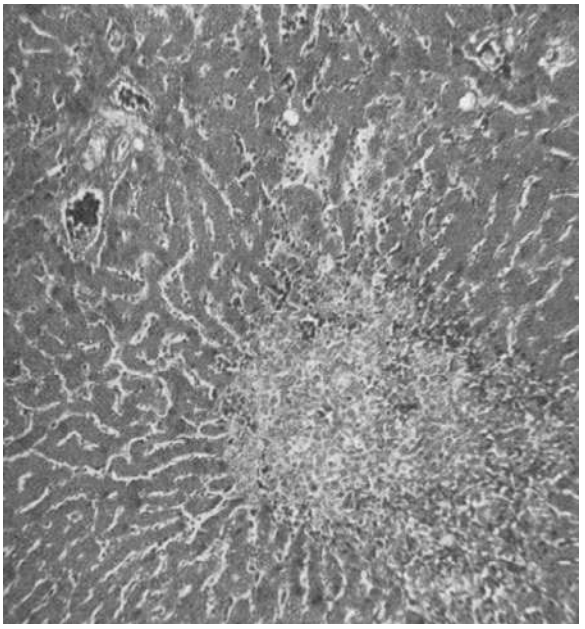
Berbagai pengaruh selular yang bersifat merusak, yang diketahui terjadi pada sebagian besar jaringan tubuh adalah sebagai berikut.

1. Transpor aktif natrium dan kalium melalui membran sel sangat berkurang. Akibatnya, natrium dan klorida bertumpuk dalam sel, dan kalium hilang dari sel. Selain itu, sel mulai membengkak.
2. Aktivitas mitokondria di sel-sel hati, begitu pula di sebagian besar jaringan tubuh lainnya, mengalami depresi hebat.
3. Lisosom di dalam sel pada daerah jaringan yang luas mulai terurai, dengan pelepasan *hidrolase* intrasel yang menyebabkan kerusakan intrasel lebih lanjut.
4. Metabolisme zat makanan tingkat selular, seperti glukosa, akhirnya mengalami depresi berat pada tahap akhir syok. Aktivitas beberapa hormon juga mengalami depresi, termasuk depresi aktivitas insulin yang hampir 100 persen.

Semua pengaruh ini berperan pada kerusakan lebih lanjut berbagai organ tubuh, terutama meliputi (1) *hati,* dengan depresi pada banyak fungsi metabolik dan detoksifikasinya; (2) *paru,* yang pada akhirnya terjadi edema paru dan kemampuan oksigenasi darah paru menjadi buruk, dan (3) *jantung* yang selanjutnya mendepresi kontraktilitas jantung.

**Nekrosis Jaringan pada Syok Berat-Area Nekrosis yang Tidak Menyeluruh Akibat Aliran Darah yang Tidak Sempurna di Berbagai Organ.** Tidak semua sel tubuh mengalami kerusakan yang sama akibat syok, karena beberapa jaringan mempunyai suplai darah yang lebih baik daripada yang lainnya. Sebagai contoh, sel-sel yang bersebelahan dengan kapiler di ujung-ujung arteri menerima nutrisi lebih baik daripada sel-sel yang bersebelahan dengan kapiler sama di ujung-ujung vena. Oleh karena itu, lebih banyak defisiensi nutritif terjadi di sekitar ujung-ujung vena dari kapiler dibandingkan di tempat lainnya. Sebagai contoh, Gambar 24-5 menggambarkan nekrosis di bagian tengah lobulus hati, bagian lobulus yang merupakan bagian terakhir yang terpapar darah sewaktu mengalir melalui sinusoid hati.

Kerusakan kecil yang serupa terjadi juga di otot jantung, meskipun di sini pola pengulangan tertentu, seperti yang terjadi di hati, tidak dapat diperlihatkan. Walaupun demikian, kerusakan jantung berperan penting dalam menimbulkan tahap ireversibel akhir dari syok. Kerusakan juga timbul di ginjal, terutama di epitel tubulus ginjal, menyebabkan gagal ginjal dan terkadang kematian karena uremia beberapa hari kemudian. Kerusakan paru juga sering menimbulkan distres pernapasan dan kematian beberapa hari kemudian-yang disebut *sindrom syok paru (shock lung syndrome).*



**Gambar 24-5** Nekrosis bagian tengah lobulus hati pada syok sirkulasi hebat. (Sumbangan Or J.W. Crowell.)

**Asidosis Pada Syok.** Sebagian besar gangguan metabolik yang timbul pada jaringan akibat syok dapat menyebabkan asidosis di seluruh tubuh. Hal ini disebabkan sedikitnya pengiriman oksigen ke jaringan, yang sangat mengurangi metabolisme oksidatif makanan. Bila hal ini terjadi, sel memperoleh sebagian besar energinya melalui proses glikosis anaerobik, yang menyebabkan pembentukan *asam laktat secara berlebihan* dalam jumlah banyak dalam darah. Selain itu, sedikitnya aliran darah melalui jaringan akan mencegah pembuangan normal karbon dioksida. Karbon dioksida bereaksi dengan air secara lokal di dalam sel guna membentuk asam karbonat intrasel berkonsentrasi tinggi; asam karbonat ini selanjutnya bereaksi dengan berbagai bahan kimia jaringan guna membentuk lagi bahan asam intrasel lainnya. Jadi, efek memburuk lainnya pada syok adalah asidosis jaringan secara lokal maupun menyeluruh, yang menyebabkan semakin berlanjutnya syok itu sendiri.

## Umpan Balik Positif Kerusakan Jaringan pada Syok dan Lingkaran Setan Syok Progresif

Semua faktor yang baru dibahas yang dapat menyebabkan syok progresif lebih lanjut merupakan jenis *umpan balik positif.* Yaitu, setiap peningkatan derajat syok menyebabkan kenaikan syok lebih lanjut.

Namun, umpan balik positif tidak selalu menimbulkan suatu lingkaran setan. Apakah suatu lingkaran setan timbul atau tidak bergantung pada intensitas umpan balik positif. Pada syok ringan, mekanisme umpan balik negatif sirkulasi-refleks simpatis, mekanisme terbalik stres-relaksasi penampung darah, absorpsi cairan ke dalam darah dari ruang interstisial, dan lain-lain dapat dengan mudah menanggulangi pengaruh umpan balik positif, dan, karena itu, menimbulkan pemulihan. Namun pada syok berat, mekanisme umpan balik menjadi semakin kuat, menimbulkan kerusakan sirkulasi begitu cepat, sehingga semua sistem umpan balik negatif pada pengaturan sirkulasi yang bekerja bersama-sama tidak mampu mengembalikan curah jantung kembali normal.

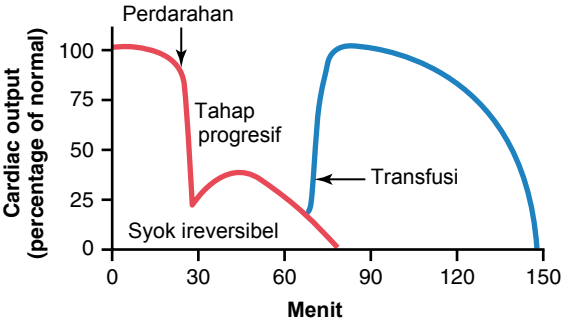
Dengan memperhatikan sekali lagi prinsip umpan balik positif dan lingkaran setan yang dibahas di Bab 1, kita dapat memahami mengapa terdapat nilai curah jantung yang kritis; di atas nilai itu seseorang akan pulih dari syok, dan di bawah nilai itu seseorang akan memasuki lingkaran setan kerusakan sirkulasi yang terus berlangsung sampai terjadi kematian.

## Syok Ireversibel

Setelah syok berlanjut hingga mencapai suatu tahap tertentu, maka transfusi atau bentuk terapi lain apa pun tidak akan mampu lagi untuk menolong hidup orang tersebut. Orang tersebut dikatakan berada dalam *tahap ireversibel dari syok.* Ironisnya, meskipun berada dalam tahap ireversibel, suatu terapi kadang-kadang dapat mengembalikan tekanan arteri dan bahkan curah jantung ke nilai normal atau mendekati normal untuk waktu yang singkat, tetapi sistem sirkulasi terus mengalami kerusakan lebih lanjut, dan kematian menyusul dalam beberapa menit sampai beberapa jam kemudian.

Gambar 24-6 menggambarkan pengaruh ini, yang memperlihatkan bahwa transfusi selama tahap ireversibel kadang-kadang dapat menyebabkan curah jantung (maupun tekanan arteri) kembali hampir normal. Akan tetapi, curah jantung segera menurun lagi, dan transfusi selanjutnya semakin tidak berpengaruh. Pada saat ini, telah terjadi berbagai perubahan bersifat merusak pada sel-sel otot jantung yang tidak selalu memengaruhi kemampuan segera jantung untuk memompa darah, namun setelah waktu yang lama, akan cukup menekan kemampuan ini *sehingga* dapat menyebabkan kematian. Pada satu titik tertentu, begitu banyak kerusakan jaringan telah terjadi, begitu banyak enzim destruktif telah dikeluarkan ke dalam cairan tubuh, begitu hebat asidosis yang timbul, dan begitu banyak faktor destruktif lainnya kini terbentuk, sehingga bahkan curah jantung yang normal pun selama beberapa menit tidak mampu membalikkan proses perburukan yang terus berlanjut ini. Oleh karena itu, pada syok berat, akhirnya pasien akan mati, meskipun terapi yang luar biasa mungkin masih dapat mengembalikan curah jantung ke nilai normal untuk waktu yang singkat.

**Habisnya Cadangan Fosfat Selular Berenergi Tinggi pada Syok Ireversibel.** Cadangan fosfat berenergi tinggi di jaringan tubuh, terutama di hati dan jantung, akan sangat berkurang pada




**Gambar 24-6** Kegagalan transfusi dalam mencegah kematian pada syok ireversibel.

syok berat. Pada dasarnya semua *kreatinin fosfat* telah terurai, dan hampir semua *adenosin trifosfat* telah terurai menjadi *adenosin difosfat, adenosin monofosfat,* dan, akhirnya, *adenosin. Kemudian* banyak dari adenosin ini berdifusi keluar dari sel masuk ke dalam darah sirkulasi dan diubah menjadi asam urat, suatu bahan yang tidak dapat masuk kembali ke dalam sel guna membentuk sistem adenosin fosfat. Adenosin baru dapat disintesis hanya sekitar 2% dari jumlah seluler normal dalam satu jam, yang berarti bahwa cadangan fosfat berenergi tinggi sulit diganti setelah cadangan fosfat berenergi tinggi dalam sel habis.

Sehingga, salah satu hasil akhir syok yang paling buruk dari kerusakan, dan mungkin yang paling bermakna untuk terjadinya tahap akhir ireversibel, adalah habisnya senyawa berenergi tinggi dalam sel ini.

### Syok Hipovolemik Akibat Kehilangan Plasma

Kehilangan plasma dari sistem sirkulasi, bahkan tanpa kehilangan sel darah merah, terkadang dapat cukup berat untuk mengurangi volume darah total secara nyata, yang menyebabkan syok hipovolemik khas yang hampir serupa seluruhnya dengan syok akibat perdarahan. Kehilangan plasma secara hebat terjadi pada keadaan-keadaan sebagai berikut.

1. *Obstruksi usus halus* dapat menyebabkan penurunan volume plasma secara hebat. Distensi usus halus pada obstruksi usus halus, sebagian akan menghambat aliran balik vena pada dinding usus halus, sehingga meningkatkan tekanan kapiler usus halus. Hal ini kemudian menyebabkan cairan keluar dari kapiler masuk ke dalam dinding usus halus dan juga ke dalam lumen usus halus. Oleh karena cairan yang hilang memiliki kandungan protein tinggi, akibatnya protein plasma darah total dan juga volume plasma menurun;
2. Pada hampir semua pasien yang mengalami *luka bakar hebat* atau pengelupasan kulit lainnya, terjadi kehilangan plasma yang amat banyak melalui daerah kulit yang terkelupas, sehingga volume plasma menjadi sangat menurun.

Syok hipovolemik yang timbul akibat hilangnya plasma mempunyai sifat-sifat khas yang hampir sama dengan syok akibat perdarahan, kecuali satu faktor komplikasi tambahan-viskositas darah menjadi sangat meningkat akibat meningkatnya konsentrasi sel darah merah di dalam darah yang tersisa dan hal ini menimbulkan kembali perlambatan aliran darah.

Hilangnya cairan dari semua kompartemen cairan dalam tubuh disebut *dehidrasi;* dehidrasi juga dapat mengurangi volume darah, dan menimbulkan syok hipovolemik yang serupa dengan syok akibat perdarahan. Beberapa penyebab dari bentuk syok ini antara lain (1) mengeluarkan keringat secara berlebihan; (2) hilangnya cairan karena diare berat atau muntah-muntah, (3) hilangnya cairan yang berlebihan melalui ginjal; (4) asupan cairan dan elektrolit yang tidak adekuat, atau (5) kerusakan korteks adrenal, dengan hilangnya sekresi aldosteron dan berakibat kegagalan ginjal untuk mereabsorbsi natrium, klorida, dan air, yang disebabkan tidak adanya hormon adrenokortikal, aldosteron.

### Syok Hipovolemik Akibat Trauma

Salah satu penyebab syok sirkulasi yang paling sering adalah trauma pada tubuh. Sering kali syok ditimbulkan oleh perdarahan karena trauma, tetapi juga dapat timbul tanpa perdarahan, karena kontusio tubuh yang cukup luas dapat merusak kapiler sehingga terjadi kehilangan plasma berlebihan ke dalam jaringan. Ini menimbulkan pengurangan volume plasma yang sangat besar dengan akibat syok hipovolemik.

Berbagai usaha telah dilakukan untuk melibatkan faktor toksik yang dibebaskan oleh jaringan yang terkena trauma sebagai salah satu penyebab syok setelah trauma. Namun, percobaan transfusi silang pada hewan normal telah gagal untuk membuktikan elemen toksik yang bermakna.

Sebagai kesimpulan, syok traumatik tampaknya diakibatkan terutama oleh hipovolemi, meskipun mungkin juga terdapat syok neurogenik derajat sedang yang terjadi secara bersamaan, akibat hilangnya tonus vasomotor, seperti yang akan dibahas selanjutnya.

## Syok Neurogenik-Kenaikan Kapasitas Vaskular

Kadang-kadang syok timbul tanpa adanya kehilangan volume darah. Sebaliknya, *kapasitas vaskular* meningkat begitu besar sehingga jumlah darah yang normal pun menjadi tidak mampu untuk mengisi sistem sirkulasi secara adekuat. Salah satu penyebabnya adalah *hilangnya tonus vasomotor secara tiba-tiba* di seluruh tubuh, yang menyebabkan terutama dilatasi vena yang sangat luas. Keadaan tersebut dikenal dengan *syok neurogenik.*

Peran kapasitas vaskular dalam membantu mengatur fungsi sirkulasi telah dibahas di Bab 15, yang menyatakan bahwa baik kenaikan kapasitas vaskular maupun penurunan volume darah akan *mengurangi tekanan pengisian sistemik rata-rata,* yang selanjutnya mengurangi aliran balik vena ke jantung. Penurunan aliran balik vena karena dilatasi vaskular disebut *"pengumpulan darah di vena"*:

**Penyebab Syok Neurogenik.** Beberapa faktor neurogenik yang dapat menyebabkan hilangnya tonus vasomotor adalah sebagai berikut.

1. *Anestesi umum yang dalam* sering kali menekan pusat vasomotor sehingga menimbulkan paralisis vasomotor, dengan akibat syok neurogenik.
2. *Anestesi spinal,* terutama bila menyeluruh ke atas sepanjang medula spinalis, menghambat aliran impuls saraf simpatis keluar dari sistem saraf dan dapat menjadi penyebab syok neurogenik yang kuat.
3. *Kerusakan otak* sering kali menyebabkan kolaps paralisis vasomotor. Banyak pasien yang mengalami gegar otak atau kontusio daerah basal otak mengalami syok neurogenik yang hebat. Demikian juga, meskipun iskemia otak selama beberapa menit hampir selalu menyebabkan perangsangan vasomotor yang luar biasa, namun iskemia yang berlangsung

lama (lebih dari 5 sampai 10 menit) dapat menyebabkan efek yang berlawanan tidak aktifnya neuron vasomotor secara total di batang otak dengan akibat syok neurogenik yang hebat.

## Syok Anafilaktik dan Syok Histamin

*Anafilaksis* merupakan kondisi alergi dengan curah jantung dan tekanan arteri yang sering kali menurun secara drastis. Hal ini akan dibahas di Bab 34. Anafilaksis terutama disebabkan oleh suatu reaksi antigen antibodi yang terjadi dengan cepat setelah suatu antigen yang sangat sensitif untuk seseorang, masuk ke dalam sirkulasi. Salah satu efek utamanya adalah menyebabkan basofil dalam darah dan *sel mast* dalam jaringan perikapiler melepaskan *histamin* atau *bahan seperti histamin.* Histamin tersebut menyebabkan (1) kenaikan kapasitas vaskular akibat dilatasi vena, sehingga menyebabkan penurunan aliran balik vena secara nyata; (2) dilatasi arteriol yang mengakibatkan tekanan arteri menjadi sangat menurun; dan (3) sangat meningkatnya permeabilitas kapiler, dengan akibat hilangnya cairan dan protein ke dalam ruang jaringan secara cepat. Hasil akhirnya merupakan suatu penurunan yang luar biasa pada aliran balik vena dan kadang-kadang menimbulkan syok serius sehingga pasien meninggal dalam beberapa menit.

Penyuntikan sejumlah besar histamin secara intravena dapat menyebabkan "syok histamin," yang sifatnya hampir serupa dengan syok anafilaktik.

## Syok Septik

Keadaan yang dulu dikenal dengan istilah populer "keracunan darah" sekarang disebut *syok septik* oleh kebanyakan klinisi. Hal ini diartikan sebagai infeksi bakteri yang disebarkan lewat darah dari satu jaringan ke jaringan lainnya, dan menyebabkan kerusakan yang luas. Terdapat banyak macam syok septik karena banyak macam infeksi bakteri yang dapat menyebabkannya, dan karena infeksi pada daerah tubuh yang berbeda menimbulkan efek yang berbeda pula.

*Syok septik sangat penting bagi klinisi karena selain syok kardiogenik, syok septik merupakan syok yang paling sering menyebabkan kematian di rumah sakit modern.*

Beberapa penyebab khas syok septik antara lain sebagai berikut.

1. Peritonitis yang disebabkan oleh penyebaran infeksi dari uterus dan tuba falopi, terkadang akibat dari abortus instrumentalis yang dilakukan dalam kondisi tidak steril.
2. Peritonitis karena ruptur sistem saluran pencernaan, kadang-kadang disebabkan oleh penyakit usus halus dan terkadang oleh adanya luka di saluran cerna.
3. Infeksi tubuh generalisata karena penyebaran dari infeksi kulit, seperti infeksi streptokokus atau stafilokokus.
4. lnfeksi gangren generalisata yang secara spesifik disebabkan oleh basilus gangren gas, yang mula-mula menyebar melalui jaringan perifer dan akhirnya lewat darah menyebar ke organ-organ dalam, terutama hati.
5. lnfeksi yang menyebar ke dalam darah dari ginjal atau traktus urinarius, sering kali disebabkan oleh basilus kolon.

**Gambaran Khusus Syok Septik.** Karena terdapat banyak jenis syok septik, maka sulit untuk menggolongkan keadaan tersebut. Beberapa gejala yang sering terlihat adalah sebagai berikut.

1. Demam tinggi.
2. Sering kali terjadi vasodilatasi yang nyata di seluruh tubuh, terutama pada jaringan yang terinfeksi.
3. Curah jantung yang tinggi pada sekitar separuh pasien, disebabkan oleh adanya dilatasi arteriol di jaringan yang terinfeksi dan oleh kecepatan metabolik yang tinggi dan vasodilatasi di tempat lain dalam tubuh, akibat dari rangsangan toksin bakteri terhadap metabolisme selular dan suhu tubuh yang tinggi.
4. Melambatnya aliran darah, disebabkan oleh aglutinasi sel darah merah sebagai respons terhadap jaringan yang mengalami degenerasi.
5. Pembentukan bekuan darah kecil di daerah yang luas dalam tubuh, keadaan yang disebut *koagulasi intravaskular diseminata (disseminated intravascular coagulation).* Hal ini juga menyebabkan faktor-faktor pembekuan darah menjadi habis terpakai sehingga timbul perdarahan di banyak jaringan, terutama pada dinding usus dan traktus intestinal.

Pada tahap dini syok septik, biasanya pasien tidak memperlihatkan tanda-tanda kolaps sirkulasi tetapi hanya tanda-tanda infeksi bakteri. Setelah infeksi menjadi lebih hebat, sistem sirkulasi biasanya ikut terlibat baik disebabkan oleh penyebaran infeksi secara langsung ataupun secara sekunder yang disebabkan oleh toksin bakteri, dengan akibat hilangnya plasma ke dalam jaringan yang terinfeksi melalui dinding kapiler darah yang rusak. Akhirnya pada suatu saat, kerusakan sirkulasi menjadi progresif serupa dengan yang terjadi pada semua jenis syok lainnya. Tahap akhir dari syok septik tidak banyak berbeda dengan tahap akhir syok hemoragik, meskipun faktor-faktor pencetusnya sangat berlainan pada kedua macam syok tersebut.

## Fisiologi Pengobatan Syok

### Terapi Penggantian

Transfusi Darah dan Plasma. Jika seseorang berada dalam keadaan syok akibat perdarahan, terapi terbaik yang mungkin dilakukan biasanya adalah transfusi darah lengkap. Jika syok disebabkan oleh hilangnya plasma, terapi terbaik adalah pemberian plasma; bila dehidrasi sebagai penyebabnya, pemberian larutan elektrolit yang tepat dapat memulihkan syok.

Darah lengkap tidak selalu tersedia, seperti dalam keadaan pertempuran. Plasma biasanya dapat menggantikan darah lengkap karena plasma meningkatkan volume darah dan mengembalikan hemodinamika normal. Plasma tidak dapat memulihkan hematokrit normal, tetapi tubuh manusia biasanya dapat bertahan pada penurunan hematokrit sampai kira-kira

separuh normal sebelum menimbulkan akibat serius jika curah jantung mencukupi. Oleh karena itu, pada keadaan gawat darurat, cukup beralasan untuk menggunakan plasma dalam menggantikan darah lengkap guna mengobati syok hemoragik atau sebagian besar bentuk syok hipovolemik lainnya.

Kadang-kadang plasma juga tidak tersedia. Dalam keadaan ini, berbagai *pengganti plasma* telah dikembangkan, yang melakukan fungsi hemodinamika hampir tepat sama dengan plasma. Salah satunya adalah larutan dekstran.

**Larutan Dekstran sebagai Pengganti Plasma.** Syarat utama pengganti plasma yang benar-benar efektif adalah tetap tinggal di sistem sirkulasi yaitu, tidak tersaring melalui pori-pori kapiler ke dalam ruang jaringan. Selain itu, larutan tidak boleh bersifat toksik dan harus mengandung elektrolit yang tepat, guna mencegah kekacauan elektrolit cairan ekstrasel tubuh pada waktu diberikan.

Agar tetap berada di sirkulasi, pengganti plasma harus mengandung bahan yang mempunyai ukuran molekul cukup besar untuk menghasilkan tekanan osmotik koloid. Satu bahan yang dibuat untuk tujuan tersebut adalah dekstran, suatu polimer polisakarida glukosa besar. Bakteri tertentu mengeluarkan dekstran sebagai produk tambahan pertumbuhan mereka, dan dekstran komersial dapat dibuat melalui prosedur biakan bakteri. Dengan mengubah kondisi pertumbuhan bakteri, berat molekul dekstran dapat dikendalikan sesuai kebutuhan. Dekstran dengan besar molekul yang sesuai tidak dapat melewati pori kapiler dan, karena itu, dapat menggantikan protein plasma sebagai bahan osmotik koloid.

Tidak banyak reaksi toksik diamati ketika dekstran yang dimurnikan dipakai untuk memberikan tekanan osmotik koloid; karena itu, larutan yang mengandung bahan ini telah terbukti menjadi pengganti plasma yang memuaskan pada sebagian besar terapi penggantian cairan.

### Pengobatan Syok dengan Obat-Obat Simpatomimetik-Kadang-Kadang Bermanfaat, Kadang-Kadang Tidak

*Obat simpatomimetik* adalah obat yang meniru rangsangan simpatis. Obat-obat tersebut antara lain norepinefrin, epinefrin, dan sejumlah obat yang kerjanya jangka panjang dan memberi pengaruh sama seperti epinefrin dan norepinefrin.

Obat-obat simpatomimetik telah terbukti memberi manfaat khusus pada dua jenis syok. Jenis syok yang pertama adalah *syok neurogenik.* Pada syok ini, sistem saraf simpatis menjadi sangat tertekan. Pemberian obat simpatomimetik menggantikan kerja simpatis yang menurun dan sering kali dapat memulihkan seluruh fungsi sirkulasi.

Jenis syok kedua yang amat dipengaruhi oleh obat-obat simpatomimetik adalah *syok anafilaksis.* Pada syok ini, histamin yang berlebihan memainkan peranan yang menonjol. Obat-obat simpatomimetik memiliki efek vasokonstriktor yang melawan efek vasodilatasi dari histamin. Oleh karena itu, epinefrin, norepinefrin maupun obat simpatomimetik lainnya sering kali dapat menyelamatkan jiwa.

Obat-obat simpatomimetik belum terbukti bermanfaat pada syok hemoragik: Alasannya adalah bahwa pada jenis syok ini, sistem saraf simpatis hampir selalu telah teraktivasi secara maksimal oleh refleks sirkulasi; ada begitu banyak norepinefrin dan epinefrin yang telah bersirkulasi dalam darah sehingga obat simpatomimetik pada dasarnya tidak memberi efek tambahan yang bermanfaat.

### Terapi Lain

**Pengobatan dengan Posisi Kepala di Bawah.** Bila tekanan turun terlalu rendah pada sebagian besar syok, terutama pada syok hemoragik dan syok neurogenik, menempatkan kepala pasien setidaknya 12 inci lebih rendah dari kaki akan membantu meningkatkan aliran balik vena, dengan demikian menaikkan curah jantung. Posisi kepala di bawah ini adalah tindakan dasar pertama dalam pengobatan berbagai macam syok.

**Terapi Oksigen.** Oleh karena pengaruh buruk utama sebagian besar jenis syok adalah terlalu sedikitnya pengiriman oksigen ke jaringan, pemberian oksigen untuk bernapas kepada pasien akan bermanfaat pada beberapa keadaan. Walau demikian, manfaatnya sering kali jauh dari yang kita harapkan, karena masalah pada sebagian besar syok bukanlah oksigenasi darah yang tidak adekuat oleh paru, melainkan tidak adekuatnya transpor darah yang telah dioksigenasi.

**Pengobatan dengan Glukokortikoid (Hormon Korteks Adrenal yang Mengatur Metabolisme Glukosa). Glukokortikoid sering diberikan pada** pasien syok berat karena beberapa alasan: (1) percobaan telah memperlihatkan secara empiris bahwa glukokortikoid sering meningkatkan kekuatan jantung pada syok tahap lanjut; (2) glukokortikoid menstabilkan lisosom di dalam sel jaringan dan dengan demikian mencegah pembebasan enzim lisosom ke dalam sitoplasma sel, jadi mencegah kerusakan dari sumber ini; dan (3) glukokortikoid dapat membantu metabolisme glukosa oleh sel yang mengalami kerusakan hebat.

## Henti Sirkulasi

Suatu keadaan yang sangat berhubungan dengan syok sirkulasi adalah henti sirkulasi; dalam keadaan ini semua aliran darah berhenti mengalir. Keadaan ini sering timbul di atas meja operasi sebagai akibat dari *henti jantung atau fibrilasi ventrikel.*

Fibrilasi ventrikel biasanya dapat dihentikan dengan kejut listrik yang kuat pada jantung, prinsip dasar hal ini dibahas di Bab 13.

Henti jantung dapat diakibatkan oleh terlalu sedikitnya oksigen dalam campuran gas anestesi atau dari pengaruh depresan anestesi itu sendiri. Irama jantung normal biasanya dapat dipulihkan dengan menghilangkan zat anestesi dan segera menerapkan prosedur resusitasi kardiopulmonal, dan pada saat yang sama memberi oksigen ventilasi dalam jumlah yang cukup ke paru pasien.

## Pengaruh Henti Sirkulasi pada Otak

Masalah khusus pada henti sirkulasi adalah mencegah efek kerusakan pada otak sebagai akibat dari henti tersebut. Pada umumnya, henti sirkulasi total selama lebih dari 5 hingga 8 menit dapat menyebabkan sedikitnya beberapa derajat kerusakan otak yang permanen pada lebih dari separuh pasien. Henti sirkulasi selama 10 hingga 15 menit hampir selalu menghancurkan kekuatan mental dalam jumlah yang besar secara permanen.

Selama bertahun-tahun, telah diajarkan bahwa efek kerusakan otak disebabkan oleh hipoksia serebral akut yang terjadi selama henti sirkulasi. Akan tetapi, percobaan telah menunjukkan bahwa jika kita dapat mencegah timbulnya bekuan darah dalam pembuluh darah otak, maka sebagian besar kerusakan dini pada otak selama terjadinya henti sirkulasi juga dapat dihindari. Sebagai contoh, pada percobaan hewan, seluruh darah dikeluarkan dari pembuluh darah hewan pada permulaan henti sirkulasi dan kemudian dimasukkan lagi pada akhir henti sirkulasi, sehingga tidak akan terjadi bekuan dalam pembuluh darah. Pada percobaan ini, biasanya otak mampu bertahan selama 30 menit dalam keadaan henti sirkulasi tanpa terjadi kerusakan otak yang permanen. Demikian pula, pemberian heparin dari streptokinase (untuk mencegah pembekuan darah) sebelum henti jantung telah memperlihatkan peningkatan kemampuan otak untuk bertahan hidup sampai dua hingga empat kali lebih lama dari biasanya.

Kemungkinan, kerusakan otak yang berat yang terjadi akibat henti sirkulasi disebabkan terutama oleh sumbatan yang permanen oleh bekuan darah pada banyak pembuluh darah kecil, sehingga menimbulkan iskemia yang berlangsung lama dan bahkan kematian neuron.

## Daftar Pustaka


Annane D, SeAnnane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock,JAMA 288:862, 2002.

Burry LD, Wax RS: Rote of corticosteroids in septic shock, *Ann Pharmacother 38:464, 2004.*

Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock, *Am J Physiol* 206:313, 1964.

Fliert MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et Molecular events in the cardio myopathy of sepsis, *Mol Med* 14:327, 2008.

Gatli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation, *Nature* 454:445, 2008.

Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion, *Hematol J* 4:87, 2003.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory physiology: *cardiac output and its regulation,* Philadelphia, 1973, WB Saunders.

Kemp SF, Lockey RF, Simons FE: Epinephrine: the drug of choice for anaphy A statement of the Wortd Atlergy Organization, *Allergy* 63:1061, 2008.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000, *N Eng1J Med* 348:1546, 2003.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes, *Circulation* 117:686, 2008.

Rushing GD, Britt LD: Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review, *Ann Surg* 247:929, 2008.

Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascutar coagulation: old disease, *new hope,* BMJ 327:974, 2003.

Wheeler AP: Recent developments in the diagnosis and management of severe sepsis, *Chest* 132:1967, 2007.

Wilson M, Davis DP, Coimbra R: Diagnosis and monitoring of hemor-rhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review, *J Emerg Med* 24:413, 2003.

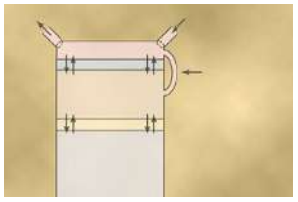
UNIT V

# Cairan Tubuh dan Ginjal


| | |
|---|---|
| 25. | Kompartemen Cairan Tubuh: Cairan Ekstraselular dan Intraselular; Edema |
| 26. | Pembentukan Urine oleh Ginjal: I. Filtrasi Glomerulus, Aliran Darah Ginjal, dan Pengaturannya |
| 27. | Pembentukan Urine oleh Ginjal: II. Reabsorpsi dan Sekresi Tubulus |
| 28. | Pemekatan dan Pengenceran Urine; Pengaturan Osmolaritas Cairan Ekstraselular dan Konsentrasi Natrium |
| 29. | Pengaturan Ginjal terhadap Kalium, Kalsium, Fosfat, dan Magnesium; Integrasi Mekanisme Ginjal untuk Pengaturan Volume Darah dan Volume Cairan Ekstraselular |
| 30. | Pengaturan Asam-Basa |
| 31. | Diuretik dan Penyakit-Penyakit Ginjal |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Komponen Cairan Tubuh: Cairan Ekstraselular dan Intraselular; Edema



Mempertahankan volume cairan tubuh agar relatifkonstan dan komposisinya tetap stabil, penting untuk homeostasis, seperti yang dibicarakan di Bab 1. Beberapa masalah paling umum dan penting dalam kedokteran klinis, timbul akibat abnormalitas dalam sistem pengendalian yang mempertahankan kestabilan cairan tubuh ini. Dalam bab ini dan bab berikutnya tentang ginjal, kita akan membahas pengaturan volume cairan tubuh secara keseluruhan, kandungan cairan ekstraselular, keseimbangan asam-basa, dan kontrol pertukaran cairan antara kompartemen ekstrasel dan intrasel.

## Asupan dan Keluaran Cairan Seimbang Selama Kondisi Keadaan-mantap

Kestabilan relatif cairan tubuh adalah sangat mengagumkan karena adanya pertukaran cairan dan zat terlarut yang terus-menerus dengan lingkungan eksternal, seperti juga antar berbagai kompartemen tubuh lainnya. Contohnya, adanya asupan cairan yang sangat beragam yang harus dengan cermat disesuaikan dengan pengeluaran air yang sebanding dari tubuh untuk mencegah penurunan atau peningkatan volume cairan tubuh.

### Asupan Cairan Tubuh Harian

Cairan ditambahkan ke dalam tubuh dari dua sumber utama: (1) berasal dari air atau cairan dalam makanan, yang normalnya menambah cairan tubuh sekitar 2.100 ml/hari, dan (2) berasal dari sintesis di tubuh sebagai hasil oksidasi karbohidrat, yang menambah sekitar 200 ml/hari. Kedua hal ini memberikan asupan cairan harian total kira-kira 2.300 ml/hari (Tabel 25-1). Akan tetapi, asupan air sangat bervariasi pada masing-masing orang dan bahkan pada orang yang sama pada hari yang berbeda, bergantung pada cuaca, kebiasaan, dan tingkat aktivitas fisik.

### Kehilangan Cairan Tubuh Harian

**Kehilangan Air yang Tidak Dirasakan (*Insensible Water Loss*).** Beberapa pengeluaran cairan tidak dapat diatur secara tepat. Contohnya, ada kehilangan air yang berlangsung terus-menerus melalui evaporasi dari traktus respiratorius dan difusi melalui kulit, yang keduanya mengeluarkan air sekitar 700 ml/hari pada keadaan normal. Hal inilah yang disebut *insensible water loss* karena kita tidak menyadarinya, walaupun terjadi terusmenerus pada semua makhluk hidup.

*Insensible water loss* yang terjadi melalui kulit tidak bergantung kepada keringat, dan bahkan tetap terjadi pada orang yang lahir tanpa kelenjar keringat; jumlah rata-rata kehilangan air dengan cara difusi melalui kulit kira-kira 300 sampai 400 ml/hari. Kehilangan ini diminimalkan oleh lapisan korneum kulit yang mengandung kolesterol, yang memberikan perlindungan terhadap kehilangan yang berlebihan melalui difusi. Bila lapisan korneum ini hilang, seperti yang terjadi pada luka bakar yang luas, kecepatan evaporasi dapat meningkat sampai 10 kali Iipat, mencapai 3 sampai 5 L/hari. Oleh sebab itu, korban luka bakar harus diberi cairan dalam jumlah yang besar, biasanya secara intravena, untuk mengimbangi kehilangan cairan.

*Insensible water loss* melalui traktus respiratorius rata-rata berkisar 300 sampai 400 ml/hari. Sewaktu udara memasuki traktus respiratorius, udara akan dijenuhkan dengan pengembunan, dan mencapai tekanan uap kira-kira 47 mm Hg, sebelum dikeluarkan. Oleh karena tekanan uap dari udara inspirasi biasanya kurang dari 47 mm Hg, cairan terus-menerus hilang melalui paru-paru dengan respirasi. Pada cuaca yang dingin, tekanan uap atmosfer turun mendekati 0, menyebabkan kehilangan air yang bahkan lebih besar dari paru-paru bersamaan dengan turunnya suhu tubuh. Hal tersebut menjelaskan perasaan kering pada saluran napas saat cuaca dingin.

**Kehilangan Air lewat Keringat.** Jumlah air yang hilang melalui keringat sangat bervariasi, bergantung pada aktivitas fisik dan suhu lingkungan. Volume keringat normal kira-kira 100 ml/hari, tapi pada cuaca yang sangat panas atau selama aktivitas berat, kehilangan cairan melalui keringat kadang-kadang meningkat sampai 1-2 L/jam. Hal tersebut akan dengan cepat menghabiskan cairan tubuh jika asupan juga tidak ditingkatkan dengan mengaktivasi mekanisme haus, yang akan dibahas di Bab 29.

**Kehilangan Air lewat Feses.** Secara normal hanya sejumlah kecil cairan yang dikeluarkan melalui feses (100 ml/hari). Jumlah ini dapat meningkat sampai beberapa liter sehari pada pasien diare berat. Oleh karena itu, diare yang berat dapat membahayakan jiwa jika dalam beberapa hari tidak ditangani.

**Tabel 25-1** Asupan dan Keluaran Cairan Harian (dalam ml/hari)

| | Normal | Aktivitas Berat Berkepanjangan |
|---|---|---|
| **Asupan** | | |
| Minuman dan makanan | 2100 | ? |
| Dari metabolisme | 200 | 200 |
| Total asupan | 2300 | ? |
| **Keluaran** | | |
| Tidak dirasakan—Kulit | 350 | 350 |
| Tidak dirasakan—paru | 350 | 650 |
| Keringat | 100 | 5000 |
| Feses | 100 | 100 |
| Urine | 1400 | 500 |
| **Toatal keluaran** | 2300 | 6600 |

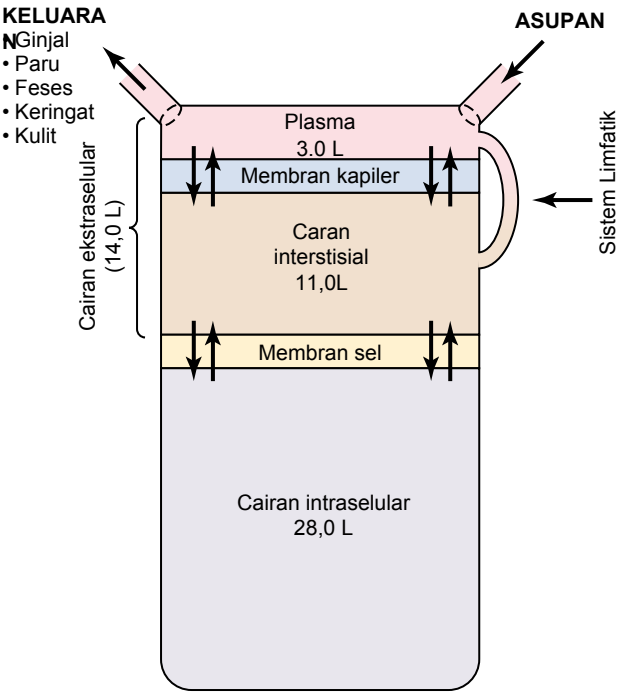
**Kehilangan Air melalui Ginjal.** Kehilangan air lainnya dari tubuh adalah lewat urine yang dieksresikan oleh ginjal. Ada berbagai mekanisme yang mengatur kecepatan ekskresi urine. Bahkan, cara terpenting yang dilakukan oleh tubuh dalam mempertahankan keseimbangan asupan dan keluaran cairan serta keseimbangan antara asupan dan keluaran sebagian besar elektrolit di tubuh adalah dengan mengatur kecepatan ekskresi zat-zat tersebut dari ginjal. Misalnya, volume urine dapat berkurang sampai 0,5 L/hari pada orang yang mengalami dehidrasi atau bisa sebanyak 20 L/hari pada orang yang meminum sejumlah besar air.

Variasi asupan ini juga terjadi pada kebanyakan elektrolit tubuh, seperti natrium, klorida, dan kalium. Pada beberapa orang, asupan natrium dapat serendah 20 mEq/hari, sedangkan pada orang lain, dapat mencapai 300 sampai 500 mEq/hari. Ginjal bertugas untuk menyesuaikan kecepatan ekskresi air dan elektrolit dengan asupan zat-zat tersebut, dan mengompensasi kehilangan air dan elektrolit yang berlebihan yang terjadi pada penyakit-penyakit tertentu. Pad Bab 26 sampai 30, kita akan membahas mekanisme yang memungkinkan ginjal untuk melakukan tugasnya yang luar biasa ini.

## Kompartemen Cairan Tubuh

Semua cairan tubuh didistribusikan terutama di antara dua kompartemen: *cairan ekstraselular dan cairan intraselular* (Gambar 25-1). Cairan ekstraselular dibagi menjadi *cairan interstisial* dan *plasma darah.*

Ada juga kompartemen cairan lainnya yang kecil yang disebut sebagai cairan transelular. Kompartemen ini meliputi cairan dalam rongga sinovial, peritoneum, perikardium, dan intraokular, serta cairan serebrospinal; cairan-cairan tersebut biasanya dianggap sebagai jenis cairan ekstraselular khusus, walaupun pada beberapa kasus, komposisinya dapat sangat berbeda dengan komposisi plasma atau cairan interstisial. Cairan transelular seluruhnya berjumlah sekitar 1 sampai 2 liter.




**Gambar 25-1** Ringkasan pengaturan cairan tubuh, meliputi kompartemen-kompartemen cairan tubuh utama dan membran yang memisahkan kompartemen-kompartemen ini. Nilai yang diperlihatkan adalah untuk orang "rata-rata" dengan berat badan 70 kg.

Rata-rata seorang laki-laki dewasa dengan berat 70 kilogram, memiliki total cairan tubuh sekitar 60 persen berat badan, atau sekitar 42 L. Persentase ini dapat berubah, bergantung kepada umur, jenis kelamin, dan derajat obesitas. Seiring dengan pertumbuhan seseorang, persentase total cairan tubuh terhadap berat badan berangsur-angsur turun. Hal tersebut adalah sebagian akibat dari penuaan yang biasanya berhubungan dengan peningkatan persentase lemak tubuh, sehingga mengurangi persentase cairan dalam tubuh.

Oleh karena wanita pada normalnya mempunyai lemak tubuh lebih banyak dari pria, cairan tubuh total mereka rata-rata berkisar sekitar 50 persen dari berat badannya. Pada bayi prematur dan yang baru lahir, jumlah total cairan tubuhnya berkisar antara 70 sampai 75 persen dari berat badannya. Jadi, bila kita membahas kompartemen cairan tubuh "rata-rata", kita harus menyadari adanya variasi, bergantung pada umur, jenis kelamin, dan persentase lemak tubuh.

### Kompartemen Cairan Instraselular

Sekitar 28 dari 42 L cairan tubuh ada di dalam 100 triliun sel dan secara keseluruhan disebut *cairan intraselular.* Jadi, cairan intraselular merupakan 40 persen dari berat badan total pada "rata-rata" orang.

Cairan masing-masing sel mengandung campurannya tersendiri dengan berbagai zat, namun konsentrasi zat-zat ini mirip antara satu sel dengan sel lainnya. Sebenarnya, komposisi cairan sel sangat mirip, bahkan pada hewan yang berbeda, mulai dari mikroorganisme paling primitif sampai manusia. Oleh sebab itu, cairan intraselular dari seluruh sel yang berbeda-beda dianggap sebagai satu kompartemen cairan yang besar.

## Kompartemen Cairan Ekstraselular

Semua cairan di luar sel secara keseluruhan disebut *cairan ekstraselular.* Cairan ini merupakan 20 persen dari berat badan, atau sekitar 14 L pada laki-laki normal dengan berat badan 70 kilogram. Dua kompartemen terbesar dari cairan ekstraselular adalah *cairan interstisial,* yang berjumlah lebih dari tiga perempat (11 L) bagian cairan ekstraselular, dan *plasma,* yang berjumlah hampir seperempat cairan ekstraselular, atau sekitar 3 L. Plasma adalah bagian darah yang tak mengandung sel; plasma terus-menerus bertukar zat dengan cairan interstisial melaluli pori-pori membran kapiler. Pori-pori ini bersifat sangat permeabel untuk hampir semua zat terlarut dalam cairan ekstraselular, kecuali protein. Oleh karena itu, cairan ekstraselular secara konstan terus tercampur, sehingga plasma dan cairan interstisial mempunyai komposisi yang hampir sama kecuali untuk protein, yang konsentrasinya lebih tinggi di dalam plasma.

## Volume Darah

Darah mengandung cairan ekstraselular (cairan dalam plasma) dan cairan intraselular (cairan dalam sel darah merah). Akan tetapi, darah dianggap sebagai kompartemen cairan terpisah karena darah terkandung dalam ruangnya sendiri, yaitu sistem sirkulasi. Volume darah khususnya penting untuk mengatur dinamika sistem kardiovaskular.

Rata-rata volume darah orang dewasa adalah sekitar 7 persen dari berat tubuh, atau sekitar 5 L. Sekitar 60 persen darah berupa plasma dan 40 persennya berupa sel darah merah, namun persentase ini dapat bervariasi pada masing-masing orang, bergantung pada jenis kelamin, berat badan, dan faktor lainnya.

**Hematokrit (*Packed Red Cell Volume*).** Hematokrit adalah fraksi darah yang terdiri atas sel darah merah, yang ditentukan melalui sentrifugasi darah dalam "tabung hematokrit" sampai sel-sel ini menjadi benar-benar mampat di bagian bawah tabung. Semua sel darah merah tidak mungkin untuk dimampatkan; karenanya, sekitar 3 sampai 4 persen plasma tetap terjebak di antara sel-sel, dan nilai hematokrit yang sebenarnya hanya sekitar 96 persen dari nilai hematokrit yang terukur.

Pada pria, nilai hematokrit yang terukur normalnya sekitar 0,40; dan pada wanita kira-kira 0,36. Pada *anemia* berat, hematokrit dapat turun sampai 0,10; yaitu suatu nilai yang hampir tidak cukup untuk mempertahankan hidup. Sebaliknya, ada beberapa kondisi yang mengakibatkan terjadinya produksi sel darah merah yang berlebihan, yaitu *polisitemia.* Pada kondisi tersebut, nilai hematokrit dapat meningkat sampai 0,65.

## Konstituensi Cairan Ekstraselular dan Intraselular

Perbandingan komposisi cairan ekstraselular, yang meliputi plasma dan cairan interstisial, dan cairan intraselular diperlihatkan pada Gambar 25-2 dan 25-3 dan pada Tabel 25-2.

### Komposisis Ion Plasma Serupa dengan Komposisi Ion Cairan Interstisial

Komposisi ion plasma serupa dengan komposisi cairan interstisial, karena keduanya hanya dipisahkan oleh membran kapiler yang sangat permeabel. Perbedaan paling utama antara kedua kompartemen ini adalah konsentrasi protein dalam plasma yang lebih tinggi; karena kapiler mempunyai permeabilitas yang rendah terhadap protein plasma, hanya sejumlah kecil protein yang masuk ke dalam ruang interstisial di kebanyakan jaringan.

Karena *efek Donnan,* konsentrasi ion bermuatan positif (kation) sedikit lebih besar (2 persen) di dalam plasma daripada di dalam cairan interstisial. Protein plasma mempunyai muatan akhir negatif dan, karenanya, cenderung mengikat kation, seperti ion natrium dan kalium, sehingga sejumlah besar kation ini tertahan di dalam plasma bersama dengan protein plasma. Sebaliknya, konsentrasi ion bermuatan negatif (anion) dalam cairan interstisial cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan plasma, karena muatan negatif protein plasma akan menolak anion yang bermuatan negatif. Namun, untuk tujuan praktis, konsentrasi ion dalam cairan interstisial dan plasma dianggap serupa.

Dengan merujuk lagi pada Gambar 25-2, kita dapat melihat bahwa cairan ektraselular, yang meliputi plasma dan cairan interstisial, mengandung sejumlah besar ion natrium dan klorida, serta ion bikarbonat dalam jumlah yang cukup besar, namun cairan ekstraselular hanya sedikit mengandung ion kalium, kalsium, magnesium, fosfat, dan asam organik.

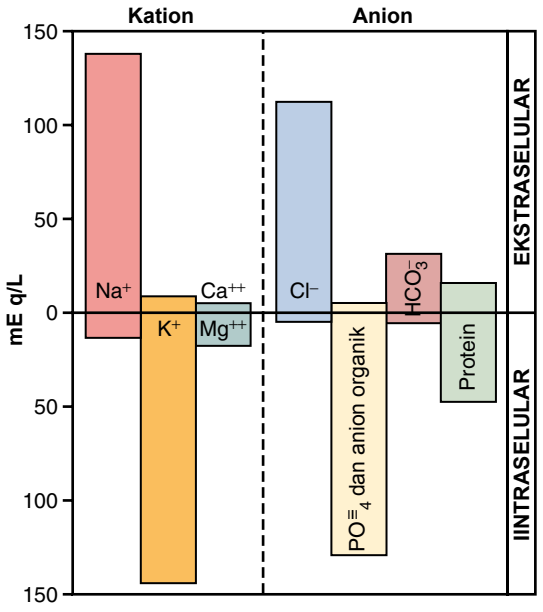
Komposisi cairan ekstraselular diatur dengan cermat oleh berbagai mekanisme, khususnya oleh ginjal, seperti yang akan dibicarakan nanti. Hal ini memungkinkan sel untuk tetap terus terendam dalam cairan yang mengandung konsentrasi elektrolit dan zat nutrisi yang sesuai untuk fungsi sel yang optimal.

### Unsur-Unsur Cairan Intraselular

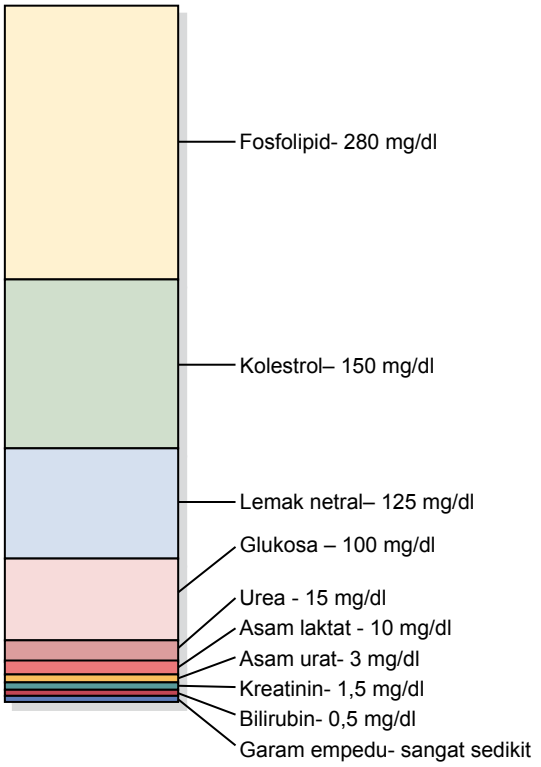
Cairan intraselular dipisahkan dari cairan ekstraselular oleh membran sel yang sangat permeabel terhadap air, tetapi tidak permeabel terhadap sebagian besar elektrolit dalam tubuh. Berbeda dengan cairan ekstraselular, cairan intraselular hanya mengandung sejumlah kecil ion natrium dan klorida dan hampir tidak ada ion kalsium. Malah, cairan ini mengandung sejumlah besar ion kalium dan fosfat ditambah ion magnesium dan sulfat dalam jumlah sedang, semua ion ini memiliki konsentrasi yang rendah di cairan ekstraselular. Sel juga mengandung sejumlah besar protein, hampir empat kali jumlah protein dalam plasma.

## Pengukuran Volume Cairan di Berbagai Kompartemen Cairan Tubuh—Prinsip Pengeceran-indikator.

Volume kompartemen cairan dalam tubuh dapat diukur dengan memasukkan suatu zat indikator dalam kompartemen, yang dibiarkan tersebar secara merata ke seluruh cairan kompartemen, dan kemudian menganalisis sejauh mana zat tersebut terencerkan. Gambar 25-4 memperlihatkan metode



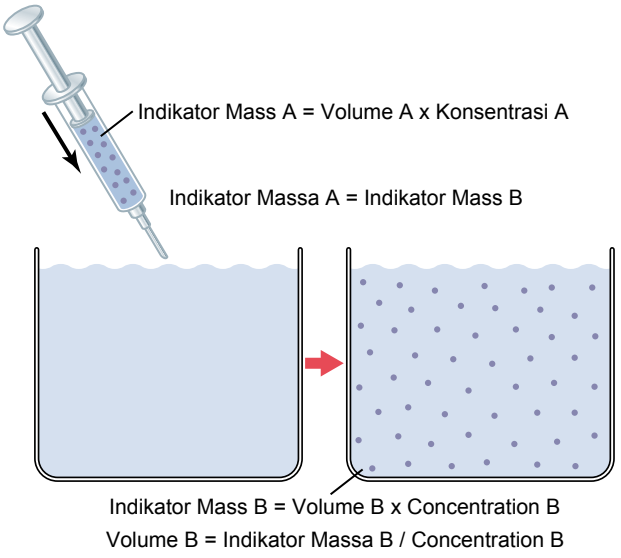

**Gambar 25-2** Kation dan anion utama cairan intraselular dan ekstraselular. Konsentrasi Ca++ dan Mg.** mewakili jumlah kedua ion ml. Konsentrasi yang diperlihatkan mewakili keseluruhan ion bebas dan ion kompleks.




**Gambar 25-3** plasma non-elektrolit.

**Tabel 25-2** Osmolaritas Zat-Zat dalam Cairan Ekstraselular dan Intraselular

| | Plasma (mOsm/L $H_2O$) | Interstisial (mOsm/L $H_2O$) | intraselular (mOsm/L $H_2O$) |
|---|---|---|---|
| $Na^+$ | 142 | 139 | 14 |
| $K^+$ | 4.2 | 4.0 | 140 |
| $Ca^{++}$ | 1.3 | 1.2 | 0 |
| $Mg^{++}$ | 0.8 | 0.7 | 20 |
| $Cl^-$ | 108 | 108 | 4 |
| $HCO_3^-$ | 24 | 28.3 | 10 |
| $HPO_4^=$, $H_2PO_4^-$ | 2 | 2 | 11 |
| $SO_4^=$ | 0.5 | 0.5 | 1 |
| Fosfokreatin | | | 45 |
| Karnosin | | | 14 |
| Asam amino | 2 | 2 | 8 |
| Kreatin | 0.2 | 0.2 | 9 |
| Laktat | 1.2 | 1.2 | 1.5 |
| Adenosin trifosfat | | | 5 |
| Heksosa monofosfat | | | 3.7 |
| Glukosa | 5.6 | 5.6 | |
| Protein | 1.2 | 0.2 | 4 |
| Urea | 4 | 4 | 4 |
| Lain-lain | 4.8 | 3.9 | 10 |
| Total mOsm/L | 301.8 | 300.8 | 301.2 |
| Aktivitas osmolar terkoreksi(mOsm/L) | 282.0 | 281.0 | 281.0 |
| Tekanan osomotik total pada 37 °C (mm Hg) | 5443 | 5423 | 5423 |




Gambar 25-4 Metoda pengenceran indikator untuk mengukur volume cairan.

"pengenceran-indikator" ini untuk mengukur volume kompartemen cairan. Metode ini didasarkan pada prinsip kekekalan massa, yang berarti bahwa massa total zat yang sudah tersebar dalam kompartemen cairan akan sama dengan massa total yang disuntikkan ke dalam kompartemen.

Dalam contoh yang diperlihatkan pada Gambar 25-4, sejumlah kecil zat pewarna atau zat lain yang terdapat dalam semprit, diinjeksikan ke dalam suatu ruangan, lalu zat ini dibiarkan tersebar ke seluruh ruangan sampai tercampur dalam konsentrasi yang sama di seluruh area. Kemudian diambil suatu contoh cairan yang mengandung zat yang tersebar itu, dan konsentrasinya dianalisis secara kimiawi, fotoelektrik, atau dengan cara lain. Jika tidak ada zat yang bocor dari kompartemen, massa total zat dalam kompartemen (Volume B x Konsentrasi B) akan sama dengan massa total zat yang diinjeksikan (Volume A x Konsentrasi A). Dengan menyederhanakan perhitungan, seseorang akan dapat menghitung volume B yang tidak diketahui dengan rumus:

$$\text{Volume B} = \frac{\text{Volume A} \times \text{Konsentrasi A}}{\text{Konsentrasi B}}$$

Perhatikan bahwa hal-hal yang perlu diketahui untuk perhitungan ini adalah (1) jumlah total zat yang diinjeksikan ke dalam ruangan (pembilang dan persamaan) dan (2) konsentrasi cairan dalam ruangan setelah zat tersebar (penyebut).

Contohnya, jika 1 ml larutan yang mengandung 10 mg/ ml zat warna disebar ke dalam ruangan B, dan konsentrasi akhir dalam ruang B adalah 0,01 miligram untuk setiap mililiter cairan, volume ruang B dapat dihitung sebagai berikut.

$$\text{Volume B} = \frac{1\ \text{ml} \times 10\ \text{mg/ml}}{0.01\ \text{mg/ml}} = 1000\ \text{ml}$$

Metode ini dapat digunakan untuk mengukur volume dan hampir semua kompartemen tubuh kalau (1) indikator tersebar secara merata ke seluruh kompartemen, (2) indikator hanya tersebar pada kompartemen yang sedang diukur, dan (3) indikator tidak mengalami metabolisme atau diekskresi. Beberapa zat dapat digunakan untuk mengukur volume masing-masing cairan tubuh yang berbeda.

## Penentuan Volume Kompartemen Cairan Tubuh yang Spesifik

**Pengukuran Cairan Tubuh Total.** Air radioaktif (tritium, 3H20) atau air berat (deuterium, 2H20) dapat digunakan untuk mengukur cairan tubuh total. Bentuk cairan ini bercampur dengan cairan tubuh total dalam kurun waktu beberapa jam setelah disuntikkan ke dalam darah, dan prinsip pengenceran dapat digunakan untuk menghitung cairan tubuh total (Tabel 25-3). Zat lain yang telah digunakan untuk mengukur cairan tubuh total adalah antipirin, yang sangat larut dalam lemak dan cepat berpenetrasi melalui membran sel dan tersebar secara merata ke seluruh kompartemen intrasel dan ekstrasel.

**Pengukuran Volume Cairan Ekstraselular.** Volume cairan ekstraselular dapat diperkirakan dengan menggunakan beberapa zat yang tersebar dalam cairan interstisial dan plasma tapi tidak dapat menembus membran sel dengan mudah. Zat-zat ini meliputi natrium radioaktif, klorida radioaktif, iotalamat radioaktif, ion tiosulfat, dan inulin. Bila salah satu dari zat-zat ini disuntikkan ke dalam darah, zat tersebut biasanya tersebar hampir secara merata ke seluruh cairan ekstraselular dalam waktu 30 sampai 60 menit. Namun, beberapa zat ini, seperti natrium radioaktif, dapat berdifusi ke dalam sel dalam jumlah yang kecil. Oleh karena itu, kita sering kali menyebutnya sebagai *ruang natrium,* atau *ruang inulin,* dan bukan pengukuran volume cairan ektrasel yang sesungguhnya.

**Tabel 25-3** Pengukuran Volume Cairan Tubuh

| Volume | Indikator |
|---|---|
| Total cairan tubuh | $^{3}H_2O$, $^{2}H_2O$, antipirin |
| Cairan ekstraselular | $^{22}Na$, $^{125}I$-iotalamat, tiosulfat, inulin |
| Cairan intraselular | (Dihitung dengan; Total cairan tubuh-volume cairan ekstraselular) |
| Volume plasma | $^{123}I$-albumin, pewarna biru Evans (T-1824) |
| Volume darah | Sel darah merah berlabel $^{51}Cr$, atau dihitung dengan: volume darah = Volume plasma/(1 - Hermatokrit) |
| Cairan interstisial | (Calculated as extracellular fluid volume − Plasma volume) |

**Penghitungan Volume Intrasel.** Volume intrasel tidak dapat diukur secara langsung. Namun, dapat dihitung sebagai berikut.

$$\text{Volume intrasel} = \text{Cairan tubuh total} - \text{Volume ekstrasel}$$

**Pengukuran Volume Plasma.** Untuk mengukur volume plasma, harus digunakan suatu zat yang tidak dapat menembus membran kapiler dengan mudah tapi tetap dalam sistem vaskular setelah diinjeksi. Salah satu zat yang paling sering digunakan untuk mengukur volume plasma ialah albumin serum yang dilabel dengan radioaktif ($^{125}$I-Albumin). Zat pewarna yang juga terikat kuat pada protein plasma, seperti *pewarna Evans Blue* (juga disebut T-*1824*), dapat digunakan untuk mengukur volume plasma.

**Penghitungan Volume Cairan Interstisial.** Volume cairan interstisial tidak dapat dihitung secara langsung. tetapi dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{Volume Cairan Interstisial} = \text{Volume Cairan Ekstraselular} - \text{Volume plasma}$$

**Pengukuran Volume Darah.** Jika kita mengukur volume plasma dengan menggunakan metode yang dijelaskan sebelumnya, maka volume darah juga dapat dihitung jika kita mengetahui nilai *hematokrit* (fraksi volume darah total yang terdiri atas sel-sel), dengan menggunakan persamaan berikut.

$$\text{Volume darah total} = \frac{\text{Volume plasma}}{1 - \text{Hematokrit}}$$

Contohnya, jika volume plasma ialah 3 L dan hematokrit adalah 0,40, volume darah total dapat dihitung sebagai berikut:

$$\frac{3 \text{ liter}}{1 - 0.4} = 5 \text{ liter}$$

Cara lain untuk mengukur volume darah ialah dengan menyuntikkan material berlabel radioaktif ke dalam sirkulasi sel darah merah. Setelah zat ini bercampur di dalam sirkulasi, radioaktivitas sampel darah yang bercampur dapat diukur, dan volume darah total dapat dihitung dengan menggunakan prinsip pengenceran indikator. Zat yang sering kali dipakai untuk melabel sel darah merah adalah kromium radioaktif (51Cr), yang terikat erat dengan sel darah merah.

## Pengaturan Pertukaran Cairan dan Keseimbangan Osmotik antara Cairan Ekstraselular dan Intraselular

Masalah yang sering kali timbul dalam menangani pasien yang sakit berat adalah mempertahankan cairan yang adekuat pada satu atau kedua kompartemen intrasel dan ekstrasel. Seperti yang dibahas di Bab 16 dan kemudian dalam bab ini, jumlah relatif cairan ekstraselular yang didistribusikan antara plasma dan ruang interstisial terutama ditentukan oleh keseimbangan daya hidrostatik dan osmotik koloid di sepanjang membran kapiler.

Sebaliknya, distribusi cairan antara kompartemen ekstraselular dan intraselular terutama ditentukan oleh efek osmotik dan zat terlarut yang lebih sedikit khususnya natrium, klorida, dan elektrolit lain yang bekerja di sepanjang membran sel. Alasan untuk hal ini ialah bahwa membran sel sangat permeabel terhadap cairan tetapi relatif impermeabel terhadap ion yang kecil seperti natrium dan klorida. Oleh karena itu, cairan dengan cepat bergerak melintasi membran sel dan cairan intraselular tetap isotonik terhadap cairan ekstraselular.

Di bagian berikutnya, kita akan membahas mengenai hubungan antara volume cairan intraselular dan ekstrasel serta faktor-faktor osmotik yang dapat menyebabkan perpindahan cairan antara kedua kompartemen tersebut.

## Prinsip Dasar Osmosis dan Tekanan Osmotik

Prinsip dasar osmosis dan tekanan osmotik sudah dijelaskan di Bab 4. Oleh karena itu, di sini kita hanya membahas mengenai aspek terpenting dan prinsip-prinsip ini yang sesuai dengan penerapannya dalam pengaturan volume.

*Osmosis adalah difusi neto cairan yang menyeberangi membrane permeabel selektif dari tempat yang konsentrasi airnya tinggi ke tempat yang konsentrasi airnya lebih rendah.* Bila suatu zat terlarut ditambahkan pada air murni, zat ini akan menurunkan konsentrasi air dalam campuran. Jadi, semakin tinggi konsentrasi zat terlarut dalam suatu larutan, semakin rendah konsentrasi airnya. Selanjutnya, cairan berdifusi dari daerah dengan konsentrasi zat terlarut yang rendah (konsentrasi air yang tinggi) ke daerah dengan konsentrasi zat terlarut yang tinggi (konsentrasi air yang rendah).

Oleh karena membran sel relatif impermeabel terhadap kebanyakan zat terlarut tapi sangat permeabel terhadap air (permeabel selektif), maka bila pada salah satu sisi membran sel konsentrasi zat terlarutnya lebih tinggi, air akan berdifusi melintasi membran menuju daerah dengan konsentrasi zat terlarut yang lebih tinggi. Jadi, jika suatu zat terlarut seperti natrium klorida ditambahkan ke dalam cairan ekstraselular, air dengan cepat berdifusi dari sel melalui membran sel ke dalam cairan ekstraselular, sampai konsentrasi air pada kedua sisi membran sama. Sebaliknya, jika suatu zat terlarut seperti natrium klorida dikeluarkan dari cairan ekstraselular, air akan berdifusi dari cairan ekstraselular melalui membran sel dan masuk ke dalam sel. Kecepatan difusi air ini disebut *kecepatan osmosis.*

**Hubungan antara Mol dan Osmol.** Oleh karena konsentrasi air dari suatu larutan bergantung pada jumlah partikel zat terlarut dalam larutan, dibutuhkan suatu istilah konsentrasi untuk menggambarkan konsentrasi total partikel zat terlarut, tanpa memperhatikan komposisinya yang pasti. Jumlah total partikel dalam suatu larutan diukur dalam osmol Satu osmol (osm) sama dengan 1 mol (6,02 x 1023) partikel zat terlarut. Oleh karenanya, suatu larutan yang mengandung 1 mol glukosa dalam setiap liter mempunyai konsentrasi 1 osm/L. Jika suatu molekul berdisosiasi

menjadi dua ion (menghasilkan dua partikel), seperti natrium klorida yang mengalami ionisasi menjadi ion klorida dan ion natrium, maka larutan yang mengandung 1 mol/L akan memberikan konsentrasi osmolar 2 osm/L. Demikian pula, suatu larutan yang mengandung 1 mol molekul yang berdisosiasi menjadi tiga ion, seperti natrium sulfat ($Na_2SO_4$), akan menghasilkan 3 osm/L. Jadi, istilah osmol merujuk pada jumlah partikel yang aktif secara osmotik dalam suatu larutan dan bukan konsentrasi molar.

Pada umumnya, istilah osmol terlalu besar untuk menyatakan satuan aktivitas osmotik zat terlarut dalam cairan tubuh.

Istilah *miliosmol* (mOsm), yang sama dengan 1/1.000 osmol, lebih umum digunakan.

**Osmolalitas dan Osmolaritas.** Konsentrasi osmol suatu larutan disebut *osmolalitas* bila konsentrasi dinyatakan sebagai *osmol per kilogram air;* dan disebut *osmolaritas* bila dinyatakan sebagai *osmol per liter larutan*. Pada larutan encer seperti cairan tubuh, kedua istilah ini dapat digunakan hampir secara sinonim karena perbedaannya kecil. Pada kebanyakan kasus, lebih mudah menyatakan jumlah cairan tubuh dalam liter cairan daripada dalam kilogram air. Oleh karena itu, kebanyakan penghitungan yang dipakai secara klinis dan penghitungan yang dipakai pada beberapa bab berikutnya lebih didasarkan pada osmolaritas daripada osmolalitas.

**Penghitungan Osmolaritas dan Tekanan Osmotik Suatu Larutan.** Dengan menggunakan hukum van't Hoff, kita dapat menghitung tekanan osmotik potensial suatu larutan, dengan menganggap bahwa membran sel bersifat impermeabel terhadap zat terlarut. Contohnya, tekanan osmotik larutan 0,9 persen natrium klorida dihitung sebagai berikut: Larutan 0,9 persen berarti bahwa terdapat 0,9 gram natrium klorida per 100 ml larutan, atau 9 g/L. Oleh karena berat molekul natrium klorida adalah 58,5 g/ mol, molaritas larutan adalah 9 g/L dibagi 58,5 g/mol, atau sekitar 0,154 mol/L. Oleh karena setiap molekul natrium klorida setara dengan 2 osmol, osmolaritas larutan ialah 0,154 x 2, atau 0,308 osm/L. Oleh karena itu, osmolaritas larutan ini adalah 308 mOsm/ L. Tekanan osmotik potensial larutan ini akan menjadi 308 mOsm/L x 19,3 mm Hg/mOsm/ L, atau sebesar 5.944 mm Hg.

Penghitungan ini hanyalah suatu perkiraan karena ion natrium dan klorida tidak seluruhnya bebas dalam larutan akibat adanya daya tarik antar ion-ion ini. Kita dapat mengoreksi deviasi ini berdasarkan prediksi hukum van't Hoff dengan menggunakan faktor koreksi yang disebut koefisien osmotik. Untuk natrium klorida, koefisien osmotiknya sekitar 0,93. Maka, osmolaritas sebenarnya dari larutan natrium klorida 0,9 persen ialah 308 x 0,93, atau sekitar 286 mOsm/L. Untuk alasan praktis, koefisien osmotik dari beberapa zat terlarut kadang-kadang diabaikan dalam menentukan osmolaritas dan tekanan osmotik larutan fisiologis.

**Osmolaritas Cairan Tubuh.** Kembali pada Tabel 25-2, perhatikan perkiraan osmolaritas dari berbagai zat osmotik aktif dalam plasma, cairan interstisial, dan cairan intraselular. Perhatikan bahwa sekitar 80 persen dari osmolaritas total cairan interstisial dan plasma adalah akibat ion natrium dan klorida, sementara hampir setengah osmolaritas cairan intraselular ditimbulkan oleh ion kalium, dan sisanya ditimbulkan oleh berbagai zat intrasel.

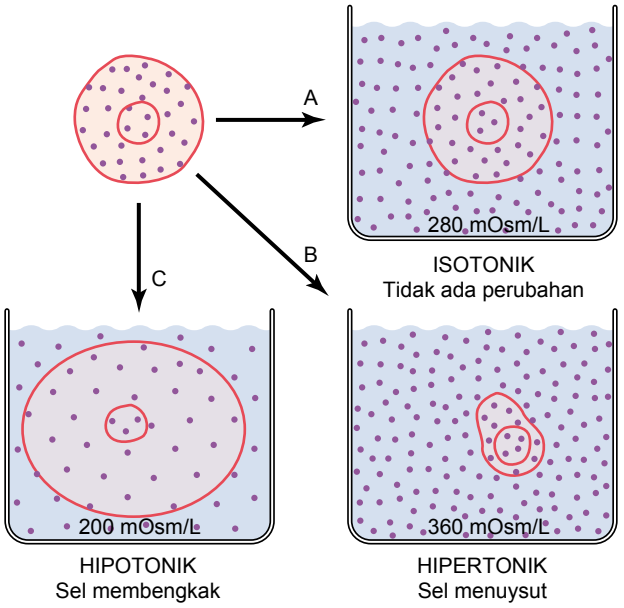
Seperti yang tampak pada Tabel 25-2, osmolaritas total dan masing-masing ketiga kompartemen ialah sekitar 300 mOsm/ L, dengan osmolaritas plasma yang lebih tinggi sekitar 1 mOsm/L daripada osmolaritas cairan intraselular dan interstisial. Perbedaan kecil antara plasma dan cairan interstisial disebabkan oleh efek osmotik protein plasma, yang mempertahankan tekanan dalam kapiler sekitar 20 mm Hg lebih tinggi daripada tekanan rongga interstisial, seperti yang dibahas di Bab 16.

**Aktivitas Osmolar Terkoreksi dari Cairan Tubuh.** Pada bagian bawah Tabel 25-2 diperlihatkan *aktivitas osmolar terkoreksi* dari plasma, cairan interstisial, dan cairan intraselular. Alasan untuk melakukan koreksi ini adalah bahwa kation dan anion dalam larutan mempunyai daya tarik-menarik antar ion yang dapat menyebabkan sedikit penurunan aktivitas osmotik zat terlarut.

## Keseimbangan Osmotik Dipertahankan antara Cairan Intraselular dan Cairan Ekstraselular

Dengan perubahan konsentrasi yang relatif kecil pada zat terlarut dalam cairan ekstraselular, tekanan osmotik yang besar dapat terbentuk di sepanjang membran sel. Seperti yang telah dibahas sebelumnya, untuk setiap gradien konsentrasi miliosmol suatu zat terlarut impermeabel (zat terlarut yang tidak dapat menembus membran sel), dihasilkan tekanan osmotik sekitar 19,3 mm Hg di sepanjang membran sel. Jika membran sel terpajan air murni dan osmolaritas cairan intraselular adalah 282 mOsm/L, maka tekanan osmotik potensial yang dapat timbul di sepanjang membran sel adalah lebih dari 5.400 mm Hg. Hal ini memperlihatkan bahwa dibutuhkan daya yang besar untuk memindahkan air agar dapat melintasi membran sel bila cairan intraselular dan ekstraselular tidak berada dalam keseimbangan osmotik. Akibat daya tersebut, perubahan yang relatif kecil pada konsentrasi zat terlarut impermeabel dalam cairan ekstraselular sudah dapat menyebabkan perubahan besar pada volume sel.

**Cairan Isotonik, Hipotonik, dan Hipertonik.** Efek perbedaan konsentrasi zat terlarut impermeabel dalam cairan ekstraselular terhadap volume sel terlihat pada Gambar 25-5. Jika suatu sel diletakkan pada suatu larutan dengan zat terlarut impermeabel yang mempunyai osmolaritas 282 mOsm/L, sel tidak akan mengerut atau membengkak karena




**Gambar 25-5** Efek larutan isotonik (A), hipertonik (B), dan hipotonik (C) terhadap volume sel.

konsentrasi air dalam cairan intraselular dan ekstrasel adalah sama dan zat terlarut tidak dapat masuk atau keluar dari sel. Larutan seperti ini disebut *isotonik* karena tidak menimbulkan pengerutan maupun pembengkakan sel. Contoh larutan isotonik meliputi larutan 0,9 persen natrium klorida atau larutan glukosa 5 persen. Larutan-larutan ini penting dalam pengobatan secara klinis karena dapat diinfus ke dalam darah tanpa adanya bahaya yang mengancam keseimbangan osmotik antara cairan intraselular dan ekstraselular.

Jika sebuah sel diletakkan dalam larutan *hipotonik* yang mempunyai konsentrasi zat terlarut impermeabel lebih rendah (< 282 mOsm/L), air akan berdifusi ke dalam sel dan menyebabkan sel membengkak; air akan terus berdifusi ke dalam sel, yang akan mengencerkan cairan intraselular dan juga memekatkan cairan ekstraselular sampai kedua larutan mempunyai osmolaritas yang sama. Larutan natrium klorida dengan konsentrasi kurang dari 0,9 persen bersifat *hipotonik* dan menyebabkan pembengkakan sel.

Jika sebuah sel diletakkan dalam larutan *hipertonik* yang mempunyai konsentrasi zat terlarut impermeabel yang lebih tinggi, air akan mengalir keluar dari sel ke dalam cairan ekstraselular. Dalam hal ini, sel akan mengkerut sampai kedua konsentrasi menjadi sama. Larutan natrium klorida yang lebih besar dari 0,9 persen bersifat hipertonik.

**Cairan Isosmotik, Hiperosmotik, dan Hipo-osmotik.** Istilah isotonik, hipotonik, dan hipertonik merujuk pada dapat-tidaknya suatu larutan menyebabkan perubahan volume sel. Kekentalan larutan bergantung pada konsentrasi zat terlarut impermeabel. Namun, beberapa zat terlarut dapat menembus membran sel. Larutan dengan osmolaritas yang sama dengan sel disebut isosmotik, tanpa memperhatikan zat terlarut tersebut dapat menembus membran sel atau tidak.

lstilah *hiperosmotik* dan hipo-osmotik secara berturut-turut, merujuk pada larutan yang mempunyai osmolaritas lebih tinggi atau lebih rendah, dibandingkan dengan cairan ekstraselular normal tanpa memperhatikan kemampuan zat terlarut tersebut untuk menembus membran sel. Zat-zat yang sangat permeabel, seperti ureum, dapat menyebabkan pergeseran sementara volume cairan antara cairan intraselular dan ekstraselular, tetapi memberikan cukup waktu, sampai akhirnya konsentrasi zat-zat ini menjadi sama pada kedua kompartemen dan memberi sedikit efek pada volume intrasel dalam keadaan mantap.

**Keseimbangan Osmotik antara Cairan Intraselular dan Ekstraselular Dicapai dengan Cepat.** Perpindahan cairan yang melintasi membran sel terjadi sedemikian cepat sehingga setiap perbedaan osmolaritas antara kedua kompartemen ini biasanya akan dikoreksi dalam waktu beberapa detik atau, umumnya dalam beberapa menit. Pergerakan air yang cepat ini tidak berarti bahwa keseimbangan lengkap yang terjadi antara kompartemen ekstrasel dan intrasel di seluruh tubuh, timbul dalam waktu yang singkat secara bersamaan. Alasannya adalah bahwa cairan biasanya memasuki tubuh melalui usus dan harus ditransportasi oleh darah ke seluruh jaringan sebelum terjadi keseimbangan osmotik lengkap. Biasanya dibutuhkan waktu sekitar 30 menit sebelum tercapainya keseimbangan osmotik di seluruh tubuh setelah minum air.

## Volume dan Osmolalitas Cairan Ekstraselular dan Intraselular pada Keadaan Abnormal.

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan perubahan nyata pada volume cairan intraselular dan ekstrasel adalah meminum air, dehidrasi, infus intravena berbagai jenis larutan, kehilangan sejumlah besar cairan dari traktus gastrointestinal, dan kehilangan cairan melalui keringat atau melalui ginjal yang berlangsung abnormal.

Kita dapat menghitung perubahan volume cairan ekstraselular dan intraselular serta jenis terapi yang harus diberikan, jika prinsip-prinsip dasar berikut ini diingat dengan baik:

1. *Air bergerak cepat melintasi membran sel;* karenanya, osmolaritas cairan intraselular dan ekstraselular tetap hampir sama satu sama lain, kecuali pada beberapa menit setelah perubahan salah satu kompartemen.

2. *Membran sel hampir sepenuhnya impermeabel terhadap banyak zat terlarut;* oleh karenanya, jumlah osmol dalam cairan ekstraselular atau intrasel umumnya tetap konstan, kecuali jika zat terlarut ditambahkan atau dikurangi dari kompartemen ekstrasel.

Dengan prinsip dasar ini kita dapat menganalisis efek berbagai kondisi cairan abnormal terhadap volume dan osmolaritas cairan ekstraselular dan intraselular.

## Pengaruh Penambahan Larutan Salin Ke Cairan Ekstraselular

Jika larutan salin *isotonik* ditambahkan ke kompartemen cairan ekstraselular, osmolaritas cairan ekstraselular tidak akan berubah; karenanya, tidak ada osmosis yang terjadi melalui membran sel. Satu-satunya efek ialah peningkatan volume cairan ekstraselular (Gambar 25-6A). Natrium dan klorida sebagian besar tetap berada dalam cairan ekstraselular karena membran sel bertindak seolah-olah hampir bersifat impermeabel terhadap natrium dan klorida.

Jika larutan *hipertonik* ditambahkan dalam cairan ekstraselular, osmolaritas ekstrasel akan meningkat dan menyebabkan osmosis air keluar dari sel ke dalam kompartemen ekstrasel (lihat Gambar 25-6B). Sekali lagi, hampir semua natrium klorida yang ditambahkan tetap berada dalam kompartemen ekstrasel dan cairan berdifusi dari sel ke dalam ruang ekstrasel untuk mencapai keseimbangan osmotik. Efek akhir ialah peningkatan volume ekstrasel (lebih besar daripada volume cairan yang ditambahkan), penurunan volume intrasel, dan peningkatan osmolaritas di kedua kompartemen.

Jika larutan *hipotonik* diberikan ke cairan ekstraselular, osmolaritas cairan ekstraselular akan menurun dan sejumlah air dari cairan ekstraselular berdifusi ke dalam sel sampai kompartemen intrasel dan ekstrasel mempunyai osmolaritas yang sama (lihat Gambar 25-6C). Volume intrasel maupun ekstrasel meningkat dengan penambahan cairan hipotonik, walaupun peningkatan volume intrasel lebih banyak.

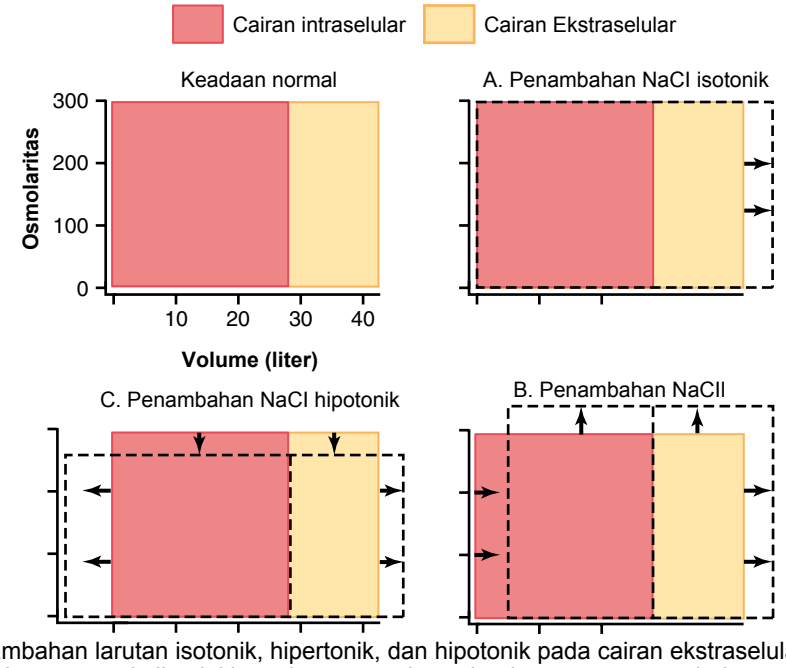
**Penghitungan Pergeseran Cairan dan Osmolaritas setelah lnfus Larutan Salin Hipertonik.** Kita dapat menghitung serangkaian efek pemberian infus berbagai jenis larutan terhadap volume dan osmolaritas cairan ekstraselular dan intrasel. misalnya, jika kita menginfus 2 L larutan natrium klorida hipertonik 3,0 persen ke dalam kompartemen cairan ekstraselular seorang pasien dengan berat badan 70 kilogram, dengan osmolaritas plasma awal 280 mOsm/L, apa yang akan terjadi pada osmolaritas dan volume cairan ekstraselular dan intrasel setelah keseimbangan osmotik terbentuk?

Langkah pertama adalah menghitung kondisi awal meliputi volume, konsentrasi, dan miliosmol total pada masing-masing kompartemen. Dengan menganggap bahwa volume cairan ekstraselular sebesar 20 persen berat badan dan volume cairan intraselular sebesar 40 persen berat badan, maka volume dan konsentrasi cairan berikut ini dapat dihitung.

Langkah 1. Kondisi Awal

| | Volume (Liter) | Konsentrasi (mOsm/L) | Total (mOsm) |
|---|---|---|---|
| Cairan ekstraselular | 14 | 280 | 3,920 |
| Cairan intraselular | 28 | 280 | 7,840 |
| Total cairan tubuh | 42 | 280 | 11,760 |

Lalu, kita menghitung miliosmol total dalam 2 L larutan natrium klorida 3,0 persen yang ditambahkan ke cairan ekstraselular. Larutan 3,0 persen berarti ada 3,0 g/100 ml, atau 30 gram natrium klorida per liter. Oleh karena berat molekul natrium klorida ialah 58,5 g/mol, hal ini berarti bahwa ada 0,513 mol natrium klorida per liter larutan. Maka untuk 2 L larutan, ada 1,026 mol natrium klorida. Oleh karena 1 mol natrium klorida setara dengan 2 osmol (karena natrium klorida mempunyai dua partikel osmotik aktif per mol), efek akhir




**Gambar 25-6** Efek penambahan larutan isotonik, hipertonik, dan hipotonik pada cairan ekstraselular setelah keseimbangan osmotik terbentuk. Keadaan normal ditunjukkan dengan garis utuh, dan pergeseran dari normal diperlihatkan dengan daerah bergaris putus-putus. Volume kompartemen cairan ekstraselular dan intraselular diperlihatkan pada masing-masing absis diagram, dan osmolaritas masing-masing kompartemen ini diperlihatkan sebagai ordinat.

dari penambahan 2 L larutan ini ialah penambahan 2.051 mOsm natrium klorida ke cairan ekstraselular.

Pada langkah ke-2, kita menghitung pengaruh seketika dan penambahan 2.051 mOsm natrium klorida ke cairan ekstraselular bersama 2 L volume. Tidak akan ada perubahan pada konsentrasi atau volume *cairan intraselular* dan tidak akan ada keseimbangan osmotik. Namun, pada *cairan ekstraselular,* akan ada tambahan 2.051 mOsm zat terlarut total, yang menghasilkan miliosmol total sebesar 5.971. Oleh karena kompartemen ekstrasel sekarang mempunyai volume 16 L, konsentrasi dapat dihitung dengan membagi 5.971 mOsm dengan 16 L sehingga diperoleh konsentrasi 373 mOsm/L. Jadi, nilai-nilai berikut ini akan terjadi seketika setelah penambahan larutan.

Langkah 2. Pengaruh Seketika Penambahan 2 Liter Natrium Kloridda 3,0 Persen

| | Volume (Liter) | Konsentrasi (mOsm/L) | Total (mOsm) |
|---|---|---|---|
| Cairan ekstraselular | 16 | 373 | 5,971 |
| Cairan intraselular | 28 | 280 | 7,840 |
| Total Cairan tubuh | 44 | Tidak seimbang | 13,811 |

Pada langkah ketiga, kita menghitung volume dan konsentrasi yang akan terjadi dalam beberapa menit setelah keseimbangan osmotik terbentuk. Dalam hal ini, konsentrasi dalam kompartemen cairan intraselular dan ekstrasel akan setara dan dapat dihitung dengan membagi miliosmol total dalam tubuh, 13.811, dengan volume total, yang sekarang sebesar 44 L. Dari sini akan diperoleh konsentrasi sebesar 313,9 mOsm/L. Oleh karena itu, seluruh kompartemen cairan tubuh akan mempunyai konsentrasi yang sama setelah tercapainya keseimbangan osmotik. Dengan menganggap bahwa tidak ada zat terlarut atau air yang keluar dari tubuh dan tidak ada pergerakan natrium klorida ke dalam atau keluar sel, maka kita dapat menghitung volume kompartemen intrasel dan ekstrasel. Volume cairan intraselular dihitung dengan membagi miliosmol total dalam cairan ekstraselular (7.840) dengan konsentrasi (313,9 mOsm/L), akan dihasilkan volume 24,98 L. Volume cairan ekstraselular dihitung dengan membagi miliosmol total dalam cairan ekstraselular (5.971) dengan konsentrasi (313,9 mOsm/L), dan menghasilkan volume 19,02 L. Lagi-lagi perhitungan ini berdasarkan pada anggapan bahwa natrium klorida yang ditambahkan ke cairan ekstraselular tetap berada di situ dan tidak berpindah ke dalam sel.

Langkah 3. Pengaruh Penambahan 2 Liter Natrium Klorida 3,0 Persen setelah Keseimbangan Osmotik Terbentuk

| | Volume (Liter) | Konsentrasi 9mOsm/L) | Total (mOsm) |
|---|---|---|---|
| Cairan ekstraselular | 19.02 | 313.9 | 5,971 |
| Cairan intraselular | 24.98 | 313.9 | 7,840 |
| Total cairan tubuh | 44.0 | 313.9 | 13,811 |

Jadi, dari contoh tersebut kita dapat melihat bahwa penambahan 2 L larutan natrium klorida hipertonik menyebabkan peningkatan lebih dari 5 L dalam volume cairan ekstraselular sedangkan volume cairan intraselular turun hampir sebanyak 3 L.

Metode penghitungan perubahan volume dan osmolaritas cairan intraselular dan ektrasel ini dapat diterapkan di hampir semua masalah klinis dari pengaturan volume cairan. Pembaca harus mengenali penghitungan ini dengan baik karena pengertian aspek matematis keseimbangan osmotik antara kompartemen cairan ekstraselular dan intraselular sangat penting untuk memahami hampir semua kelainan cairan dalam tubuh dan penanganannya.

## Glukosa dan Larutan Lain yang Diberikan untuk Tujuan Nutrisi

Terdapat banyak jenis larutan yang dapat diberikan secara intravena untuk memberi nutrisi bagi orang yang tidak dapat memperolehnya secara adekuat dengan cara lain. Larutan glukosa digunakan secara luas, sedangkan larutan asam amino dan lemak yang dihomogenisasi lebih sedikit digunakan. Bila larutan ini diberikan, konsentrasi zat yang aktif secara osmotik biasanya disesuaikan hampir mendekati isotonisitas, atau larutan ini diberikan perlahan-lahan sehingga tidak mengganggu keseimbangan osmotik cairan tubuh. Setelah glukosa atau zat nutrisi lain dimetabolisme, sering masih terdapat kelebihan air, khususnya jika ada cairan tambahan yang diminum. Biasanya, ginjal mengekskresi cairan ini dalam bentuk urine yang sangat encer. Oleh karenanya, hasil akhir penambahan larutan di atas hanyalah berupa penambahan zat nutrisi pada tubuh.

## Kelainan Klinis Pengaturan Volume Cairan: Hiponatremia dan Hipernatremia

Pengukuran primer yang mudah diperoleh para klinisi untuk menilai status cairan pasien adalah konsentrasi natrium plasma. Osmolaritas plasma tidak secara rutin diukur, tapi karena natrium dan anion yang terkait (terutama klorida) bertanggung jawab atas lebih dari 90 persen zat terlarut dalam cairan ekstraselular, maka konsentrasi natrium plasma merupakan indikator yang cukup baik bagi osmolaritas plasma pada banyak keadaan. Seseorang dikatakan *hiponatremia*, bila konsentrasi natrium plasma dalam tubuhnya turun lebih dari beberapa miliekivalen di bawah nilai normal (sekitar 142 mEq/L). Bila konsentrasi natrium plasma meningkat di atas normal, maka seseorang dikatakan *hipernatremia.*

### Penyebab Hiponatremia: Kelebihan Air atau Kehilangan Natrium

Kehilangan natrium klorida dari cairan ekstraselular atau penambahan air yang berlebihan pada cairan ekstraselular akan menyebabkan penurunan konsentrasi natrium plasma (Tabel 25-4).

**Tabel 25-4** Abnormalitas Pengaturan Volume Cairan Tubuh: Hiponatremia dan Hipernatremia

| Abnormalitas | Penyebab | Konsentrasi Na* Plasma | Volume Cairan Ekstraselular | Volume Cairan Intraselular |
|---|---|---|---|---|
| Hiponetremia-dehidrasi | Adrenal insufficiency; overuse of diuretics | ↓ | ↓ | ↑ |
| Hiponatrmia-hiperhidrasi | Kelebihan ADH (SIADH); tumor bronkogenik | ↓ | ↑ | ↑ |
| Hipernatremia-dehidrasi | Diabetes insipidus; excessive sweating | ↑ | ↓ | ↓ |
| Hipernatremia-hiperhidrasi | Penyakit Cushing; aldosteronisme primer | ↑ | ↑ | ↓ |

ADH, *antidiuretic hormone;* SIADH, *syndrome of inappropriate* ADH

Kehilangan natrium klorida primer biasanya terjadi pada *dehidrasi* hiponatremia dan berhubungan dengan penurunan volume cairan ekstraselular. Kondisi-kondisi yang dapat menyebabkan hiponatremia, berhubungan dengan pengeluaran natrium klorida, antara lain *diare* dan *muntah-muntah. Penggunaan diuretik secara berlebihan yang* menghambat kemampuan ginjal untuk mempertahankan natrium, dan beberapa jenis penyakit ginjal yang mengeluarkan natrium, juga dapat menyebabkan hiponatremia derajat sedang. Akhirnya, *penyakit Addison*, yang diakibatkan oleh penurunan sekresi hormon aldosteron, mengganggu kemampuan ginjal untuk mereabsorbsi natrium dan dapat menyebabkan hiponatremia derajat sedang.

Hiponatremia juga dapat disebabkan oleh retensi air yang berlebihan, yang akan mengencerkan natrium dalam cairan ekstraselular, yaitu suatu kondisi yang disebut *hiponatremia-hiperhidrasi.* Contohnya, *sekresi berlebihan hormon antidiuretik,* yang menyebabkan tubulus ginjal mereabsorpsi air lebih banyak, dapat menyebabkan terjadinya hiponatremia dan hiperhidrasi.

## Konsekuensi Hiponatremia: Pembengkakan Sel

Perubahan volume sel yang cepat yang disebabkan oleh hiponatremia dapat menimbulkan efek yang besar pada fungsi jaringan dan organ, terutama otak. Penurunan kadar natrium plasma yang cepat, misalnya, dapat menimbulkan pembengkakan sel otak dan gejala neurologik, seperti sakit kepala, mual dan kelesuan, dan disorientasi. Bila kadar natrium plasma turun sampai di bawah 115 sampai 120mmol/L, pembengkakan otak dapat menyebabkan kejang (*seizure*), koma, kerusakan otak dan kematian. Karena tengkorak itu kaku, maka penambahan volume otak tidak dapat lebih dari 10 persen, tanpa menerobos ke arah leher (herniasi), yang akan menggiringnya pada kerusakan otak yang permanen dan kematian.

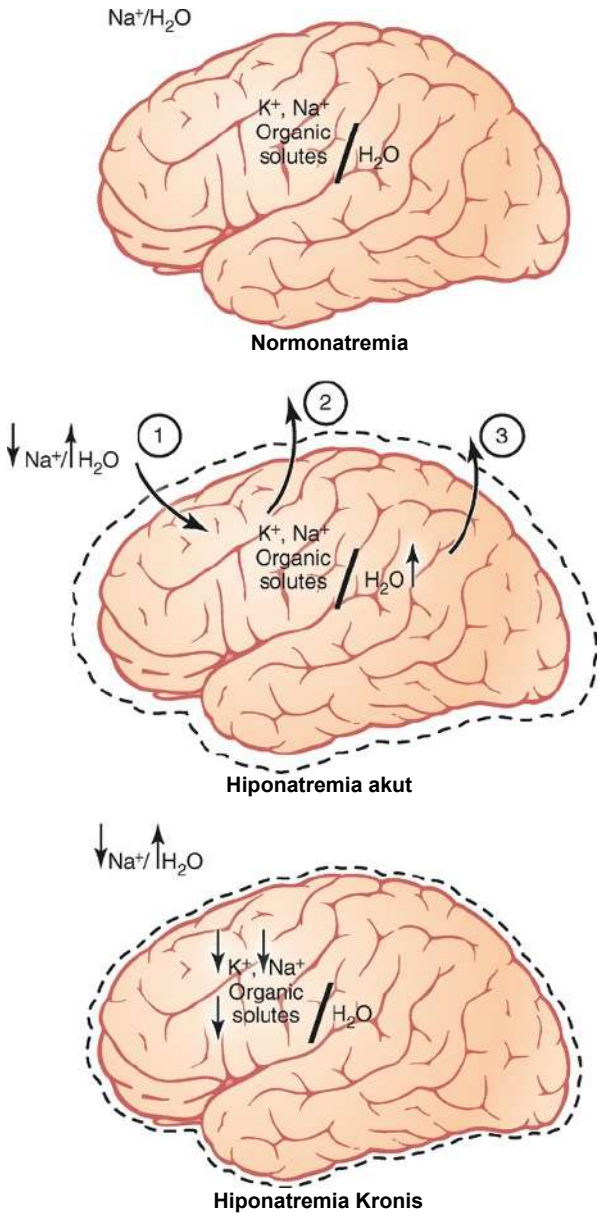
Bila hiponatremia berlangsung lambat selama beberapa hari, otak dan jaringan-jaringan lain akan berespons dengan memindahkan natrium, klorida, kalium, bahan organik terlarut seperti glutamat dari sel ke kompartemen ekstrasel. Penurunan osmotik ini menyebabkan masuknya air ke dalam sel-sel sehingga jaringan membengkak (Gambar 25-7).

Akan tetapi perpindahan zat terlarut dari dalam sel, selama berlangsungnya hiponatremia lambat, dapat menyebabkan kerusakan jaringan otak dengan mudah, kalau hiponatremianya dikoreksi terlalu cepat. Bila penambahan cairan hipertonis untuk mengoreksi hiponatremia diberikan terlalu cepat, ini akan melampaui kemampuan otak untuk dapat menyerap zat yang telah hilang dari dalam sel, sehingga dapat menimbulkan gangguan osmotik neuron-neuron, yang dihubungkan dengan demielinisasi, yaitu hilangnya selubung mielin dari saraf. Demielinisasi neuron-neuron yang disebabkan oleh perubahan osmotik ini dapat dicegah dengan mengurangi kecepatan koreksi hiponatremia kronis kurang dari 10-12 mmol/L dalam 24 jam atau kurang dari 18 mmol/L dalam 48 jam.

Kecepatan koreksi yang lambat ini memberi kesempatan pada sel otak untuk memulihkan osmol yang hilang yang terjadi sebagai hasil adaptasi terhadap hiponatremia kronis.

## Penyebab Hipernatremia: Kehilangan Air atau Kelebihan Natrium

Peningkatan konsentrasi natrium plasma, yang juga menyebabkan peningkatan osmolaritas, dapat disebabkan oleh kehilangan air dan larutan ekstrasel, yang memekatkan ion natrium, atau karena kelebihan natrium dalam cairan ekstraselular. Bila terdapat kehilangan primer air dari cairan ekstraselular, hal tersebut akan mengakibatkan timbulnya *hipernatremia-dehidrasi.* Kondisi ini dapat terjadi akibat ketidakmampuan untuk menyekresi hormon antidiuretik, yang dibutuhkan oleh ginjal untuk menahan air. Akibat tidak adanya hormon antidiuretik ini, ginjal mengeluarkan urine encer dalam jumlah yang sangat besar (kelainan yang disebut sebagai *diabetes insipidus*), yang menyebabkan timbulnya dehidrasi dan peningkatan konsentrasi natrium klorida dalam cairan ekstraselular. Pada jenis-jenis penyakit ginjal tertentu, ginjal tidak berespons terhadap hormon antidiuretik, yang juga menyebabkan jenis kelainan yang disebut diabetes *insipidus nefrogenik.* Penyebab hiponatremia yang lebih umum akibat penurunan volume cairan ekstraselular adalah *dehidrasi* akibat asupan air yang lebih sedikit daripada pengeluarannya, seperti yang timbul pada keadaan berkeringat selama aktivitas berat yang berkepanjangan.




**Gambar 25-7** Pengaturan volume sel otak selama hiponatremia. Selama hiponatremia akut, terjadi difusi I-120 ke dalam sel (1) dan pembengkakan jaringan otak disebabkan oleh hilangnya ion Na' atau kelebihan H20. Hal ini akan merangsang transpor Na., K+, dan zat organik terlarut ke luar sel (2), yang kemudian menyebabkan air berdifusi ke luar dari sel (3). Pada hiponatremia kronis, pembengkakan otak akan berkurang oleh adanya transpor zat terlarut dari

Hipernatremia juga dapat terjadi akibat penambahan natrium klorida yang berlebihan pada cairan ekstraselular. Hal ini sering terjadi pada *hipernatremia-hiperhidrasi*, karena kelebihan natrium klorida ekstrasel biasanya juga berhubungan dengan beberapa derajat retensi air oleh ginjal. Contohnya, *sekresi berlebihan dari hormon aldosteron yang meretensi natrium* dapat menyebabkan hipernatremia ringan dan overhidrasi. Alasan bahwa hipernatremia ini tidak lebih berat ialah bahwa peningkatan sekresi aldosteron menyebabkan ginjal mereabsorbsi air dan natrium dalam jumlah yang lebih besar.

Jadi, dalam menganalisis kelainan konsentrasi natrium plasma dan memutuskan terapi yang tepat, kita harus lebih dulu menentukan apakah kelainan ini disebabkan oleh kehilangan atau penambahan natrium primer atau kehilangan atau penambahan air primer.

### Konsekuensi Hipernatremia: Sel Menyusut

Hipernatremia lebih jarang terjadi dibandingkan dengan hiponatremia dan gejala yang menonjol biasanya hanya pada peningkatan konsentrasi natrium plasma yang cepat dan besar di atas 158 sampai 160 mmol/L. Satu alasan untuk ini adalah bahwa hipernatremia menimbulkan rasa haus yang luar biasa yang melindungi tubuh dari peningkatan natrium dalam plasma dan cairan ekstraselular, seperti yang telah dibahas pada Bab 28. Akan tetapi hipernatremia yang berat dapat terjadi pada pasien yang mengalami lesi hipotalamik yang mengganggu sensasi rasa haus, pada bayi yang tidak dapat langsung mendapat minuman, atau pada pasien tua yang mengalami gangguan mental.

Koreksi hipernatremia dapat dilakukan dengan memberikan larutan natrium klorida yang hipo-osmotik atau dengan larutan dekstrosa. Akan tetapi sangatlah penting bahwa pemberian larutan tersebut pada penderita dengan peningkatan kadar natrium yang kronis haruslah dengan kecepatan yang lambat. Alasannya adalah hipernatremia juga meningkatkan aktivitas mekanisme pertahanan yang melindungi sel dari perubahan volume. Mekanisme pertahanan ini sebaliknya dari apa yang terjadi pada hiponatremia, terdiri atas mekanisme yang meningkatkan kadar natrium intrasel dan zat terlarut lainnya.

## Edema: Kelebihan Cairan dalam Jaringan

Edema menunjukkan adanya cairan berlebihan di jaringan tubuh. Pada sebagian besar keadaan, edema terutama terjadi pada kompartemen cairan ekstraselular, tapi dapat juga melibatkan kompartemen cairan intraselular.

### Edema Intrasel

Tiga kondisi yang memudahkan terjadinya pembengkakan intrasel: (1) hiponatremia seperti telah dijelaskan sebelumnya; (2) depresi sistem metabolisme jaringan dan (3) tidak adanya nutrisi sel yang adekuat. Contohnya, bila aliran darah ke jaringan menurun, pengiriman oksigen dan nutrien berkurang. Jika aliran darah menjadi sangat rendah untuk mempertahankan metabolisme jaringan normal, maka pompa ion membran sel menjadi tertekan. Bila hal ini terjadi, ion natrium yang biasanya masuk ke dalam sel tidak dapat lagi dipompa keluar dari sel, dan kelebihan ion natrium intrasel menimbulkan osmosis air ke dalam sel. Kadang-kadang hal ini dapat meningkatkan volume intrasel suatu jaringan bahkan pada seluruh tungkai yang iskemik, contohnya sampai dua atau tiga kali volume normal. Bila hal ini terjadi, biasanya merupakan awal terjadinya kematian jaringan.

Edema intrasel juga dapat terjadi pada jaringan yang meradang. Peradangan biasanya meningkatkan permeabilitas membran sel, serta memungkinkan natrium dan ion-ion lain berdifusi masuk ke dalam sel, yang diikuti dengan osmosis air ke dalam sel.

## Edema Ekstrasel

Edema ekstrasel terjadi bila ada akumulasi cairan yang berlebihan dalam ruang ekstrasel. Ada dua penyebab edema ekstrasel yang umum dijumpai: (1) kebocoran abnormal cairan dan plasma ke ruang interstisial dengan melintasi kapiler dan (2) kegagalan sistem limfatik untuk mengembalikan cairan dan interstisium ke dalam darah sering kali disebut limfedema. Penyebab klinis akumulasi cairan interstisial yang paling sering adalah filtrasi cairan kapiler yang berlebihan.

## Faktor-Faktor yang Dapat Meningkatkan Filtrasi Kapiler

Untuk memahami penyebab filtrasi kapiler yang berlebihan, akan membantu bila kita mengingt kembali penentu filtrasi kapiler yang dibahas di Bab 16. Secara matematis, kecepatan filtrasi kapiler dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\text{Filtrasi} = K_f \times (P_c - P_{if} - \pi_c + \pi_{if}),$$

$K_f$ adalah koefisien filtrasi kapiler (produk dari permeabilitas dan area permukaan kapiler), $P_C$ adalah tekanan hidrostatik kapiler, $P_{if}$ adalah tekanan hidrostatik cairan interstisial, $\pi_c$ adalah tekanan osmotik koloid plasma kapiler, $\pi_{if}$ adalah tekanan osmotik koloid cairan interstisial. Pada persamaan ini, kita dapat melihat bahwa *setiap perubahan berikut dapat meningkatkan kecepatan filtrasi:*

- Peningkatan koefisien filtrasi kapiler.
- Peningkatan tekanan hidrostastik kapiler.
- Penurunan tekanan osmotik koloid plasma

## Limfedema-Kegagalan Pembuluh Limfe mengembalikan Cairan dan Protein ke dalam Darah

Bila fungsi pembuluh limfe sangat terganggu, disebabkan oleh terjadinya hambatan atau hilangnya pembuluh limfe, edema dapat semakin berat, karena protein plasma yang bocor ke dalam ruang interstisial tidak mempunyai jalan lain untuk keluar. Peningkatan konsentrasi protein meningkatkan tekanan osmotik koloid cairan interstisial, yang akan menarik cairan dari kapiler lebih banyak lagi.

Hambatan aliran limfe dapat sangat berat, bila terjadi infeksi pada kelenjar limfe, seperti yang terjadi pada infeksi *nematoda filarial Wuchereria bancrofti*, yang secara mikroskopik, cacing yang menyerupai benang. Cacing dewasa hidup dalam sistem limfatik manusia dan berpindah dari orang ke orang melalui gigitan nyamuk. Orang yang terkena infeksi filaria dapat menderita limfedema yang berat dan elefantiasis (kaki gajah) dan pada laki-laki, pembengkakan pada skrotum, disebut hidrokel. Filariasi limfatik menyerang lebih dari 120 juta orang di 80 negara tropis dan subtropis yaitu Asia, Afrika, Pasifik barat dan sebagian dari Karibia dan Amerika Selatan.

Limfedema dapat juga terjadi pada jenis kanker tertentu atau setelah pembedahan yang menyebabkan pembuluh limfe diangkat atau mengalami obstruksi. Contohnya, sejumlah besar pembuluh limfe diangkat selama mastektomi radikal, yang akan mengganggu perpindahan cairan dari area payudara dan lengan serta menyebabkan edema dan pembengkakan ruang jaringan. Beberapa pembuluh limfe pada akhirnya akan tumbuh kembali setelah pembedahan tersebut dilakukan, sehingga edema interstisial biasanya hanya berlangsung sementara.

## Ringkasan dari Penyebab-Penyebab Edema Ekstrasel

Sejumlah besar keadaan dapat menyebabkan akumulasi cairan dalam rongga interstisial akibat kebocoran abnormal cairan dari kapiler, atau dengan menghambat saluran limfe mengem-mengembalikan cairan dari interstisial ke dalam sirkulasi. Berikut ini adalah sebagian daftar berbagai kondisi yang dapat menyebabkan edema ekstrasel berdasarkan dua jenis abnormalitas tersebut:

**I.** Peningkatan tekanan kapiler

**A.** Retensi garam dan air yang berlebihan di ginjal

**1.** Gagal ginjal akut atau kronis

**2.** Kelebihan mineralokortikoid

**B.** Tekanan vena yang tinggi dan konstriksi vena

**1.** Gagal jantung

**2.** Obstruksi vena

**3.** Kegagalan pompa vena

(a) Paralisis otot

(b) Imobilisasi bagian-bagian tubuh (c)

Kegagalan katup vena

**C.** Penurunan resistansi arteriola

**1.** Panas tubuh yang berlebihant

**2.** Insufisiensi sistem saraf simpatis

**3.** Obat-obat vasodilator

**II.** Penurunan protein plasma

A. Kehilangan protein dalam urine (sindrom nefrotik) B.

Kehilangan protein dari daerah kulit yang terkelupas

**1.** Luka bakar

**2.** Luka

C. Kegagalan menghasilkan protein

**1.** Penyakit hati (contohnya, sirosis)

**2.** Malnutrisi protein atau kalori yang berat

**III.** Peningkatan permeabilitas kapiler

**A.** Reaksi imun yang menyebabkan pelepasan histamin dan produk imun lainnya

B. Toksin

C. Infeksi bakteri

D. Defisiensi vitamin, khususnya vitamin C E.

Iskemia yang lama

F. Luka bakar

**IV.** Hambatan aliran balik limfe

A. Kanker

B. Infeksi (misalnya, nematoda jenis filaria)

C. Pembedahan

D. Kelainan atau tidak adanya pembuluh limfatik secara kongenital

**Edema yang Disebabkan oleh Gagal Jantung.** Salah satu penyebab edema paling sering dan paling serius adalah gagal jantung. Pada gagal jantung, jantung gagal memompa darah secara normal dari vena ke dalam arteri; hal ini meningkatkan tekanan vena dan tekanan kapiler, yang menyebabkan peningkatan filtrasi kapiler. Selain itu, tekanan arteri cenderung turun, menyebabkan penurunan ekskresi garam dan air oleh ginjal, yang meningkatkan volume darah dan lebih lanjut meningkatkan tekanan hidrostastik kapiler sehingga edema makin bertambah. Aliran darah ke ginjal pada gagal jantung berkurang dan ini juga merangsang sekresi renin, menyebabkan peningkatan pembentukan angiotensin II dan peningkatan sekresi aldosteron, yang menambah beratnya retensi garam dan air oleh ginjal. jadi, pada gagal jantung yang tidak diobati, semua faktor bekerja sama membentuk edema ekstrasel generalisata yang hebat.

Pada pasien dengan gagal jantung kiri tanpa gagal jantung kanan yang bermakna, darah dipompa secara normal ke paru-paru oleh jantung kanan tapi tidak dapat keluar dengan mudah dari vena pulmonalis ke jantung kiri karena sisi kiri jantung ini sangat lemah. Akibatnya, semua tekanan pembuluh paru, termasuk tekanan kapiler paru, meningkat jauh di atas normal, menyebabkan edema paru berat dan mengancam jiwa. Bila tidak ditangani, akumulasi cairan dalam paru akan bertambah dengan cepat, dan menyebabkan kematian dalam beberapa jam.

**Edema yang Disebabkan oleh Penurunan Ekskresi Garam dan Air oleh Ginjal.** Seperti yang telah dibicarakan sebelumnya, sebagian besar natrium klorida yang ditambahkan ke dalam darah tetap berada di kompartemen ekstrasel, dan hanya sejumlah kecil saja yang memasuki sel. Oleh karenanya, pada penyakit ginjal yang menurunkan ekskresi natrium klorida dan air dalam urine, sejumlah besar natrium kiorida dan air akan ditambahkan ke cairan ekstraselular. Sebagian besar garam dan air ini bocor dan darah masuk ke dalam rongga interstisial, tapi sebagian masih tetap berada dalam darah. Efek utama kejadian ini ialah menyebabkan (1) peningkatan volume cairan interstisial yang besar (edema ekstrasel) dan (2) hipertensi akibat peningkatan volume darah, seperti yang dijelaskan di Bab 19. Misalnya, anak yang menderita glomerulonefritis akut, dengan cedera glomerulus ginjal akibat inflamasi yang berakibat gagalnya penyaringan cairan dalam jumlah cukup, juga akan mengalami edema cairan ekstraselular yang serius di seluruh tubuh; bersama dengan edema, anak-anak ini biasanya menderita hipertensi berat.

**Edema yang Disebabkan oleh Penurunan Protein Plasma.** Penurunan konsentrasi protein plasma akibat kegagalan untuk menghasilkan protein dalam jumlah yang cukup maupun karena kebocoran protein dari plasma, akan menimbulkan penurunan tekanan osmotik koloid plasma. Hal ini akan mengakibatkan peningkatan filtrasi kapiler di seluruh tubuh dan edema ekstrasel.

Salah satu penyebab terpenting dari penurunan konsentrasi protein plasma ialah hilangnya protein dalam urine yang dijumpai pada penyakit ginjal tertentu, yaitu suatu keadaan yang disebut *sindrom nefrotik*. Berbagai jenis penyakit ginjal dapat merusak membran glomerulus ginjal, sehingga membran menjadi bocor dan protein plasma dapat melewatinya, dan sering kali memungkinkan sejumlah besar protein lewat memasuki urine. Bila kehilangan ini melebihi kemampuan tubuh untuk menyintesis protein, terjadilah penurunan konsentrasi protein plasma. Edema generalisata yang serius dapat terjadi bila protein plasma turun di bawah 2,5 g/100 ml.

*Sirosis hati* adalah keadaan lain yang juga menyebabkan penurunan konsentrasi protein plasma. Sirosis berarti timbulnya sejumlah besar jaringan fibrosa di antara sel-sel parenkim hati. Salah satu akibatnya ialah kegagalan sel-sel ini untuk menghasilkan protein plasma yang cukup, sehingga timbul penurunan tekanan osmotik koloid plasma dan edema generalisata yang menyertai keadaan ini.

Sirosis hati juga menimbulkan edema dengan cara lain, yaitu fibrosis hati kadang-kadang mengompresi drainase pembuluh vena porta abdomen saat pembuluh ini melewati hati sebelum bermuara kembali ke sirkulasi sistemik. Hambatan aliran keluar vena porta meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler di seluruh daerah gastrointestinal dan selanjutnya meningkatkan filtrasi cairan keluar dari plasma ke dalam area intra-abdomen. Bila hal ini terjadi, kombinasi efek penurunan konsentrasi protein plasma dan tekanan kapiler porta yang tinggi akan menyebabkan transudasi sejumlah besar cairan dan protein ke dalam rongga abdomen, yaitu suatu keadaan yang disebut *asites*.

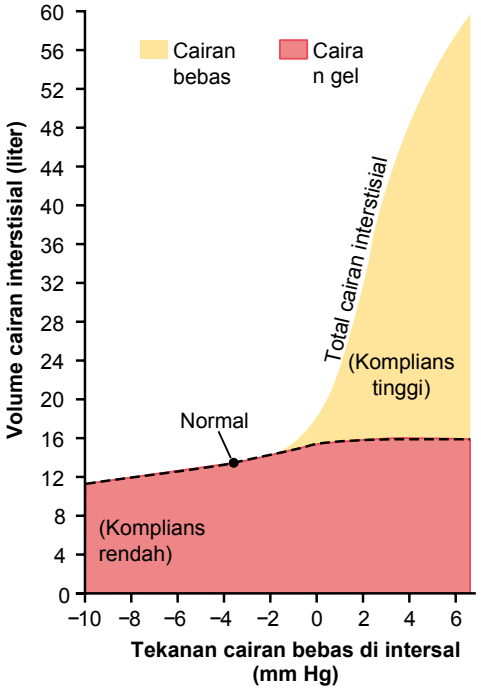
## Faktor Pengaman yang Secara Normal Mencegah Edema

Walaupun banyak gangguan yang dapat menyebabkan edema, namun kelainan ini biasanya harus berat, untuk dapat timbul edema yang serius. Alasan untuk hal tersebut adalah adanya tiga faktor pengaman utama yang mencegah akumulasi cairan di rongga interstisial: (1) komplians interstisium yang rendah ketika tekanan cairan interstisial berada dalam kisaran tekanan negatif, (2) kemampuan aliran limfe untuk meningkat 10 sampai 50 kali lipat, dan (3) penurunan konsentrasi protein cairan interstisial, yang menurunkan tekanan osmotik koloid cairan interstisial sewaktu filtrasi kapiler meningkat.

## Faktor Pengaman yang Disebabkan oleh Komplians Interstisium yang Rendah dalam Kisaran Tekanan Negatif

Di Bab 16, kita mengetahui bahwa tekanan hidrostatik cairan interstisial di kebanyakan jaringan subkutan longgar dalam tubuh adalah sedikit lebih rendah dari tekanan atmosfir, rata-rata sekitar —3 mm Hg. Penghisapan ringan dalam jaringan ini membantu untuk menahan jaringan bersama-sama. Gambar 25-8 memperlihatkan hubungan antara berbagai tingkat tekanan cairan interstisial dan volume cairan interstisial, yang diekstrapolasi ke manusia dari hewan penelitian. Perhatikan pada Gambar 25-8 bahwa selama tekanan cairan interstisial berada dalam kisaran nilai negatif, perubahan kecil pada volume cairan interstisial akan diikuti dengan perubahan tekanan hidrostatik cairan interstisial yang relatif besar. Oleh karenanya, pada nilai kisaran tekanan negatif, komplians jaringan, yang didefinisikan sebagai perubahan volume per milimeter tekanan air raksa, adalah rendah.

Bagaimana komplians jaringan yang rendah dalam kisaran tekanan negatif ini bekerja sebagai faktor pengaman terhadap edema? Untuk menjawab pertanyaan ini, ingat kembali faktor




**Gambar 25-8** Hubungan antara tekanan hidrostatik cairan interstisial dan volume cairan interstisial, meliputi volume total, volume cairan bebas, volume cairan gel, untuk jaringan longgar seperti kulit. Perhatikan bahwa jumlah cairan bebas yang bermakna hanya terjadi bila tekanan cairan interstisial menjadi positif. (Dimodifikasi dari Guyton AC, Granger HJ, dan Taylor AE: *Interstisial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.*)

penentu filtrasi kapiler yang dibahas sebelumnya. Bila tekanan hidrostatik cairan interstisial meningkat, peningkatan tersebut cenderung menghambat filtrasi kapiler lebih lanjut. Jadi, selama tekanan hidrostatik cairan interstisial berada pada kisaran tekanan negatif, sedikit peningkatan volume cairan interstisial akan menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatik cairan interstisial yang relatif besar, dan menghambat filtrasi cairan ke jaringan lebih lanjut.

Oleh karena tekanan hidrostatik cairan interstisial normal adalah —3 mm Hg, tekanan hidrostatik cairan interstisial harus meningkat sekitar 3 mm Hg sebelum sejumlah besar cairan mulai terakumulasi di jaringan. Oleh sebab itu, faktor pengaman terhadap edema adalah perubahan tekanan cairan interstisial sekitar 3 mm Hg.

Begitu tekanan cairan interstisial meningkat di atas 0 mm Hg, komplians jaringan akan meningkat dengan nyata, sehingga memungkinkan sejumlah besar cairan terakumulasi di jaringan dengan penambahan peningkatan tekanan hidrostatik cairan interstisial yang relatif kecil. Jadi, dalam kisaran tekanan jaringan positif, faktor pengaman terhadap edema ini menghilang karena peningkatan komplians jaringan yang besar.

**Peranan Gel Interstisial dalam Mencegah Akumulasi Cairan di Ruang Interstisial.** Perhatikan pada Gambar 25-7 bahwa pada jaringan normal dengan tekanan cairan interstisial negatif, hampir semua cairan dalam interstisial adalah dalam bentuk gel. Artinya, cairan terikat dalam jalinan proteoglikan sehingga hampir tidak ada ruang cairan "bebas" yang diameternya lebih dari seperbeberapa ratus mikrometer. Kegunaan gel adalah mencegah cairan mengalir dengan mudah melalui jaringan karena hambatan dari "brush pile" (tumpukan sikat) dan triliunan filamen proteoglikan. Bahkan, bila tekanan cairan interstisial turun sampai mencapai nilai yang sangat negatif, gel tidak berkontraksi sedemikian hebat karena jalinan filamen proteoglikan memberikan tahanan elastik terhadap kompresi. Pada kisaran tekanan negatif cairan, volume cairan interstisial tidak berubah banyak, tanpa memperhatikan apakah derajat pengisapan hanya beberapa milimeter tekanan negatif air raksa atau 10 sampai 20 mm Hg. Dengan kata lain, komplians jaringan sangat rendah dalam kisaran tekanan negatif.

Sebaliknya, bila tekanan cairan interstisial meningkat sampai kisaran tekanan positif akan ada akumulasi cairan bebas yang hebat di jaringan. Pada kisaran tekanan ini, jaringan bersifat lemah, dan memungkinkan sejumlah besar cairan berakumulasi hanya dengan menambah sedikit tekanan hidrostatik cairan interstisial. Cairan ekstraselular yang kebanyakan berakumulasi adalah "cairan bebas" karena cairan ini mendorong brush pile filamen proteoglikan hingga terpisah. Oleh karenanya, cairan dapat mengalir bebas melalui ruang jaringan karena cairan tersebut tidak dalam bentuk gel. Bila hal ini terjadi, edema tersebut dikatakan sebagai pitting edema karena kita dapat menekan ibu jari pada jaringan dan mendorong cairan keluar dari area tersebut. Bila ibu jari diangkat, terbentuk suatu lekukan di kulit selama beberapa detik sampai cairan kembali lagi dan jaringan di sekitarnya. Jenis edema ini harus dibedakan dari nonpitting edema, yang terjadi bila sel-sel jaringan membengkak menggantikan interstisium, atau bila cairan di interstisium menggumpal oleh fibrinogen sehingga cairan tidak dapat bergerak bebas dalam ruang jaringan.

**Peranan Filamen Proteoglikan sebagai "Pengatur Jarak" untuk Sel-Sel dan dalam Mencegah Aliran Cairan yang Cepat di Jaringan.** Filamen proteoglikan, bersama serabut kolagen yang lebih besar di ruang interstisial, bertindak sebagai "pengatur jarak" antar sel. Nutrien dan ion tidak dapat berdifusi dengan mudah melalui membran sel oleh karena itu, tanpa pengaturan jarak yang adekuat antar sel, nutrien, elektrolit, dan produk limbah sel-sel ini tidak dapat saling bertukar tempat dengan cepat antara kapiler darah dan sel-sel yang berlokasi cukup jauh satu dengan lainnya.

Filamen proteoglikan juga mencegah agar cairan tidak dengan mudah mengalir melalui ruang jaringan. Jika bukan karena filamen proteoglikan, suatu gerakan sederhana pada seseorang, seperti berdiri, akan menyebabkan sejumlah besar cairan interstisial mengalir dari bagian tubuh atas ke bagian tubuh bawah. Bila terlalu banyak cairan yang berkumpul di interstisium, seperti yang terjadi pada edema cairan tambahan ini akan membentuk saluran-saluran besar sehingga memungkinkan cairan mengalir dengan mudah melalui interstisium. Oleh karena itu, bila terjadi edema berat pada kaki, cairan edema sering kali dapat dikurangi hanya dengan meninggikan kaki.

Walaupun cairan tidak *mengalir* dengan mudah melalui jaringan akibat adanya filamen proteoglikan yang padat, tetapi berbagai zat dalam cairan dapat *berdifusi* melalui jaringan sedikitnya 95 persen semudah zat-zat ini berdifusi secara normal. Oleh karenanya, difusi nutrien ke sel-sel dan pengangkutan produl limbah dari sel tidak terganggu oleh filamen proteoglikan interstisium.

### Peningkatan Aliran Limfe sebagai Faktor Pengaman Terhadap Edema

Fungsi utama sistem limfatik ialah mengembalikan cairan dan protein yang telah disaring dari kapiler ke dalam interstisial, kembali ke sirkulasi. Tanpa adanya pengembalian protein yang tersaring dan cairan secara terus-menerus, volume plasma akan dengan cepat menurun dan edema interstisial akan terjadi.

Sistem limfatik bekerja sebagai faktor pengaman terhadap edema karena aliran limfe dapat meningkat 10 sampai 50 kali lipat ketika cairan mulai terakumulasi dalam jaringan. Hal ini memungkinkan sistem limfatik mengangkut cairan dan protein dalam jumlah besar sebagai respons terhadap peningkatan filtrasi kapiler, sehingga mencegah peningkatan tekanan interstisial ke kisaran tekanan positif. Faktor pengaman yang ditimbulkan oleh peningkatan aliran limfe telah dihitung, yaitu sekitar 7 mm Hg.

### "Pengeluaran" Protein Cairan Interstisial sebagai Faktor Pengaman terhadap Edema

Bersama dengan peningkatan jumlah cairan yang disaring ke dalam interstisium, tekanan cairan interstisial juga meningkat, sehingga menyebabkan peningkatan aliran limfe. Pada kebanyakan jaringan, konsentrasi protein interstisium menurun bersama dengan peningkatan aliran limfe, karena jumlah protein yang dibawa lebih besar daripada yang dapat difiltrasi keluar dari kapiler; alasan untuk hal ini adalah bahwa kapiler relatif impermeabel terhadap protein, dibandingkan dengan pembuluh limfe. Oleh karenanya, protein "didorong keluar" dan cairan interstisial bersamaan dengan peningkatan aliran limfe.

Oleh karena tekanan osmotik koloid cairan interstisial yang disebabkan oleh protein cenderung untuk menarik cairan keluar dari kapiler, penurunan protein cairan interstisial akan menurunkan daya filtrasi neto yang melintasi kapiler, dan cenderung mencegah akumulasi cairan lebih lanjut. Faktor pengaman dari efek ini telah dihitung, yaitu sekitar 7 mm Hg.

#### Ringkasan Faktor-Faktor Pengaman yang Mencegah Edema

Dengan melihat seluruh faktor pengaman terhadap edema ini bersama-sama, kita akan menemukan bahwa:

1. Faktor pengaman yang dihasilkan oleh komplians jaringan yang rendah pada kisaran tekanan negatif besarnya sekitar 3 mm Hg.
2. Faktor pengaman yang dihasilkan oleh peningkatan aliran limfe ialah sekitar 7 mm Hg.
3. Faktor pengaman yang disebabkan oleh pengeluaran protein dari ruang interstisial adalah sekitar 7 mm Hg.

Oleh karenanya, total faktor pengaman terhadap edema ialah sekitar 17 mm Hg. Hal ini berarti bahwa tekanan kapiler pada jaringan perifer secara teoretis dapat meningkat sebanyak 17 mm Hg, atau kira-kira mencapai dua kali nilai normal, sebelum terjadinya edema yang berat.

## Cairan dalam "Rongga Potensi" Tubuh

Beberapa contoh dari "rongga potensial" adalah rongga pleura, rongga perikardium, rongga peritoneal, dan rongga sinovia, meliputi rongga sendi dan bursa sendi. Hampir semua rongga potensial ini mempunyai permukaan yang hampir bersentuhan satu sama lain, hanya dengan satu lapisan tipis cairan di antaranya, dan permukaan ini bergesekan satu sama lain. Untuk mempermudah pergesekan ini, terdapat suatu cairan kental mengandung protein yang melumasi permukaan tersebut.

**Cairan Bertukar Tempat antara Kapiler dan Rongga Potensial.** Membran permukaan rongga potensial biasanya tidak mempunyai resistansi yang cukup bermakna bagi jalannya cairan, elektrolit, atau bahkan protein, yang dengan mudah keluar masuk antara rongga dan cairan interstisial di jaringan sekitarnya. Oleh karena itu, masing-masing rongga potensial sebenarnya adalah rongga jaringan yang besar. Akibatnya, cairan dalam kapiler yang berdekatan dengan rongga potensial akan berdifusi tidak hanya ke dalam cairan interstisial tetapi juga ke dalam rongga potensial.

**Pembuluh Limfe Mengeluarkan Protein dari Rongga Potensial.** Protein terkumpul dalam rongga potensial akibat kebocoran kapiler, sama seperti akumulasi protein di rongga interstisial di seluruh tubuh. Protein harus dikeluarkan melalui saluran limfe atau saluran lainnya dan kembali lagi ke sirkulasi. Setiap rongga potensial berhubungan secara langsung maupun tidak langsung dengan pembuluh limfe. Pada beberapa kasus, seperti rongga pleura dan rongga peritoneal, pembuluh limfe besar langsung berasal dari rongga itu sendiri.

**Cairan Edema pada Rongga Potensial Disebut "Efusi".** Ketika terjadi edema pada jaringan subkutan yang berdekatan dengan rongga potensial, cairan edema biasanya juga akan terkumpul di rongga potensial, dan cairan ini disebut efusi. Jadi, hambatan aliran limfe atau setiap kelainan yang dapat menimbulkan filtrasi kapiler yang berlebihan dapat menyebabkan efusi dengan cara yang sama seperti timbulnya edema interstisial. Rongga abdomen merupakan tempat yang terutama rentan untuk terjadinya pengumpulan cairan efusi, dan pada keadaan ini, efusi disebut asites. Pada kasus-kasus yang berat, bisa terjadi pengumpulan cairan asites sampai 20 L atau lebih.

Rongga potensial lainnya, seperti rongga pleura, rongga perikardium, dan rongga sendi, dapat sangat membengkak bila ada edema generalisata. Cedera atau infeksi lokal pada salah satu rongga juga sering menghambat drainase limfe; sehingga dapat menyebabkan pembengkakan terisolir di rongga tersebut.

Dinamika pertukaran cairan dalam rongga pleura akan dibahas secara rinci di Bab 38. Dinamika ini juga mewakili semua rongga potensial yang ada. Hal yang menarik adalah bahwa tekanan normal cairan di sebagian besar atau semua rongga potensial pada keadaan non edema bersifat negatif sama seperti tekanan cairan pada jaringan subkutan longgar yang juga bersifat negatif (subatmosferik). Contohnya, tekanan hidrostatik cairan interstisial normalnya sekitar —7 sampai —8 mm Hg dalam rongga pleura, —3 sampai —5 mm Hg dalam rongga sendi, dan —5 sampai —6 mm Hg dalam rongga perikardium.

## Daftar Pustaka


Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP: The molecular basis of water transport in the brain, *Nat Rev Neurosci* 4:991, 2003.

Aukland K: Why don't our feet swell in the upright position? *News Physiol Sci* 9:214, 1994.

Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives, *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure, *Physiol Rev* 51:527, 1971.

Halperin ML, Bohn D: Clinical approach to disorders of salt and water balance: emphasis on integrative physiology, *Crit Care Clin* 18:249, 2002. Hull RP, Goldsmith DJ: Nephrotic syndrome in adults, *British Med J* 336:1185, 2008.

Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis, *Physiol Rev* 82:673, 2002.

Lymphatic Filariasis. Centers for Disease Control and Prevention: 2008 http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/lymphaticfilariasis/index.htm.

Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:213, 2008. Oliver G, Srinivasan RS: Lymphatic vasculature development: current concepts, *Ann N Y Acad Sci* 1131:75, 2008.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.

Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.

Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR: Disorders of sodium balance, *Br Med J* 332:702, 2006.

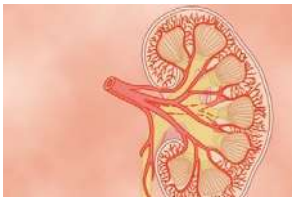
Saaristo A, Karkkainen MJ, Alitalo K: Insights into the molecular pathogenesis and targeted treatment of lymphedema, *Ann N Y Acad Sci* 979:94, 2002.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations, *Am J Med* 120 (11 Suppl 1):S1, 2007.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Pembentukan Urine oleh Ginjal: I. Filtrasi Glomerulus, Aliran Darah Ginjal, dan Pengaturannya





## Berbagai Fungsi Ginjal

Kebanyakan orang telah mengenal salah satu fungsi ginjal yang penting untuk membersihkan tubuh dari bahan-bahan sisa makan-an atau yang diproduksi oleh metabolisme. Fungsi kedua merupakan fungsi yang sangat penting, yaitu untuk mengontrol volume dan komposisi cairan tubuh. Untuk air dan hampir semua elektrolit dalam tubuh, keseimbangan antara asupan (hasil dari makanan atau produksi metabolik) serta keluaran (hasil dari ekskresi atau konsumsi metabolik) sebagian besar dipertahankan oleh ginjal. Fungsi pengaturan oleh ginjal ini mempertahankan kestabilan lingkungan dalam yang diperlukan sel untuk melakukan berbagai aktivitasnya.

Ginjal melakukan fungsinya yang paling penting dengan cara menyaring plasma dan memisahkan zat dari filtrat dengan kecepatan yang bervariasi, bergantung pada kebutuhan tubuh. Akhirnya, ginjal "membuang" zat-zat yang tidak diinginkan dari filtrat (dan karena itu dari darah) dengan cara mengeks-kresikannya ke dalam urine, sementara zat yang dibutuhkan dikembalikan ke dalam darah.

Meskipun bab ini dan beberapa bab selanjutnya berfokus terutama pada masalah pengaturan ekskresi air, elektrolit, dan sisa metabolisme oleh ginjal, ginjal menjalankan banyak fungsi homeostatik penting, antara lain:

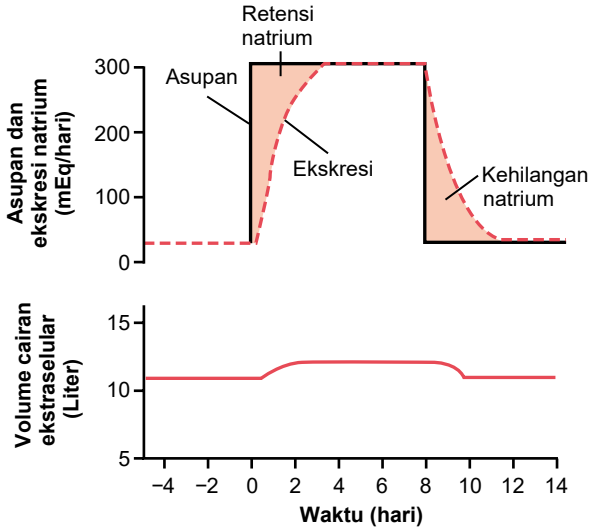
- Ekskresi produk sisa metabolik dan bahan kimia asing
- Pengaturan keseimbangan air dan elektrolit
- Pengaturan osmolalitas cairan tubuh dan konsentrasi elektrolit
- Pengaturan tekanan arteri
- Pengaturan keseimbangan asam- basa
- Sekresi, metabolisme, dan ekskresi hormon
- Glukoneogenesis

**Ekskresi Produk Sisa Metabolik, Bahan Kimia Asing, Obat, dan Metabolit Hormon.** Ginjal merupakan cara utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi *ureum* (dari metabolisme asam amino), *kreatinin* (dari kreatin otot), *asam urat* (dari asam nukleat), *produk akhir pemecahan hemoglobin* (seperti bilirubin), dan *metabolit berbagai hormon*. Produk-produk sisa ini harus dibersihkan dari tubuh secepat produksinya. Ginjal juga membuang sebagian besar toksin dan zat asing lainnya yang diproduksi oleh tubuh atau dimakan, seperti pestisida, obat-obatan, dan zat aditif makanan.

**Pengaturan Keseimbangan Air dan Elektrolit.** Untuk mempertahankan homeostasis, ekskresi air dan elektrolit harus tepat sesuai dengan asupannya. Jika asupan melebihi ekskresi, jumlah zat tersebut dalam tubuh akan meningkat. Jika asupan kurang dari ekskresi, jumlah zat tersebut dalam tubuh akan berkurang.

Asupan air dan banyak elektrolit terutama ditentukan oleh kebiasaan makan dan minum seseorang, sehingga mengharuskan ginjal untuk mengatur kecepatan ekskresinya sesuai dengan asupan berbagai macam zat. Gambar 26-1 memperlihatkan respons ginjal terhadap kenaikan mendadak asupan natrium sebanyak 10 kali lipat dari kadar rendah 30 mEq/hari mencapai kadar tinggi 300 mEq/ hari. Dalam waktu 2 sampai 3 hari setelah kenaikan asupan natrium, ekskresi ginjal juga meningkat hingga kira-kira 300 mEq/hari, sehingga keseimbangan antara asupan dan keluaran tercapai kembali. Namun, selama 2 sampai 3 hari berlangsungnya adaptasi ginjal terhadap asupan natrium yang tinggi ini, terjadi akumulasi sejumlah natrium yang sedikit meningkatkan volume cairan ekstraselular, serta memicu perubahan hormonal dan respons kompensasi lainnya, yang memberi sinyal kepada ginjal untuk meningkatkan ekskresi natriumnya.

Kapasitas ginjal sangat besar untuk mengubah ekskresi natriumnya sebagai respons terhadap perubahan asupan natrium. Penelitian eksperimental telah menunjukkan bahwa pada banyak orang, asupan natrium dapat ditingkatkan hingga 1.500 mEq/hari (lebih dari 10 kali normal) atau diturunkan hingga 10 mEq/hari (kurang dari sepersepuluh jumlah normal) dengan perubahan volume cairan ekstrasel atau perubahan konsentrasi natrium plasma yang relatif kecil. Hal ini juga berlaku untuk air dan sebagian besar elektrolit lainnya, seperti ion klorida, kalium, natrium, kalsium, hidrogen, magnesium, dan fosfat. Pada beberapa bab selanjutnya, kita mendiskusikan mekanisme spesifik yang memungkinkan ginjal untuk melakukan kerja yang hebat untuk homeostasis.




**Gambar 26-1** Pengaruh peningkatan asupan natrium sebanyak 10 kali lipat (dari 30 menjadi 300 mEq/hari) pada ekskresi natrium dalam urine dan volume cairan ekstrasel. Area berwarna abu-abu menunjukkan retensi natrium neto atau kehilangan natrium neto, ditentukan dari selisih antara asupan natrium dan ekskresi natrium.

**Pengaturan Tekanan Arteri.** Seperti yang dibahas pada Bab 19, ginjal berperan penting dalam mengatur tekanan arteri jangka panjang dengan mengekskresikan sejumlah natrium dan air. Selain itu, ginjal turut mengatur tekanan arteri jangka pendek dengan menyekresikan hormon dan faktor atau zat vasoaktif, (misalnya renin), yang menyebabkan pembentukan produk vasoaktif (misalnya angiotensin II).

**Pengaturan Keseimbangan Asam-Basa.** Ginjal turut mengatur asam-basa, bersama dengan paru dan sistem penyangga cairan tubuh, dengan cara mengekskresikan asam dan mengatur simpanan dapar cairan tubuh. Ginjal merupakan satu-satunya cara untuk membuang jenis asam tertentu dari tubuh, seperti asam sulfurik dan asam fosforik yang dihasilkan dari metabolisme protein.

**Pengaturan Pembentukan Eritrosit.** Ginjal menyekresikan *eritropoietin,* yang merangsang pembentukan sel darah merah dari *sel induk hematopoietik* di sumsum tulang, seperti yang dibahas pada Bab 32. Salah satu rangsang penting untuk sekresi eritropoietin oleh ginjal ialah *hipoksia*. Pada manusia normal, ginjal menghasilkan hampir semua eritropoietin yang disekresi ke dalam sirkulasi. Pada orang dengan penyakit ginjal berat atau yang ginjalnya telah diangkat dan menggunakan hemodialisis, timbul anemia berat sebagai hasil dari penurunan produksi eritropoietin.

**Pengaturan Pembentukan 1,25-Dihidroksivitamin $D_3$.** Ginjal menghasilkan bentuk aktif vitamin D, yaitu 1,25-dihidroksi-vitamin D3 (*kalsitriol*), dengan menghidroksilasi vitamin ini pada posisi "nomor Kalsitriol penting untuk deposit kalsium yang normal dalam tulang dan reabsorpsi kalsium oleh saluran cerna. Seperti yang dibahas pada Bab 79, kalsitriol memegang peran penting dalam pengaturan kalsium dan fosfat.

**Sintesis Giukosa.** Ginjal menyintesis glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya selama masa puasa yang panjang, proses ini disebut glukoneogenesis. Kapasitas ginjal untuk menambahkan glukosa pada darah selama masa puasa yang panjang dapat menyaingi hati.

Pada penyakit ginjal kronis atau gagal ginjal akut, fungsi homeostatik ini terganggu, dan kemudian terjadi abnormalitas komposisi dan volume cairan tubuh yang berat dan cepat. Pada gagal ginjal total, dalam beberapa hari saja dapat terjadi akumulasi kalium, asam, cairan, dan zat-zat lainnya dalam tubuh sehingga menyebabkan kematian dalam beberapa hari, kecuali jika ada intervensi klinis seperti hemodialisis dimulai untuk memulihkan, paling tidak sebagian, keseimbangan cairan tubuh dan elektrolit.

## Anatomi Fisiologis Ginjal

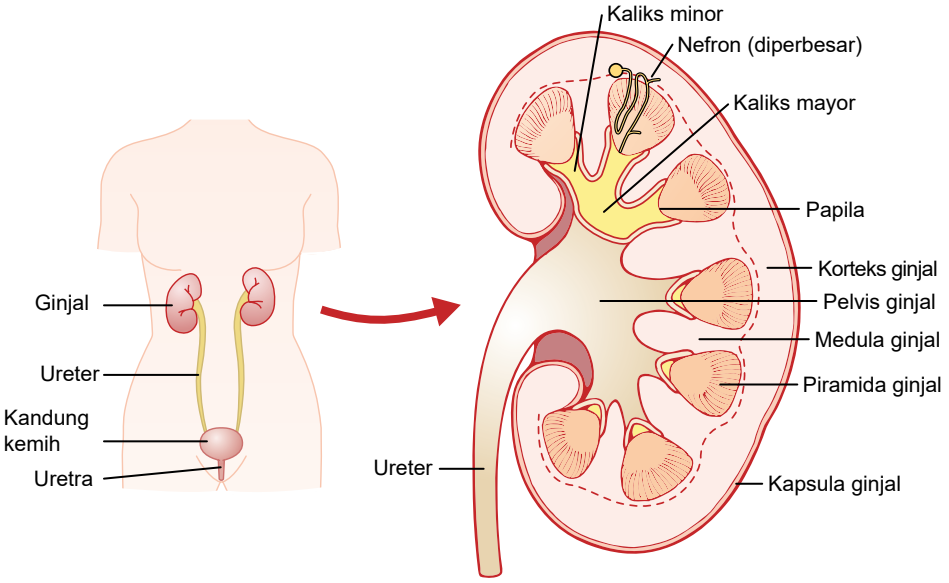
### Susunan Umum Ginjal dan Traktus Urinarius

Dua ginjal terletak pada dinding posterior abdomen, di luar rongga peritoneum (Gambar 26-2). Setiap ginjal pada orang dewasa beratnya kira-kira 150 gram dan kira-kira seukuran kepalan tangan. Sisi medial setiap ginjal merupakan daerah lekukan yang disebut *hilum* tempat lewatnya arteri dan vena renalis, pembuluh limfatik, saraf, dan ureter yang membawa urine akhir dari ginjal ke kandung kemih, tempat urine disimpan hingga dikeluarkan. Ginjal dibungkus oleh *kapsul* fibrosa yang keras untuk melindungi struktur dalamnya yang rapuh.

Jika ginjal dibelah dua dari atas ke bawah, dua daerah utama yang dapat digambarkan yaitu daerah *korteks* di bagian luar dan *medula* di bagian dalam. Medula ginjal terbagi menjadi 8 sampai 10 massa jaringan berbentuk kerucut yang disebut *piramida ginjal*. Dasar dari setiap piramida dimulai pada perbatasan antara korteks dan medula serta berakhir di *papila*, yang menonjol ke dalam ruang *pelvis ginjal*, yaitu sambungan dari ujung ureter bagian atas yang berbentuk corong. Batas luar pelvis terbagi menjadi kantong-kantong dengan ujung terbuka yang disebut *kalises mayor*, yang meluas ke bawah dan terbagi menjadi *kalises minor*, yang mengumpulkan urine dari tubulus setiap papila. Dinding kalises, pelvis, dan ureter terdiri atas bagian kontraktil yang mendorong urine menuju *kandung kemih*, tempat urine disimpan sampai dikeluarkan melalui *miksi*, yang akan dibahas kemudian dalam bab ini.

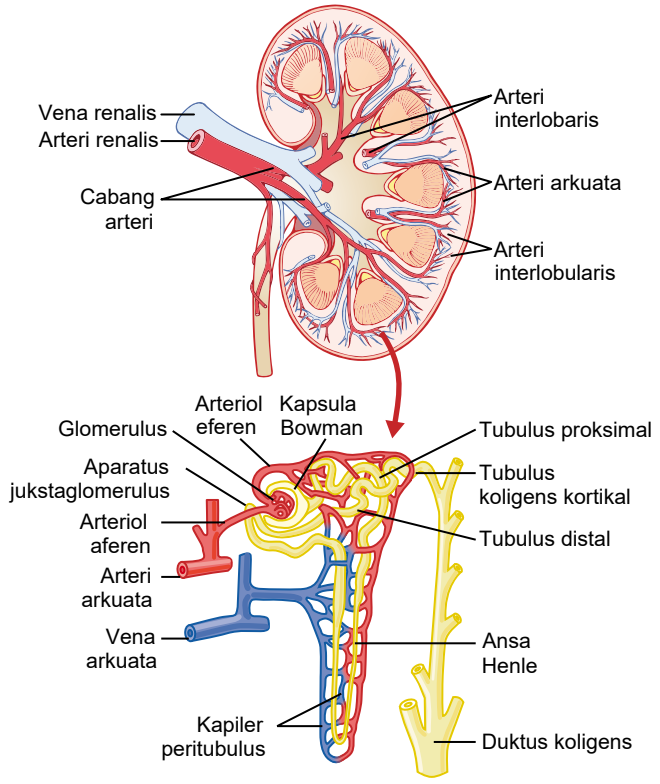
### Aliran Darah Ginjal

Darah yang mengalir ke kedua ginjal normalnya sekitar 22 persen dari curah jantung, atau 1.100 ml/menit. Arteri renalis memasuki ginjal melalui hilum dan kemudian bercabang-cabang secara progresif *membentuk arteri interlobaris, arteri arkuata, arteri interlobularis* (juga disebut arteri radialis), dan *arteriol aferen*, yang menuju ke *kapiler glomerulus* tempat sejumlah besar cairan dan zat terlarut (kecuali protein plasma) difiltrasi untuk memulai pembentukan urine (Gambar 26-3). Ujung distal kapiler pada setiap glomerulus bergabung untuk membentuk *arteriol eferen*, yang menuju jejaring kapiler kedua, yaitu *kapiler peritubular*, yang mengelilingi tubulus ginjal.




**Gambar 26-2** Susunan umum ginjal dan sistem kemih.

Sirkulasi ginjal ini unik karena memiliki dua jejaring kapiler, yaitu kapiler glomerulus dan kapiler peritubulus, yang tersusun seri dan dipisahkan oleh arteriol eferen yang membantu mengatur tekanan hidrostatik dalam kedua perangkat kapiler. Tekanan hidrostatik yang tinggi pada kapiler glomerulus (kira-kira 60 mm Hg) menyebabkan filtrasi cairan yang cepat, sedangkan tekanan hidrostatik yang jauh lebih rendah pada kapiler peritubulus (kira-kira 13 mm Hg) memungkinkan reabsorpsi cairan yang cepat. Dengan mengatur tahanan arteriol aferen dan eferen, ginjal dapat mengatur tekanan hidrostatik pada kapiler glomerulus dan kapiler peritubulus, dengan demikian mengubah laju filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, atau keduanya sebagai respons terhadap kebutuhan homeostatik tubuh.




**Gambar 26-3** Potongan ginjal manusia menunjukkan pembuluh darah utama yang mengalirkan darah ke ginjal dan skema mikrosirkulasi setiap nefron.

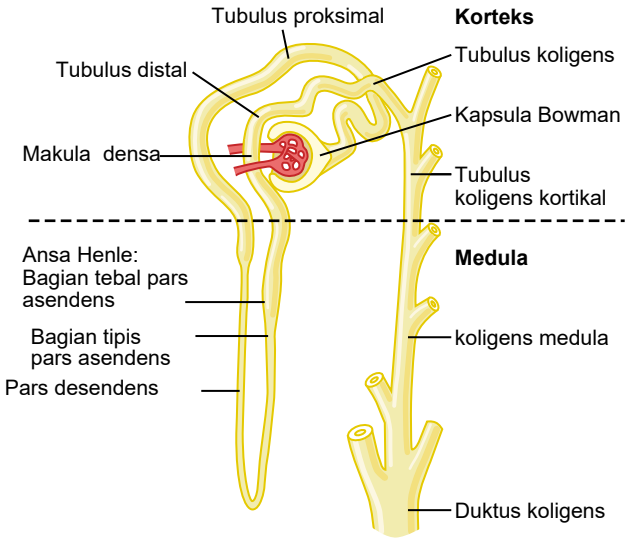
Kapiler peritubulus mengalir ke dalam pembuluh sistem vena, yang berjalan secara paralel dengan pembuluh arteriol. Pembuluh darah sistem vena secara progresif membentuk *vena interlobularis, vena arkuata, vena interlobaris,* dan *vena renalis,* yang meninggalkan ginjal di samping arteri renalis dan ureter.

## Nefron sebagai Unit Fungsional Ginjal

Tiap ginjal manusia terdiri atas kurang lebih 800.000 sampai 1.000.000 *nefron*, masing-masing mampu membentuk urine. Ginjal tidak dapat membentuk nefron baru. Oleh karena itu, pada trauma ginjal, penyakit ginjal, atau proses penuaan yang normal, akan terjadi penurunan jumlah nefron secara bertahap. Setelah usia 40 tahun, jumlah nefron yang berfungsi biasanya menurun kira-kira 10 persen setiap 10 tahun; jadi, pada usia 80 tahun, jumlah nefron yang berfungsi 40 persen lebih sedikit daripada ketika usia 40 tahun. Berkurangnya fungsi ini tidak mengancam jiwa karena perubahan adaptif sisa nefron menyebabkan nefron tersebut dapat mengekskresikan air, elektrolit, dan produk sisa dalam jumlah yang tepat, seperti yang dibahas pada Bab 31.

Setiap nefron terdiri atas: (1) kumpulan kapiler yang disebut *glomerulus*, yang akan memfiltrasi sejumlah besar cairan dari darah, dan (2) *tubulus* panjang tempat cairan hasil filtrasi diubah menjadi urine dalam perjalanannya menuju pelvis ginjal (lihat Gambar 26-3).

Glomerulus tersusun dari jejaring kapiler glomerulus yang bercabang dan beranastomosis, yang mempunyai tekanan hidrostatik tinggi (kira-kira 60 mm Hg) bila dibandingkan dengan kapiler lainnya. Kapiler glomerulus dilapisi oleh sel-sel epitel, dan keseluruhan glomerulus dibungkus oleh *kapsula Bowman.*



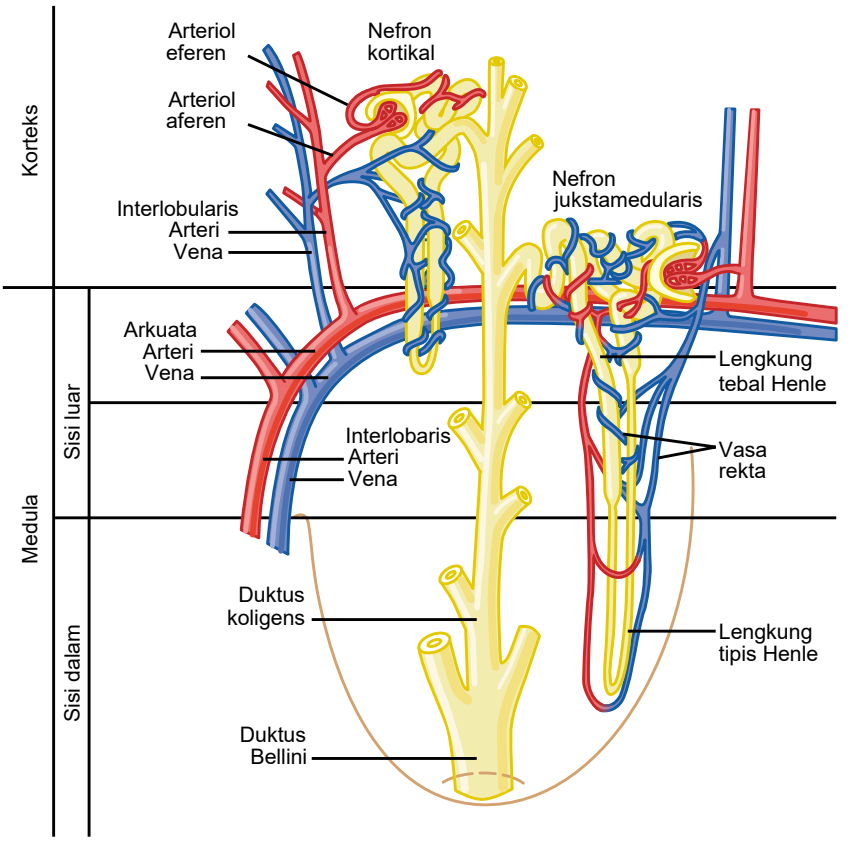

**Gambar 26-4** Percabangan tubulus dasar nefron. Panjang relatif berbagai cabang tubulus tidak digambar sesuai skalanya.

Cairan yang difiltrasi dari kapiler glomerulus mengalir ke dalam kapsula Bowman dan kemudian masuk ke *tubulus proksimal*, yang terletak dalam korteks ginjal (Gambar 26-4). Dari tubulus proksimal, cairan mengalir ke ansa Henle yang masuk ke dalam medula ginjal. Setiap lengkung terdiri atas *pars desendens* dan *asendens*. Dinding pars desendens dan ujung pars asendens yang paling rendah sangat tipis, dan oleh karena itu disebut *bagian tipis ansa Henle.* Di tengah perjalanan kembalinya pars asendens dari lengkung tersebut ke korteks, dindingnya menjadi jauh lebih tebal dan, oleh karena itu disebut *bagian tebal* pars desendens.

Pada ujung pars asendens tebal terdapat bagian yang pendek, yang pada dindingnya terdapat plak terdiri atas sel epitel khusus, dan dikenal sebagai *makula densa*. Seperti yang dibahas kemudian, makula densa memainkan peran penting dalam mengatur fungsi nefron. Setelah makula densa, cairan memasuki *tubulus distal,* yang terletak di korteks ginjal (seperti tubulus proksimal). Tubulus ini kemudian berlanjut sebagai *tubulus renalis arkuatus dan tubulus koligens kortikal,* yang menjadi *duktus koligens kortikal.* Bagian awal dari 8 sampai 10 duktus koligens kortikal bergabung membentuk duktus koligens tunggal yang lebih besar, yang turun ke medula dan menjadi *duktus koligens medula.* Duktus koligens bergabung membentuk duktus yang lebih besar secara progresif, yang akhirnya mengalir menuju pelvis ginjal melalui ujung *papila ginjal.* Setiap ginjal, mempunyai kira-kira 250 duktus koligens yang sangat besar, yang masing-masing mengumpulkan urine dari sekitar 4.000 nefron.

**Perbedaan Regional Struktur Nefron: Nefron Kortikal dan Nefron Jukstamedular.** Meskipun setiap nefron mempunyai semua komponen seperti yang digambarkan di atas, tetapi tetap terdapat beberapa perbedaan, bergantung pada seberapa dalam letak nefron di massa ginjal. Nefron yang memiliki glomerulus di korteks sisi luar disebut *nefron kortikal;* nefron tersebut mempunyai ansa Henle pendek yang hanya sedikit masuk ke dalam medula (Gambar 26-5).

**Gambar 26-5** Skema hubungan antara pembuluh darah dan struktur tubulus serta perbedaan antara nefron kortikal dan juktamedularis.



Kira-kira 20-30 persen nefron mempunyai glomerulus yang terletak di korteks ginjal sebelah dalam dekat medula, dan disebut *nefron jukstamedular*. Nefron ini mempunyai ansa Henle yang panjang dan masuk sangat dalam ke medula. Pada beberapa kasus, ansa Henle mencapai ujung papila ginjal.

Struktur vaskular nefron jukstamedular juga berbeda dengan nefron kortikal. Pada nefron kortikal, seluruh sistem tubulus dikelilingi oleh jaringan kapiler peritubular yang luas. Pada nefron jukstamedular, arteriol eferen yang panjang akan berlanjut dari glomerulus turun ke bawah menuju medula bagian luar dan kemudian membagi diri menjadi kapiler-kapiler peritubulus khusus yang disebut *vasa rekta,* yang memanjang ke bawah menuju medula, dan terletak berdampingan dengan ansa Henle. Seperti ansa Henle, vasa rekta kembali menuju korteks dan mengalirkan isinya ke dalam vena kortikal. Jaringan kapiler khusus dalam medula ini berperan penting dalam pembentukan urine yang pekat dan akan dibahas di Bab 28.

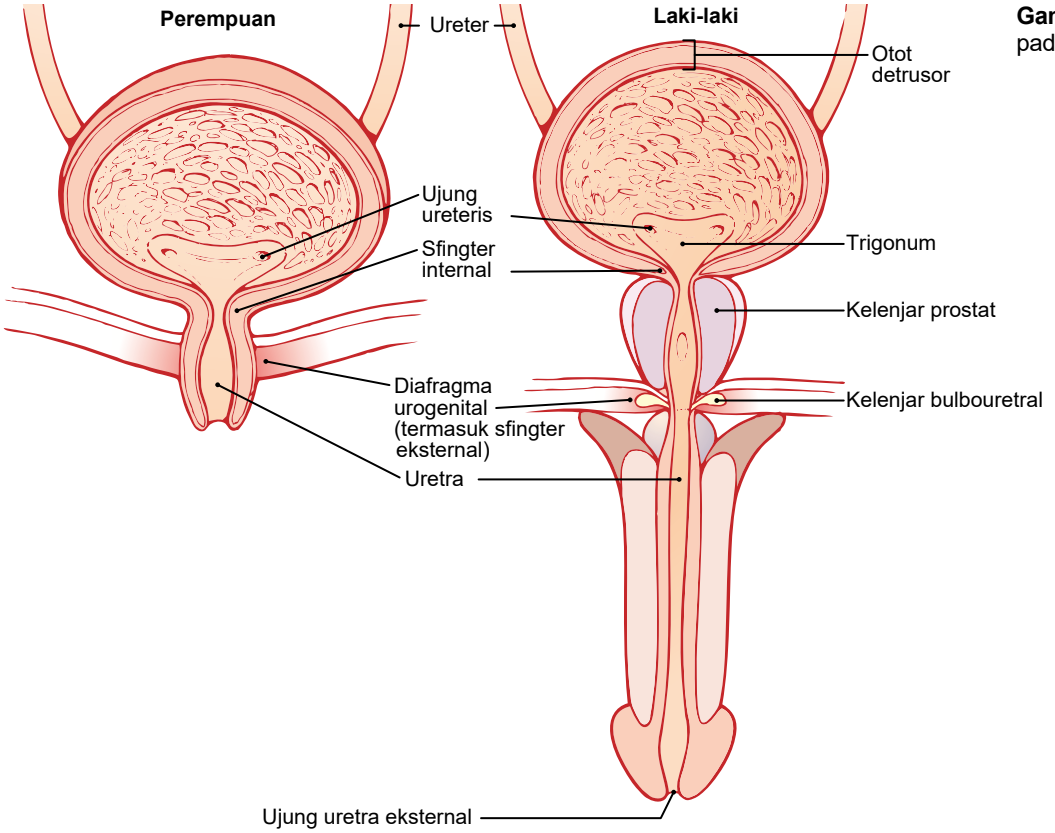
## Miksi (Berkemih)

Miksi adalah proses pengosongan kandung kemih setelah terisi urine. Miksi melibatkan dua tahap utama: Pertama, kandung kemih terisi secara progresif hingga tegangan pada dindingnya meningkat melampaui nilai ambang batas; keadaan ini akan mencetuskan tahap kedua, yaitu adanya refleks saraf disebut *refleks miksi* yang akan mengosongkan kandung kemih atau, jika gagal, setidaknya akan menyebabkan keinginan berkemih yang disadari. Meskipun refleks miksi adalah refleks medula spinalis yang bersifat otonom, refleks ini dapat dihambat atau difasilitasi oleh pusat-pusat di korteks serebri atau batang otak.

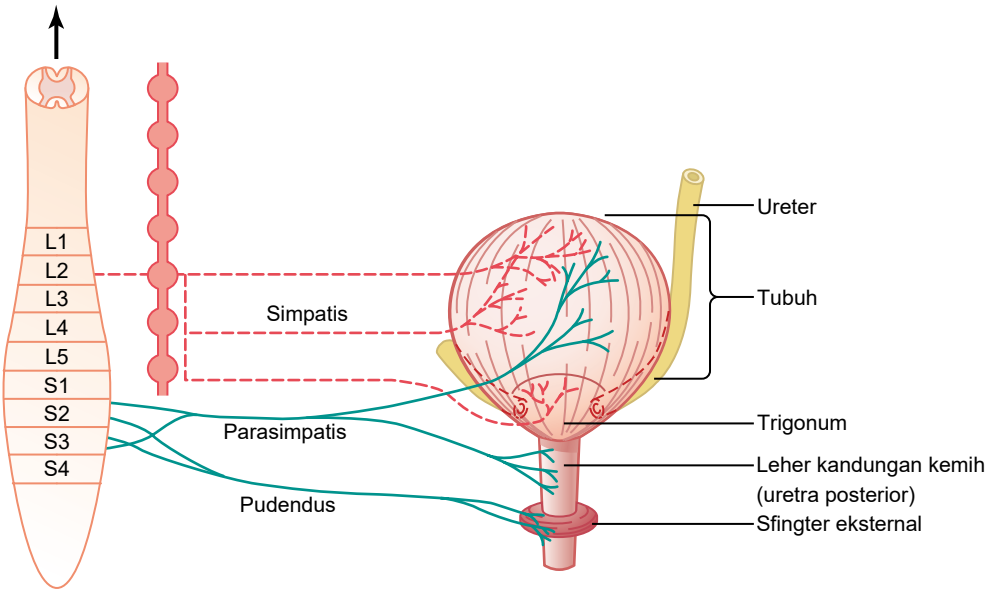
## Anatomi Fisiologis Kandung Kemih

Kandung kemih, terlihat pada Gambar 26-6, merupakan suatu ruang otot polos yang terdiri atas dua bagian utama: (1) bagian *korpus*, yang merupakan bagian utama kandung kemih, dan tempat pengumpulan urine. serta (2) bagian *leher* berbentuk corong, yang merupakan perpanjangan bagian korpus kandung kemih, berjalan ke bawah dan ke depan menuju segitiga urogenital dan berhubungan dengan uretra. Bagian bawah leher kandung kemih disebut juga *uretra posterior* karena bagian ini berhubungan dengan uretra.

Otot polos kandung kemih disebut *otot detrusor*. Serat-serat ototnya meluas ke segala arah, dan ketika berkontraksi, dapat meningkatkan tekanan di dalam kandung kemih hingga 40-60 mm Hg. Jadi, *kontraksi otot detrusor merupakan tahap utama pada proses pengosongan kandung kemih*. Sel-sel otot polos pada otot detrusor menyatu membentuk jaras listrik bertahanan rendah dari sel otot yang satu ke yang lain. Oleh karena itu, potensial aksi dapat menyebar ke seluruh otot detrusor, dari satu sel otot ke sel berikutnya, menyebabkan kontraksi seluruh kandung kemih pada saat yang bersamaan.




**Gambar 26-6** Anatomi kandung kemih pada laki-laki dan perempuan.




**Gambar 26-7** Kandung kemih dan persarafannya.

Pada dinding posterior kandung kemih, tepat di atas leher kandung kemih, terdapat daerah segitiga kecil yang disebut *trigonum*. Pada bagian terendah apeks trigonum, leher kandung kemih membuka ke arah *uretra posterior*, dan kedua ureter memasuki kandung kemih di bagian atas apeks trigonum. Trigonum dapat dikenali karena mukosanya, lapisan dalam kandung kemih licin, berbeda dengan mukosa di bagian lain kandung kemih yang berlipat-lipat membentuk rugae.

Setiap ureter, saat memasuki kandung kemih, berjalan miring melintasi otot detrusor dan kemudian berjalan lagi 1 sampai 2 cm di bawah mukosa kandung kemih sebelum mengosongkan urine ke kandung kemih.

Panjang leher kandung kemih (uretra posterior) adalah 2 sampai 3 cm, dan dindingnya tersusun atas otot detrusor dijalin dengan sejumlah besar jaringan elastis. Otot di daerah ini disebut *sfingter interna*. Tonus normalnya menyebabkan leher kandung kemih dan uretra posterior tidak mengandung urine dan, dengan demikian, mencegah pengosongan kandung kemih hingga tekanan pada bagian utama kandung kemih meningkat melampaui nilai ambang.

Setelah melewati uretra posterior, uretra berjalan melalui *diafragma urogenital,* yang mengandung suatu lapisan otot yang disebut *sfingter eksterna* kandung kemih. Otot ini merupakan otot rangka volunter, berbeda dengan otot pada bagian korpus dan leher kandung kemih, yang seluruhnya merupakan otot polos. Otot sfingter eksterna berada di bawah kendali volunter sistem saraf dan dapat digunakan untuk mencegah miksi secara sadar bahkan ketika kendali involunter berusaha untuk mengosongkan kandung kemih.

### Persarafan Kandung Kemih

Kandung kemih mendapat persarafan utama dari *nervus pelvikus*, yang berhubungan dengan medula spinalis melalui *pleksus sakralis*, terutama dengan segmen S-2 dan S-3 (Gambar 26-7) medula spinalis. Dalam nervus pelvikus terdapat dua jenis saraf yaitu *serat saraf sensorik dan serat saraf motorik.* Serat sensorik mendeteksi derajat regangan dalam dinding kandung kemih. Sinyal-sinyal regangan khususnya dari uretra posterior merupakan sinyal yang kuat dan terutama berperan untuk memicu refleks pengosongan kandung kemih.

Persarafan motorik yang dibawa dalam nervus pelvikus merupakan *serat parasimpatis*. Saraf ini berakhir di sel ganglion yang terletak di dalam dinding kandung kemih. Kemudian saraf-saraf postganglionik yang pendek akan mempersarafi otot detrusor.

Selain saraf pelvis, terdapat dua jenis persarafan lain yang penting untuk mengatur fungsi kandung kemih. Saraf yang paling penting adalah *serat motorik skeletal* yang dibawa melalui *nervus pudendus* ke sfingter eksterna kandung kemih. Saraf ini merupakan *serat saraf somatik* yang mempersarafi dan mengatur otot rangka volunter sfingter tersebut. Kandung kemih juga mendapatkan *persarafan simpatis* dari rangkaian simpatis melalui *nervus hipogastrik,* yang terutama berhubungan dengan segmen L-2 medula spinalis. Serat simpatis ini terutama merangsang pembuluh darah dan memberi sedikit efek terhadap proses kontraksi kandung kemih. Beberapa serat saraf sensorik juga berjalan melalui persarafan simpatis dan mungkin penting untuk sensasi rasa penuh dan nyeri, pada beberapa kasus.

## Transpor Urine dari Ginjal melalui Ureter Menuju Kandung Kemih

Urine yang dikeluarkan dari kandung kemih pada dasarnya memiliki komposisi yang sama dengan cairan yang mengalir keluar dari duktus koligens; tidak ada perbedaan komposisi urine yang bermakna selama urine mengalir melalui kalises ginjal dan ureter menuju ke kandung kemih.

Urine mengalir dari duktus koligens menuju kalises ginjal. Urine meregangkan kalises dan meningkatkan aktivitas *pacemaker* yang ada, yang kemudian akan memicu kontraksi peristaltik yang menyebar ke pelvis ginjal dan ke arah bawah di sepanjang ureter, dengan demikian memaksa urine mengalir dari

pelvis ginjal ke arah kandung kemih. Pada orang dewasa, ureter normal panjangnya 25 sampai 35 cm (10 sampai 14 inci).

Dinding ureter terdiri atas otot polos yang dipersarafi oleh saraf simpatis dan parasimpatis serta pleksus neuron dan serat saraf intramural sepanjang ureter. Seperti otot polos viseral lainnya, *kontraksi peristaltik pada ureter diperkuat oleh rangsang parasimpatis dan dihambat oleh rangsang simpatis.*

Ureter memasuki kandung kemih melalui *otot detrusor* di dalam area trigonum kandung kemih, seperti yang terlihat pada Gambar 26-6. Biasanya, ureter berjalan miring sepanjang beberapa sentimeter ketika melewati dinding kandung kemih. Tonus normal otot detrusor di dalam kandung kemih cenderung akan menekan ureter, dengan demikian mencegah aliran balik (refluks) urine dan kandung kemih ketika tekanan di dalam kandung kemih meningkat selama miksi atau selama kompresi kandung kemih. Setiap gelombang peristaltik di sepanjang ureter meningkatkan tekanan di dalam ureter sehingga daerah yang menuju kandung kemih membuka dan memungkinkan aliran urine ke dalam kandung kemih.

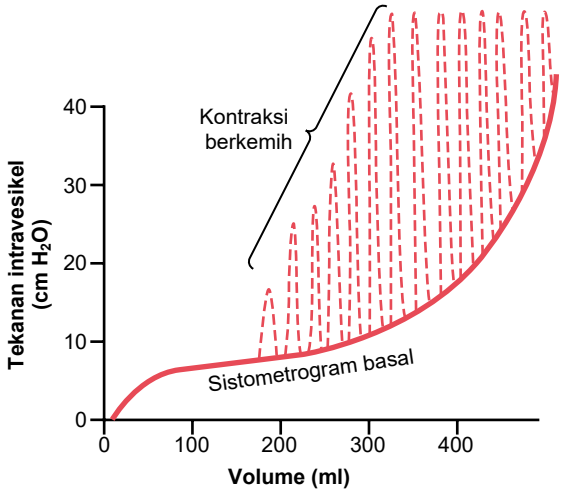
Pada beberapa orang, jarak yang ditempuh ureter di dalam dinding kandung kemih lebih pendek dari normal, sehingga kontraksi kandung kemih selama miksi tidak selalu menyebabkan oklusi ureter yang lengkap. Sebagai akibatnya, sebagian urine dalam kandung kemih didorong ke belakang ke arah ureter, kondisi ini disebut *refluks vesikoureter*. Refluks semacam ini dapat menyebabkan pembesaran ureter dan, jika berat, dapat meningkatkan tekanan dalam kalises ginjal dan struktur medula ginjal, menyebabkan kerusakan di daerah ini.

**Sensasi Nyeri dalam Ureter, dan Refleks Ureterorenal.** Ureter banyak dipersarafi oleh serat saraf nyeri. Bila ureter terbendung (misalnya, oleh batu ureter), terjadi refleks konstriksi kuat, disertai dengan nyeri hebat. Impuls nyeri juga menyebabkan refleks simpatis balik ke ginjal untuk mengonstriksi arteriol ginjal, sehingga menurunkan keluaran urine dari ginjal. Efek ini disebut *refleks ureterorenal* dan penting untuk mencegah aliran cairan yang berlebihan ke pelvis ginjal pada keadaan ureter terbendung.

## Pengisian Kandung Kemih dan Tonus Dinding Kandung Kemih; Sistometrogram

Gambar 26-8 memperlihatkan perkiraan perubahan tekanan intravesikular sewaktu kandung kemih terisi dengan urine. Pada saat tidak ada urine di dalam kandung kemih, tekanan intravesikularnya sekitar 0, tetapi setelah terisi urine sebanyak 30 sampai 50 ml, tekanan meningkat menjadi 5 sampai 10 cm $H_2O$. Tambahan urine sebanyak 200 sampai 300 ml hanya sedikit menambah peningkatan tekanan; nilai tekanan yang konstan ini disebabkan oleh tonus intrinsik pada dinding kandung kemih sendiri. Bila urine yang terkumpul di dalam kandung kemih lebih banyak dari 300 sampai 400 ml, baru menyebabkan peningkatan tekanan secara cepat.

Tumpang tindih pada kurva perubahan tekanan tonik selama pengisian kandung kemih adalah peningkatan tekanan akut periodik yang terjadi selama beberapa detik hingga lebih dari semenit. Puncak tekanan dapat meningkat hanya beberapa cm $H_2O$, atau mungkin meningkat hingga lebih dari 100 cm $H_2O$. Puncak tekanan ini disebut *gelombang miksi* pada sistometogram dan disebabkan oleh refleks miksi.




**Gambar 26-8** Sistometrogram normal, juga menunjukkan gelombang tekanan akut (kurva runcing terputus-putus) yang disebabkan oleh refleks miksi.

## Refleks Miksi

Lihat kembali Gambar 26-8, seiring dengan pengisian kandung kemih, tampak tumpang tindih kurva peningkatan *kontraksi miksi*, seperti yang ditunjukkan oleh kurva berbentuk runcing terputus-putus. Kontraksi ini dihasilkan dari refleks regang yang dipicu oleh *reseptor regang sensorik* di dalam dinding kandung kemih, terutama oleh reseptor di uretra posterior ketika daerah ini mulai terisi dengan urine pada tekanan kandung kemih yang lebih tinggi. Sinyal sensorik dari reseptor regang kandung kemih dikirimkan ke segmen sakralis dari medula spinalis melalui *nervus pelvikus*, dan kemudian dikembalikan secara refleks ke kandung kemih melalui *serat saraf parasimpatis* dengan menggunakan persarafan yang sama.

Bila kandung kemih hanya terisi sebagian, kontraksi miksi ini biasanya akan berelaksasi secara spontan dalam waktu kurang dari semenit, otot detrusor berhenti berkontraksi, dan tekanan turun kembali ke nilai dasar. Ketika kandung kemih terus terisi, refleks miksi menjadi semakin sering dan menyebabkan kontraksi otot detrusor yang lebih kuat.

Sekali refleks miksi dimulai, refleks ini bersifat regenerasi sendiri." Artinya, kontraksi awal kandung kemih akan mengaktifkan reseptor regang yang menyebabkan peningkatan impuls sensorik yang lebih banyak dari kandung kemih dan uretra posterior, sehingga menyebabkan peningkatan refleks kontraksi kandung kemih selanjutnya; jadi, siklus ini akan berulang terus-menerus sampai kandung kemih mencapai derajat kontraksi yang cukup kuat. Kemudian, setelah beberapa detik sampai lebih dari semenit, refleks yang beregenerasi sendiri ini mulai kelelahan dan siklus regeneratif pada refleks miksi menjadi terhenti, memungkinkan kandung kemih berelaksasi.

Jadi, refleks miksi merupakan siklus yang lengkar; yang terdiri atas (1) kenaikan tekanan secara cepat dan progresif, (2) periode tekanan menetap, dan (3) kembalinya tekanan kandung kemih ke nilai tonus basal. Bila refleks miksi yang telah terjadi tidak mampu mengosongkan kandung kemih, persarafan pada refleks ini biasanya akan tetap dalam keadaan terinhibisi selama beberapa menit hingga 1 jam atau lebih, se-

belum terjadi refleks miksi berikutnya. Bila kandung kemih terus-menerus diisi, akan terjadi refleks miksi yang semakin sering dan semakin kuat.

Bila refleks miksi sudah cukup kuat, akan memicu refleks lain yang berjalan melalui *nervus pudendus ke sfingter eksterna* untuk menghambatnya. Jika inhibisi ini lebih kuat di dalam otak daripada sinyal konstriktor volunter ke sfingter eksterna, maka akan terjadi pengeluaran urine. Jika tidak, pengeluaran urine tidak akan terjadi hingga kandung kemih terus terisi dan refleks miksi menjadi lebih kuat lagi.

### Fasilitasi atau Inhibisi Proses Miksi oleh Otak

Refleks miksi adalah refleks medula spinalis yang bersifat otonom, tetapi dapat dihambat atau difasilitasi oleh pusat di otak. Pusat ini meliputi (1) *pusat fasilitasi dan inhibisi kuat di batang otak, terutama terletak di pons,* dan (2) beberapa *pusat yang terletak di korteks serebri* yang terutama bersifat inhibisi tetapi dapat berubah menjadi eksitasi.

Refleks miksi merupakan penyebab dasar berkemih, tetapi biasanya pusat yang lebih tinggi yang akan melakukan kendali akhir untuk proses miksi sebagai berikut.

1. Pusat yang lebih tinggi menjaga agar refleks miksi tetap terhambat sebagian, kecuali bila miksi diinginkan.
2. Pusat yang lebih tinggi dapat mencegah miksi, bahkan jika terjadi refleks miksi, dengan cara sfingter kandung kemih eksterna melakukan kontraksi tonik hingga saat yang tepat datang.
3. Jika waktu berkemih tiba, pusat kortikal dapat memfasilitasi pusat miksi sakral untuk membantu memulai refleks miksi dan pada saat yang sama menghambat sfingter eksterna sehingga pengeluaran urine dapat terjadi.

*Pengeluaran urine secara volunter* biasanya dimulai dengan cara berikut: Mula-mula, orang tersebut secara volunter mengontraksikan otot perutnya, yang akan meningkatkan tekanan di dalam kandung kemih dan memungkinkan urine tambahan memasuki leher kandung kemih dan uretra posterior akibat tekanan, sehingga meregangkan dindingnya. Hal ini memicu reseptor regang, yang mencetuskan refleks miksi dan sekaligus menghambat sfingter uretra eksterna. Biasanya, seluruh urine akan dikeluarkan, dan menyisakan tidak lebih dari 5 sampai 10 ml urine di dalam kandung kemih.

## Kelainan Mikturisi

**Atoni Kandung Kemih dan Inkontinesia Akibat Destruksi Serat Saraf Sensorik.** Kontraksi refleks miksi tidak dapat terjadi jika serat saraf sensorik dari kandung kemih ke medula spinalis rusak, dengan demikian mencegah penghantaran sinyal regang dari kandung kemih. Bila hal ini terjadi, orang tersebut akan kehilangan kendali kandung kemih, meskipun serat eferen dari medula spinalis ke kandung kemih tetap utuh dan meskipun hubungan neurogenik di dalam otak juga utuh. Kandung kemih tidak akan mengeluarkan urine secara periodik, melainkan terus terisi hingga mencapai kapasitasnya dan mengeluarkan urine secara menetes melalui uretra. Hal ini disebut *overflow incontinence.*

Penyebab atoni kandung kemih yang umum adalah trauma pada daerah sakral dari medula spinalis. Beberapa penyakit juga dapat menyebabkan kerusakan serat saraf akar dorsal yang memasuki medula spinalis. Misalnya, sifilis dapat menyebabkan fibrosis konstriktif di sekitar serat saraf akar dorsal, dan kemudian menghancurkannya. Kondisi ini disebut *tabes dorsalis,* dan kondisi kandung kemih yang dihasilkannya disebut *tabetic bladder.*

***Automatic Bladder* Akibat Kerusakan Medula Spinalis di Atas Daerah Sakrum.** Jika medula spinalis yang rusak terletak di atas daerah sakrum tetapi segmen sakralis dari medula spinalis tetap utuh, refleks miksi tetap akan terjadi. Namun. refleks ini tidak lagi dikendalikan oleh otak. Selama beberapa hari pertama hingga beberapa minggu setelah terjadi kerusakan medula spinalis, refleks miksi akan tertekan karena adanya fenomena "syok spinal" akibat hilangnya impuls fasilitasi yang mendadak dari batang otak dan serebrum. Namun, jika kandung kemih dikosongkan secara periodik dengan kateter untuk mencegah trauma kandung kemih akibat regangan kandung kemih yang berlebihan, eksitabilitas refleks miksi akan meningkat secara bertahap hingga refleks miksi kembali lagi; kemudian, terjadi pengosongan kandung kemih secara periodik (tetapi tanpa peringatan sebelumnya).

Beberapa pasien yang mengalami keadaan ini dapat tetap mengendalikan pengeluaran urine dengan melakukan stimulasi (menggaruk atau meraba) kulit di daerah genital, yang kadang dapat menimbulkan refleks miksi.

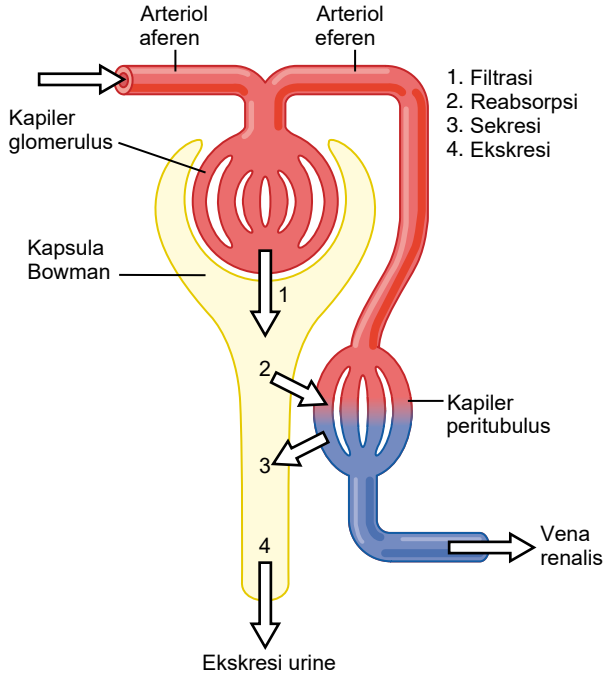
***Neurogenic Bladder* yang Tak Terkendali Akibat Ketiadaan Sinyal Inhibisi dari Otak.** Kelainan miksi yang lain disebut *neurogenic bladder* yang tak terkendali, yang menyebabkan pasien sering berkemih dan relatif tidak terkontrol. Kondisi ini disebabkan oleh kerusakan parsial medula spinalis atau batang otak yang mengganggu sebagian besar sinyal inhibisi. Oleh karena itu, impuls fasilitasi akan berjalan terus-menerus dari medula spinalis ke bawah, sehingga pusat di sakrum akan terus tereksitasi, dan bahkan dengan sedikit urine saja mampu mencetuskan refleks miksi yang tidak terkontrol, sehingga menyebab-kan pasien menjadi sering berkemih.

## Pembentukan Urine Dihasilkan dari Filtrasi Glomerulus, Reabsorpsi Tubulus, dan Sekresi Tubulus

Kecepatan ekskresi berbagai zat dalam urine merupakan jumlah ketiga proses ginjal, yang diperlihatkan pada Gambar 26-9: (1) filtrasi glomerulus, (2) reabsorpsi zat dari tubulus renalis ke dalam darah, dan (3) sekresi zat dari darah ke tubulus renalis. Dinyatakan secara matematis,

$$\text{Kecepatan ekskresi urine} = \text{Laju filtrasi} - \text{Laju reabsorpsi} + \text{Laju sekresi}$$

Pembentukan urine dimulai dengan filtrasi sejumlah besar cairan yang hampir bebas protein dari kapiler glomerulus ke kapsula Bowman. Kebanyakan zat dalam plasma, kecuali protein, difiltrasi secara bebas sehingga konsentrasinya pada filtrat glomerulus dalam kapsula Bowman hampir sama dengan dalam plasma. Ketika cairan yang telah difiltrasi ini meninggalkan kapsula Bowman dan mengalir melewati tubulus, cairan ini mengalami perubahan akibat adanya reabsorpsi air dan zat terlarut spesifik kembali ke dalam darah atau sekresi zat-zat lain dari kapiler peritubulus ke dalam tubulus.




**Ekskresi = Filtrasi − Reabsorpsi + Sekresi**

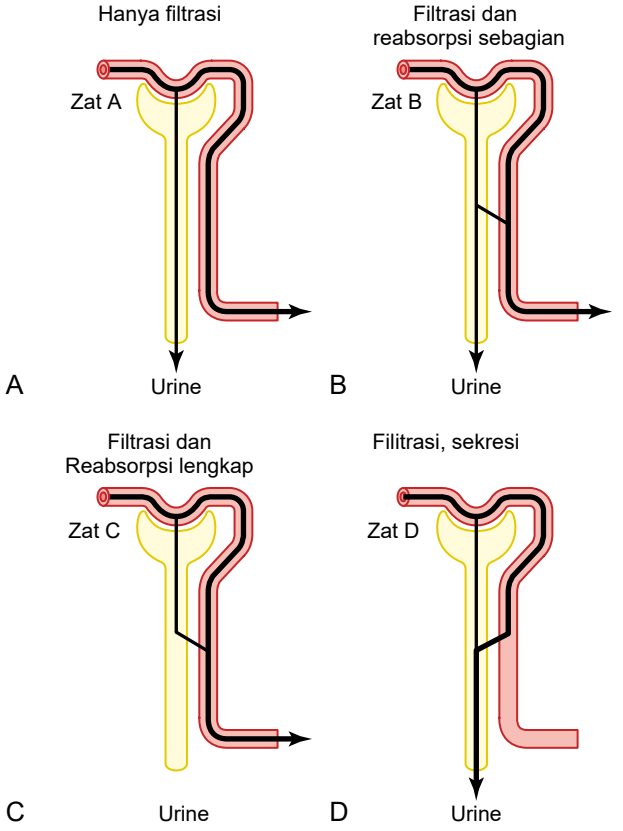
**Gambar 26-9** Berbagai proses dasar di ginjat yang menentukan kom posisi urine. Laju ekskresi suatu zat dalam urine sama dengan laju filtrasi zat tersebut dikurangi laju reabsorpsinya ditambah laju sekresinya dari kapiler darah peritubulus ke dalam tubulus.

Gambar 26-10 memperlihatkan perlakuan ginjal terhadap empat zat hipotetis. Zat yang terlihat pada Panel A difiltrasi secara bebas oleh kapiler glomerulus tetapi tidak direabsorpsi ataupun disekresi. Oleh karena itu, laju ekskresinya sama dengan laju filtrasinya. Hasil sisa metabolisme tertentu dalam tubuh, seperti kreatinin, diperlakukan oleh ginjal dengan cara tersebut, sehingga pada dasarnya mengakibatkan ekskresi semua bahan yang difiltrasi.

Pada Panel B, zat difiltrasi secara bebas tetapi sebagian direabsorpsi dari tubulus kembali ke darah. Oleh karena itu, laju ekskresi urine lebih rendah daripada laju filtrasi pada kapiler glomerulus. Dalam kasus ini, laju ekskresi dihitung sebagai laju filtrasi dikurangi laju reabsorpsi. Hal ini khas untuk berbagai elektrolit dalam tubuh seperti ion natrium dan klorida.

Pada Panel C, zat difiltrasi secara bebas oleh kapiler glomerulus tetapi tidak diekskresi ke dalam urine karena semua zat hasil filtrasi direabsorpsi dari tubulus kembali ke darah. Pola ini terjadi pada beberapa zat nutrisi dalam darah, seperti asam amino dan glukosa, sehingga zat tersebut dipertahankan dalam cairan tubuh.

Zat pada Panel D difiltrasi secara bebas pada kapiler glomerulus dan tidak direabsorpsi, tetapi tambahan jumlah zat ini disekresi dari kapiler darah peritubulus ke tubulus renalis. Pola ini sering terjadi pada asam dan basa organik, menyebabkan zat ini secara cepat dibersihkan dari darah dan diekskresi dalam jumlah besar ke dalam urine. Pada kasus ini, kecepatan ekskresi dihitung sebagai laju filtrasi ditambah laju sekresi tubulus.




**Gambar 26-10** Pertakuan ginjalterhadap empat jenis zat hipotetis. A, Zat yang difiltrasi secara bebas tetapi tidak direabsorpsi. 8, Zat difiltrasi secara bebas, tetapi sebagian hasil filtrasi direabsorpsi kembali ke dalam darah. C, Zat difiltrasi secara bebas tetapi tidak diekskresikan ke dalam urine karena semua zat yang difiltrasi direabsorpsi dari tubulus ke dalam darah. D, Zat difiltrasi secara bebas dan tidak direabsorpsi tetapi disekresikan dari kapiler peritubulus ke dalam tubulus ginjal.

Kombinasi khusus dari filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi terjadi pada setiap zat dalam plasma. Kecepatan zat yang diekskresi dalam urine bergantung pada kecepatan relatif ketiga proses dasar ginjal ini.

## Filtrasi, Reabsorpsi, dan Sekresi Berbagai Zat

Pada umumnya, dalam pembentukan urine, reabsorpsi tubulus secara kuantitatif lebih penting daripada sekresi tubulus, tetapi sekresi berperan penting dalam menentukan jumlah ion kalium dan hidrogen serta beberapa zat lain yang diekskresi dalam urine. Sebagian besar zat yang harus dibersihkan dari darah, terutama produk akhir metabolisme seperti ureum, kreatinin, asam urat, dan garam-garam asam urat, direabsorpsi sedikit, dan karena itu, diekskresi dalam jumlah besar ke dalam urine. Zat asing dan obat-obatan tertentu juga direabsorpsi sedikit, tetapi selain itu, disekresi dari darah ke dalam tubulus, sehingga laju ekskresinya tinggi. Sebaliknya, elektrolit seperti ion natrium, klorida, dan bikarbonat direabsorpsi dalam jumlah besar, sehingga hanya sejumlah kecil saja yang tampak dalam urine. Zat nutrisi tertentu, seperti asam amino dan glukosa, direabsorpsi seluruhnya oleh tubulus dan tidak muncul dalam

urine meskipun sejumlah besar zat tersebut difiltrasi oleh kapiler glomerulus.

Setiap proses filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus diatur menurut kebutuhan tubuh. Sebagai contoh, jika terdapat kelebihan natrium dalam tubuh, laju filtrasi natrium meningkat dan sebagian kecil natrium hasil filtrasi akan direabsorpsi, sehingga menyebabkan peningkatan ekskresi natrium urine.

Untuk sebagian besar zat, laju filtrasi dan reabsorpsi relatif sangat besar dibandingkan laju ekskresi. Oleh karena itu, sedikit perubahan pada proses filtrasi atau reabsorpsi dapat menyebabkan perubahan yang relatif besar dalam ekskresi ginjal. Sebagai contoh, kenaikan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang hanya 10 persen (dari 180 menjadi 198 L/hari) akan meningkatkan volume urine 13 kali lipat (dari 1,5 menjadi 19,5 L/hari) jika reabsorpsi tubulus tetap konstan. Pada kenyataannya, perubahan filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubulus selalu bekerja dengan cara yang terkoordinasi untuk menghasilkan perubahan ekskresi ginjal yang sesuai.

**Mengapa Sejumlah Besar Zat Terlarut yang Difiltrasi Kemudian Direabsorpsi oleh Ginjal?** Kita mungkin bertanya makna dibalik filtrasi sejumlah besar air dan zat terlarut yang kemudian sebagian besar akan direabsorpsi. Salah satu keuntungan dari LFG yang tinggi yaitu membuat ginjal mampu menyingkirkan produk sisa dari tubuh dengan cepat, yang terutama bergantung pada filtrasi glomerulus untuk ekskresinya. Kebanyakan produk sisa tersebut direabsorpsi sedikit oleh tubulus dan, oleh karena itu, bergantung pada LFG yang tinggi untuk penyingkiran yang efektif dari tubuh.

Keuntungan kedua dari LFG yang tinggi yaitu menyebabkan semua cairan tubuh dapat difiltrasi dan diproses lebih sering oleh ginjal setiap hari. Oleh karena seluruh volume plasma hanya kira-kira 3 liter, sedangkan LFG sekitar 180 L/hari, ini menunjukkan bahwa seluruh plasma dapat difiltrasi dan diproses kira-kira 60 kali setiap hari. LFG yang tinggi ini menyebabkan ginjal mampu mengatur volume dan komposisi cairan tubuh secara tepat dan cepat.

## Filtrasi Glomerulus—Langkah Pertama Pembentukan Urine

### Komposisi Filtrat Glomerulus

Pembentukan urine dimulai dengan filtrasi sejumlah besar cairan melalui kapiler glomerulus ke dalam kapsula Bowman. Seperti kebanyakan kapiler, kapiler glomerulus juga relatif impermeabel terhadap protein, sehingga cairan hasil filtrasi (disebut *filtrat glomerulus*) pada dasarnya bersifat bebas protein dan tidak mengandung elemen selular, termasuk sel darah merah.

Konsentrasi filtrat glomerulus lainnya, termasuk sebagian besar garam dan molekul organik, serupa dengan konsentrasinya dalam plasma. Pengecualian terhadap keadaan umum ini ialah beberapa zat dengan berat molekul ringan, seperti kalsium dan asam lemak, yang tidak difiltrasi secara bebas karena zat tersebut sebagian terikat pada protein plasma. Misalnya hampir setengah dari kalsium plasma dan sebagian besar asam lemak plasma terikat pada protein, dan bagian yang terikat ini tidak difiltrasi dari kapiler glomerulus.

### LFG Mencakup 20 Persen dari Aliran Plasma Ginjal

Seperti pada kapiler lain, LFG ditentukan oleh (1) keseimbangan antara daya osmotik koloid dan hidrostatik yang bekerja pada membran kapiler dan (2) koefisien filtrasi kapiler (Kf), hasil permeabilitas dan filtrasi daerah permukaan kapiler. Kapiler glomerulus mempunyai laju filtrasi yang jauh lebih tinggi dibandingkan sebagian besar kapiler lainnya karena tekanan hidrostatik glomerulus yang tinggi dan Kf yang besar. Pada orang dewasa normal, LFG-nya sekitar 125 ml/menit, atau 180 L/hari. Fraksi aliran plasma renal yang difiltrasi (fraksi filtrasi) rata-rata sekitar 0,2; ini berarti kira-kira 20 persen plasma yang mengalir melalui ginjal akan difiltrasi oleh kapiler glomerulus. Fraksi filtrasi dihitung sebagai berikut.

$$\text{Fraksi filtrasi} = \text{LFG}/\text{Aliran plasma ginjal}$$

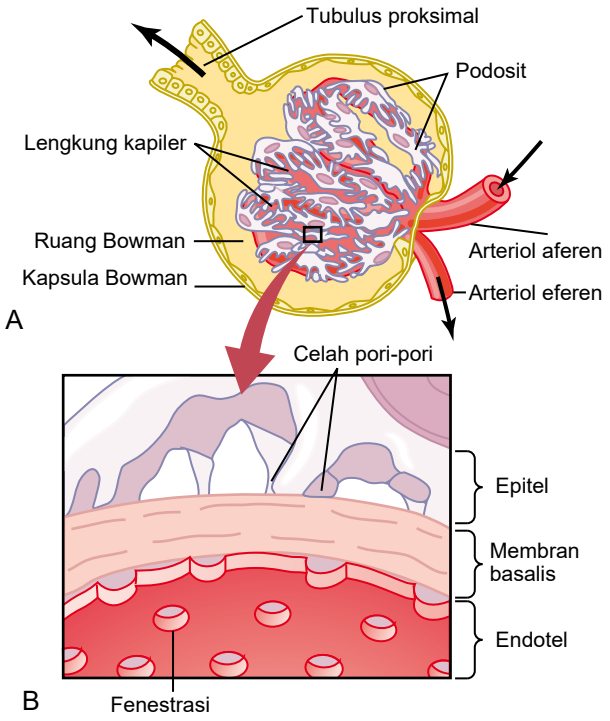
### Membran Kapiler Glomerulus

Membran kapiler glomerulus mirip dengan membran kapiler yang lain, hanya membran ini mempunyai tiga (membran lain biasanya dua) lapisan utama: (1) *endotel* kapiler, (2) *membran basalis*, dan (3) lapisan *sel epitelial* (podosit) yang mengelilingi permukaan luar membran basalis kapiler (Gambar 26-11). Lapisan-lapisan ini bersama-sama membentuk sawar filtrasi, yang walaupun terdiri atas tiga lapisan dapat menyaring air dan zat terlarut beberapa ratus kali lebih banyak daripada membran kapiler yang biasa. Meskipun pada laju filtrasi yang tinggi ini, membran kapiler glomerulus biasanya mencegah filtrasi protein plasma.

Laju filtrasi tinggi yang melintasi membran kapiler glomerulus sebagian merupakan akibat dari sifat khusus yang dimilikinya. *Endotel* kapiler mempunyai ribuan lubang kecil yang disebut *fenestra*, mirip dengan kapiler fenestra yang ditemukan di hati. Meskipun fenestrasinya relatif besar, sel endotel kaya akan muatan negatif tertentu yang menghambat lewatnya protein plasma.

*Membran basalis* yang mengelilingi endotel terdiri atas jalinan serat kolagen dan proteoglikan yang memiliki suatu ruangan celah besar yang dapat menyaring sejumlah besar air dan zat terlarut kecil. Membran basalis efektif mencegah filtrasi protein plasma, sebagian karena muatan listrik sangat negatif yang berasal dari proteoglikan.

Bagian akhir dari membran glomerulus adalah lapisan sel epitel yang membatasi permukaan luar glomerulus. Sel-sel ini tidak rata tetapi mempunyai tonjolan panjang seperti kaki (podosit) yang mengelilingi permukaan luar kapiler (lihat Gambar 26-11). Tonjolan kaki ini dipisahkan oleh celah yang disebut *celah pori-pori* (*slit pores*) yang dilalui oleh filtrat glomerulus. Sel-sel epitel, yang juga memiliki muatan negatif, merupakan pembatas tambahan terhadap filtrasi protein plasma. Jadi, seluruh lapisan pada dinding kapiler glomerulus merupakan sawar untuk filtrasi protein plasma.




**Gambar 26-11 A,** Ultrastruktur dasar kapiler glomerulus. **B**, Potongan melintang membran kapiler glomerulus dan komponen utamanya: endotel kapiler, membran basalis, dan epitel (podosit).

**Kemampuan Filtrasi Zat Terlarut Berbanding Terbalik dengan Ukurannya.** Membran kapiler glomerulus lebih tebal dibandingkan kebanyakan membran kapiler lainnya, tetapi juga jauh lebih berpori-pori, dan karena itu, menyaring cairan dengan kecepatan yang tinggi. Meskipun laju filtrasi tinggi, sawar filtrasi glomerulus bersifat selektif dalam menentukan molekul yang akan difiltrasi, berdasarkan ukuran dan muatan listriknya.

Tabel 26-1 mencantumkan pengaruh dari ukuran molekul terhadap kemampuan filtrasi berbagai molekul. Kemampuan filtrasi 1,0 berarti bahwa zat difiltrasi secara bebas seperti air; kemampuan filtrasi 0,75 berarti bahwa zat hanya difiltrasi 75 persen dari kecepatan filtrasi air. Perhatikan bahwa elektrolit seperti natrium dan senyawa organik yang kecil seperti glukosa, akan difiltrasi secara bebas. Bila berat molekulnya mendekati berat molekul albumin, kemampuan filtrasi akan menurun secara cepat, mendekati nol.

**Molekul Besar yang Bermuatan Negatif Lebih Sukar Difiltrasi Dibandingkan dengan Molekul Bermuatan Positif dengan Ukuran yang Sama.** Diameter molekul protein plasma albumin kira-kira hanya 6 nanometer, sedangkan pori-pori membran glomerulus diperkirakan sekitar 8 nanometer (80 angstrom). Namun, filtrasi albumin terbatas, karena adanya muatan negatif dan tolakan elektrostatik yang dihasilkan oleh muatan negatif proteoglikan dinding kapiler glomerulus.

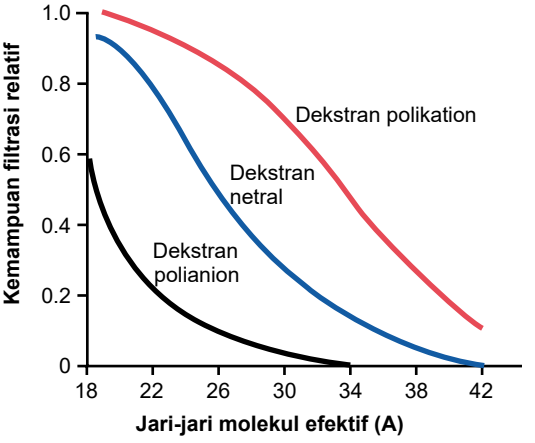
Gambar 26-12 memperlihatkan bagaimana pada glomerulus, muatan listrik dapat memengaruhi filtrasi dekstran dengan berat molekul yang berbeda-beda. Dekstran merupakan polisakarida

Tabel 26-1 Kemampuan Kapiler Glomerulus Memfiltrasi Berbagai Zat oleh Berdasarkan Berat Molekulnya

| Zat | Berat Molekul | Kemampuan Filtrasi |
|---|---|---|
| Air | 18 | 1.0 |
| Natrium | 23 | 1.0 |
| Glukosa | 180 | 1.0 |
| Inutin | 5,500 | 1.0 |
| Mioglobin | 17,000 | 0.75 |
| Albumin | 69,000 | 0.005 |

yang dapat dibentuk menjadi molekul netral atau molekul bermuatan positif atau negatif. Perhatikan berapa pun ukuran jari-jari molekul tersebut, molekul dengan muatan positif lebih mudah difiltrasi dibandingkan dengan molekul bermuatan negatif. Dekstran netral juga lebih mudah difiltrasi dibanding-kan dekstran bermuatan negatif dengan berat molekul yang sama. Penyebab perbedaan kemampuan filtrasi ini ialah muatan negatif pada membran basalis dan podosit yang merupakan cara penting untuk menyaring molekul bermuatan negatif yang besar, termasuk protein plasma.

Pada penyakit ginjal tertentu, muatan negatif pada membran dasar menjadi hilang bahkan sebelum terlihat perubahan pada histologi ginjalnya, yaitu suatu keadaan yang disebut *nefropati perubahan minimal.* Akibat hilangnya muatan negatif pada membran basalis ini, beberapa protein dengan berat molekul lebih rendah, terutama albumin, akan difiltrasi dan tampak dalam urine, keadaan ini dikenal sebagai *proteinuria* atau *albuminuria.*




**Gambar 26-12** Pengaruh radius molekul dan muatan listrik dekstran terhadap kemampuan filtrasinya oleh kapiler glomerulus. Nilai 1,0 menunjukkan bahwa zat tersebut difiltrasi secara bebas seperti air, sedangkan nilai 0 menunjukkan bahwa zat tersebut tidak difiltrasi. Dekstran adalah suatu polisakarida yang dapat dibuat sebagai molekul netral atau molekul bermuatan negatif atau positif dan dengan berat molekul yang berbeda-beda.

## Penentu LFG

LFG ditentukan oleh (1) jumlah daya hidrostatik dan osmotik koloid pada membran glomerulus, yang menghasilkan *tekanan filtrasi neto,* dan (2) koefisien filtrasi kapiler glomerulus, $K_f$ Secara matematis, LFG merupakan hasil dan $K_f$ dan tekanan filtrasi akhir:

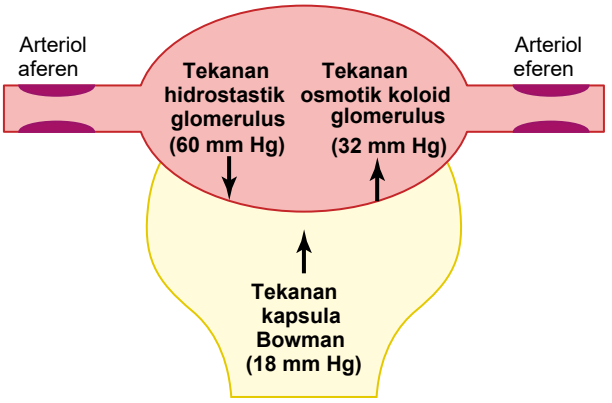
$$\text{LFG} = K_f \times \text{Tekanan filtrasi akhir}$$

Tekanan filtrasi neto merupakan jumlah daya osmotik koloid dan hidrostatik yang mendorong atau melawan filtrasi pada kapiler glomerulus (Gambar 26-13). Daya ini meliputi (1) tekanan hidrostatik di dalam kapiler glomerulus (tekanan hidrostatik glomerulus, $P_G$), yang mendorong filtrasi; (2) tekanan hidrostatik dalam kapsula Bowman ($P_B$) di luar kapiler, yang melawan filtrasi; (3) tekanan osmotik koloid protein plasma di dalam kapiler glomerulus ($\pi_G$), yang melawan filtrasi; dan (4) tekanan osmotik koloid protein dalam kapsula Bowman ($\pi_B$), yang mendorong filtrasi. (Pada keadaan normal, konsentrasi protein dalam filtrat glomerulus sedemikian rendahnya sehingga tekanan osmotik koloid cairan di kapsula Bowman dianggap nol).

Oleh karena itu, LFG dapat dinyatakan sebagai:

$$\text{LFG} = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

Meskipun nilai normal untuk penentu LFG tidak dihitung secara langsung pada manusia, namun nilai ini telah dihitung pada hewan seperti anjing dan tikus. Berdasarkan hasil pada hewan, daya normal yang mendorong dan melawan filtrasi glomerulus pada manusia diduga sebagai berikut (lihat Gambar 26-13).




| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tekanan Filtrasi (mm Hg) | = | Tekanan Hidrostatik glomerulus (60 mmHg) | – | Tekanan kapsul Bowman (18 mm Hg) | – | Tekanan onkotik glomerulus (32 mmHg) |

**Gambar 26-13** Ringkasan berbagai daya yang menyebabkan filtrasi oleh kapiler glomerulus. Nilai yang tampak pada gambar merupakan nilai perkiraan untuk manusia sehat.

| | |
|---|---|
| **Daya yang Mendorong Filtrasi (mm Hg)** | |
| Tekanan hidrostatik glomerulus | 60 |
| Tekanan osmotik koloid di kapsula Bowman | 0 |
| **Daya yang Melawan Filtrasi (mm Hg)** | |
| Tekanan hidrostatik di kapsula Bowman | 18 |
| Tekanan osmotik koloid di kapiler glomerulus | 32 |

**Tekanan filtrasi akhir = 60 — 18 — 32 = +10 mm Hg**

Beberapa nilai tersebut dapat berubah secara nyata pada berbagai keadaan fisiologis, sedangkan nilai lainnya terutama berubah pada keadaan penyakit tertentu, seperti yang akan dibahas kemudian.

### Peningkatan LFG Akibat Peningkatan Koefisien Filtrasi Kapiler Glomerulus

$K_f$ merupakan ukuran hasil konduktivitas hidraulik dan luas permukaan kapiler glomerulus. $K_f$ tidak dapat diukur secara langsung, tetapi diperkirakan secara eksperimental dengan cara membagi laju filtrasi glomerulus dengan tekanan filtrasi neto:

$$K_f = \text{LFG}/\text{Tekanan filtrasi neto}$$

Oleh karena LFG total untuk kedua ginjal kira-kira 125 ml dan tekanan filtrasi akhir 10 mm Hg, maka Kfnormal kira-kira 12,5 ml/menit/mm Hg dari tekanan filtrasi tersebut. Jika $K_f$ dinyatakan per 100 gram berat ginjal, rata-rata $K_f$ sekitar 4,2 ml/menit/mm Hg per 100 gram berat ginjal, nilai tersebut 400 kali lebih besar dari $K_f$ pada kebanyakan sistem kapiler tubuh lainnya; rata-rata $K_f$ pada banyak jaringan tubuh lainnya kira-kira hanya 0,01 ml/menit/mm Hg per 100 gram. $K_f$ kapiler glomerulus yang tinggi ini sangat memengaruhi laju filtrasi cairannya yang cepat.

Meskipun peningkatan $K_f$ akan menaikkan LFG dan penurunan $K_f$ akan mengurangi LFG, perubahan $K_f$ mungkin bukan merupakan mekanisme utama pengaturan LFG normal dari hari ke hari. Namun, beberapa penyakit akan menurunkan $K_f$ dengan cara mengurangi jumlah kapiler glomerulus fungsional (dengan demikian mengurangi luas permukaan untuk filtrasi) atau dengan menambah ketebalan membran kapiler glomerulus dan mengurangi konduktivitas hidrauliknya. Sebagai contoh, diabetes melitus atau hipertensi kronis yang tidak terkontrol akan menurunkan $K_f$ secara bertahap dengan meningkatkan ketebalan membran basalis kapiler glomerulus dan, pada akhirnya akan merusak kapiler sedemikian berat sehingga kapiler menjadi tidak berfungsi.

### Penurunan LFG Akibat Peningkatan Tekanan Hidrostatik di Kapsula Bowman

Pengukuran langsung tekanan hidrostatik di kapsula Bowman dan pada berbagai tempat di tubulus proksimal pada binatang coba dengan menggunakan mikropipet, menunjukkan bahwa dalam keadaan normal perkiraan tekanan kapsula Bowman pada manusia ialah 18 mm Hg. Kenaikan tekanan hidrostatik pada kapsula Bowman akan menurunkan LFG, sedangkan penurunan

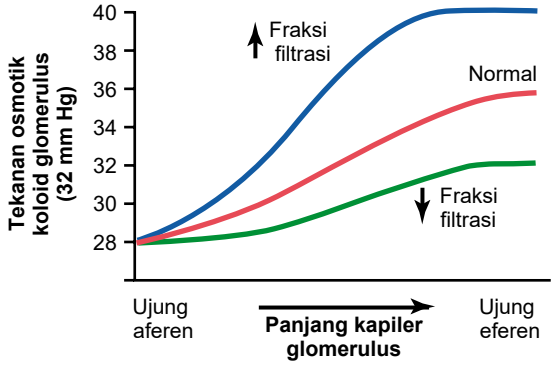
tersebut akan meningkatkan LFG. Namun, perubahan tekanan di kapsula Bowman biasanya bukan merupakan cara utama untuk mengatur LFG.

Dalam keadaan patologis tertentu yang disertai dengan obstruksi traktus urinarius, tekanan di kapsula Bowman dapat meningkat secara nyata, menyebabkan penurunan LFG yang berarti. Sebagai contoh, pengendapan kalsium atau asam urat dapat menyebabkan timbulnya "batu" pada traktus urinarius, sering kali di ureter, karena itu menghambat aliran traktus urinarius dan meningkatkan tekanan di kapsula Bowman. Hal ini menurunkan LFG dan akhirnya dapat menyebabkan hidronefrosis (peregangan dan pelebaran pelvis dan kalises ginjal) dan dapat merusak atau bahkan menghancurkan ginjal kecuali jika obstruksi dihilangkan.

### Penurunan LFG Akibat Peningkatan Tekanan Osmotik Koloid di Kapiler Glomerulus

Ketika darah mengalir dari arteriol aferen melalui kapiler glomerulus menuju ke arteriol eferen, konsentrasi protein plasma meningkat kira-kira 20 persen (Gambar 26-14). Alasannya ialah kira-kira seperlima cairan pada kapiler disaring ke dalam kapsula Bowman, sehingga akan memekatkan protein plasma glomerulus yang tidak disaring. Bila tekanan osmotik koloid plasma normal yang memasuki kapiler glomerulus besarnya 28 mm Hg, maka nilai tersebut biasanya meningkat menjadi kira-kira 36 mm Hg pada saat darah mencapai ujung eferen kapiler. Oleh karena itu, tekanan osmotik koloid rata-rata dari protein plasma kapiler glomerulus merupakan nilai pertengahan antara 28 dan 36 mm Hg, atau kira-kira 32 mm Hg.

Dengan demikian, ada dua faktor yang memengaruhi tekanan osmotik koloid kapiler glomerulus: (1) tekanan osmotik koloid plasma arterial dan (2) fraksi plasma yang disaring oleh kapiler glomerulus (fraksi filtrasi). Kenaikan tekanan osmotik koloid plasma arterial akan meningkatkan tekanan osmotik koloid di kapiler glomerulus, yang kemudian akan menurunkan LFG.




**Gambar 26-14** Peningkatan tekanan osmotik koloid dalam plasma yang mengalir melalui kapiler glomerulus. Biasanya, sekitar seperlima cairan dalam kapiler glomerulus difiltrasi ke dalam kapsula Bowman, dengan demikian akan memekatkan protein plasma yang tidak difiltrasi. Peningkatan fraksi filtrasi (laju filtrasi glomerulus/aliran plasma ginjal) meningkatkan laju tekanan osmotik koloid plasma di sepanjang kapiler glomerulus; penurunan fraksi filtrasi akan menimbulken efek sebaliknya.

*Kenaikan fraksi filtrasi juga akan memekatkan protein plasma dan meningkatkan tekanan osmotik koloid glomerulus* (lihat Gambar 26-14). Oleh karena fraksi filtrasi adalah LFG/aliran plasma ginjal, maka fraksi filtrasi dapat ditingkatkan dengan cara menaikkan LFG atau menurunkan aliran plasma ginjal. Sebagai contoh, penurunan aliran plasma ginjal tanpa perubahan awal LFG akan cenderung meningkatkan fraksi filtrasi, yang akan menaikkan tekanan osmotik koloid di kapiler glomerulus dan cenderung menurunkan LFG. Oleh karena itu, perubahan aliran darah ginjal dapat memengaruhi LFG terlepas dari perubahan tekanan hidrostatik glomerulus.

Pada kenaikan aliran darah ginjal, mula-mula hanya sedikit fraksi plasma yang disaring keluar dari kapiler glomerulus, sehingga kenaikan tekanan osmotik koloid di kapiler glomerulus yang lebih lambat dan efek penghambatan LFG lebih sedikit. *Akibatnya, walaupun dengan tekanan hidrostatik glomerulus yang konstan, laju aliran darah yang lebih besar ke dalam glomerulus cenderung akan meningkatkan LFG, dan laju aliran darah yang lebih rendah ke glomerulus cenderung akan menurunkan LFG.*

### Peningkatan LFG Akibat Peningkatan Tekanan Hidrostatik di Kapiler Glomerulus

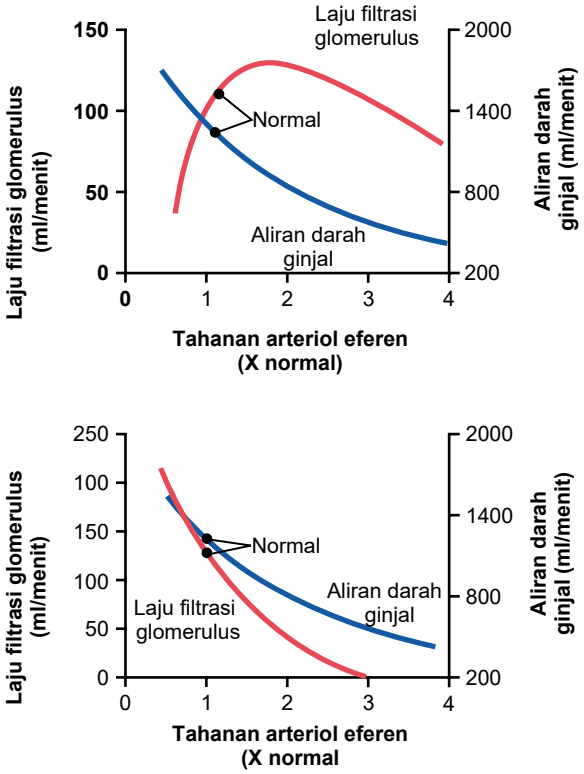
Pada kondisi normal, tekanan hidrostatik kapiler glomerulus diperkirakan besarnya sekitar 60 mm Hg. Perubahan tekanan hidrostatik glomerulus merupakan cara utama untuk mengatur LFG secara fisiologis. Kenaikan tekanan hidrostatik glomerulus akan meningkatkan LFG, sedangkan penurunan tekanan hidrostatik glomerulus akan mengurangi LFG.

Tekanan hidrostatik glomerulus ditentukan oleh tiga variabel, masing-masing variabel berada di bawah kendali fisiobogis: (1) *tekanan arteri,* (2) *tahanan arteriol aferen,* dan (3) *tahanan arteriol eferen.*

Kenaikan tekanan arteri cenderung meningkatkan tekanan hidrostatik glomerulus dan, karena itu, meningkatkan LFG. (Namun, seperti yang didiskusikan selanjutnya, efek ini ditopang oleh mekanisme autoregulasi yang mempertahankan tekanan glomerulus agar relatif konstan pada keadaan tekanan darah yang berubah-ubah).

Kenaikan tahanan arteriol aferen mengurangi tekanan hidrostatik glomerulus dan menurunkan LFG. Sebaliknya, dilatasi arteriol aferen meningkatkan tekanan hidrostatik glomerulus dan LFG (Gambar 26-15).

Konstriksi arteriol eferen meningkatkan tahanan aliran keluar dari kapiler glomerulus. Hal ini akan menaikkan tekanan hidrostatik glomerulus, dan sepanjang kenaikan tahanan eferen tidak mengurangi aliran darah ginjal terlalu banyak, maka LFG hanya meningkat sedikit (lihat Gambar 26-15). Namun, karena konstriksi arteriol eferen juga mengurangi aliran darah ginjal, fraksi filtrasi dan tekanan osmotik koloid glomerulus akan meningkat seiring dengan peningkatan tahanan arteriol eferen. Oleh karena itu, jika konstriksi arteriol eferen cukup berat (melebihi tiga kali lipat kenaikan tahanan arteriol eferen), maka kenaikan tekanan osmotik koloid akan melebihi kenaikan tekanan hidrostatik kapiler glomerulus yang disebabkan oleh konstriksi arteriol eferen. Bila hal ini terjadi, *daya neto* filtrasi menjadi menurun, menyebabkan penurunan LFG.




**Gambar 26-15** Pengaruh perubahan tahanan arteriol aferen atau eferen terhadap laju filtrasi glomerulus dan aliran darah ginjal.

Dengan demikian, konstriksi arteriol eferen mempunyai pengaruh bifasik terhadap LFG. Pada konstriksi tingkat sedang, terjadi sedikit kenaikan LFG, tetapi pada konstriksi yang berat, terjadi penurunan LFG. Penyebab utama penurunan LFG ini adalah sebagai berikut: Ketika konstriksi eferen menjadi berat dan konsentrasi protein plasma meningkat, terjadi peningkatan tekanan osmotik koloid yang cepat dan nonlinier yang disebabkan oleh efek Donnan; semakin tinggi konsentrasi protein, semakin cepat tekanan osmotik koloid meningkat karena interaksi ikatan ion terhadap protein plasma, yang juga menimbulkan efek osmotik, seperti yang dibahas pada Bab 16.

Singkatnya, konstriksi arteriol aferen menurunkan LFG. Namun, efek konstriksi arteriol eferen bergantung pada beratnya konstriksi; konstriksi eferen yang sedang akan menaikkan LFG, tetapi konstriksi eferen yang berat (lebih dari tiga kali lipat kenaikan tahanan) cenderung akan menurunkan LFG.

Tabel 26-2 merangkum berbagai faktor yang dapat menurunkan LFG.

## Aliran Darah Ginjal

Pada laki-laki biasa dengan berat badan 70 kg, gabungan aliran darah yang melalui kedua ginjal kira-kira 1.100 ml/ menit, atau kira-kira 22 persen dari curah jantung. Dengan mempertimbangkan bahwa kedua ginjal hanya mencakup 0,4 persen dari total berat badan, kita dapat segera melihat bahwa ginjal menerima aliran darah yang sangat tinggi dibandingkan organ lain.

**Tabel 26-2** Berbagai Faktor yang Dapat Menurunkan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)

| Faktor Fisika* | Penyebab Fisiologis/Patofisiologis |
|---|---|
| $\downarrow K_f \rightarrow \downarrow$ GFR | Penyakit ginjal, diabetes melitus, hipertensi |
| $\uparrow P_B \rightarrow \downarrow$ GFR | Obstruksi saluran kemih (misalnya batu ginjal) |
| $\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow$ GFR | $\downarrow$ Aliran darah ginjal, peningkatan protein plasma |
| $\downarrow P_G \rightarrow \downarrow$ GFR | |
| $\downarrow A_P \rightarrow \downarrow P_G$ | $\downarrow$ Tekanan arteri (hanya sedikit berpengaruh karena adanya autoregulasi) |
| $\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$ | $\downarrow$ Angiotensin II (obat yang menghambat pembentukan angiotensin II) |
| $\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$ | $\uparrow$ Aktivitas simpatis, hormon vasokonstriksi (misalnya, norepinefrin dan endotelin) |

*Perubahan faktor tersebut ke arah sebaliknya (bertawanan), biasanya akan meningkatkan LFG.

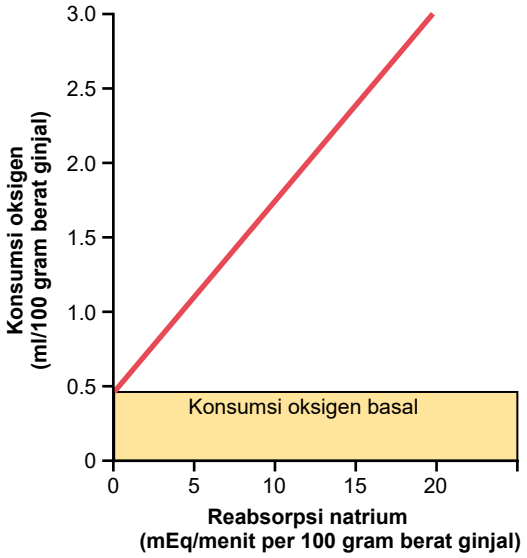
$K_f$, koefisien filtrasi glomerulus; $P_B$, tekanan hidrostatik kapsula Bowman; $\pi_G$, tekanan osmotik koloid kapiter glomerulus; $P_G$, tekanan hidrostatik kapiler glomerulus; $A_p$, tekanan arteri sistemik; $R_E$, tahanan aretriot eferen; $R_A$, tahanan arteriol aferen.

Seperti pada jaringan lainnya, aliran darah menyuplai ginjal dengan nutrisi dan mengeluarkan produk sisa. Namun, aliran tinggi yang menuju ginjal tersebut sangat melebihi kebutuhan ini. Tujuan penambahan aliran ini adalah untuk memberi cukup plasma untuk laju filtrasi glomerulus yang tinggi yang penting untuk pengaturan volume cairan tubuh dan konsentrasi zat terlarut secara tepat. Seperti yang diperkirakan, mekanisme yang mengatur aliran darah ginjal berkaitan erat dengan pengaturan LFG dan fungsi ekskresi ginjal.

### Aliran Darah Ginjal dan Konsumsi Oksigen

Untuk setiap gram berat, ginjal biasanya mengonsumsi oksigen sebanyak dua kali lipat dari konsumsi otak tetapi memiliki aliran darah hampir tujuh kali lipat lebih besar daripada otak. Jadi, oksigen yang dikirimkan ke ginjal jauh melebihi kebutuhan metaboliknya, dan ekstraksi oksigen di arteri-vena relatif rendah dibandingkan di sebagian besar jaringan lainnya.

Sejumlah besar oksigen yang dikonsumsi oleh ginjal dikaitkan dengan laju reabsorpsi aktif natrium yang tinggi pada tubulus ginjal. Jika aliran darah ginjal dan LFG berkurang dan lebih sedikit natrium yang difiltrasi, maka lebih sedikit natrium yang direabsorpsi dan lebih sedikit pula oksigen yang dikonsumsi. Oleh karena itu, konsumsi oksigen ginjal bervariasi sesuai dengan reabsorpsi natrium di tubulus ginjal, yang kemudian berkaitan erat dengan LFG dan laju filtrasi natrium (Gambar 26-16). Jika filtrasi glomerulus berhenti sama sekali, reabsorpsi natrium ginjal juga akan berhenti, dan konsumsi oksigen menurun menjadi sekitar seperempat nilai normal. Konsumsi oksigen sisanya mencerminkan kebutuhan metabolik dasar dari sel-sel ginjal.




**Gambar 26-16** Hubungan antara konsumsi oksigen dan reabsorpsi natrium pada ginjal seekor anjing. (Kramer K, Deetjen P: *Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. Pflugers Arch Physiol* 271:782, 1960.)

## Penentu Aliran Darah Ginjal

Aliran darah ginjal ditentukan oleh gradien tekanan pada pembuluh renal (perbedaan antara tekanan hidrostatik di arteri renalis dan vena renalis), dibagi dengan tahanan pembuluh renal total:

$$\frac{\text{(Tekanan arteri renalis —Tekanan vena renalis)}}{\text{Tahanan pembuluh renal total}}$$

Tekanan arteri renalis kira-kira sama dengan tekanan arteri sistemik, dan tekanan vena renalis rata-rata sekitar 3 sampai 4 mm Hg, pada sebagian besar kondisi. Seperti pada sistem pembuluh darah lainnya, tahanan pembuluh tenal total di seluruh ginjal ditentukan oleh jumlah tahanan pada masing-masing segmen pembuluh darah, termasuk arteri, arteriol, kapiler, dan vena (Tabel 26-3).

Sebagian besar tahanan pembuluh renal terletak pada tiga segmen utama: arteri interlobularis, arteriol aferen, dan arteriol eferen. Tahanan di pembuluh ini dikontrol oleh sistem saraf simpatis, berbagai hormon, dan mekanisme pengaturan internal ginjal setempat, seperti yang akan dibahas kemudian. Kenaikan tahanan pada setiap segmen pembuluh darah ginjal cenderung akan mengurangi aliran darah ginjal, sedangkan penurunan tahanan vaskular akan meningkatkan aliran darah ginjal jika tekanan arteri dan vena renalis tetap konstan.

Walaupun perubahan tekanan arteri mempunyai beberapa pengaruh terhadap aliran darah ginjal, ginjal mempunyai mekanisme yang efektif untuk mempertahankan aliran darah ginjal dan LFG agar relatif konstan pada kisaran tekanan arteri antara 80 dan 170 mm Hg, proses yang disebut *autoregulasi*. Kapasitas autoregulasi ini terjadi melalui mekanisme yang seluruhnya intrinsik pada ginjal, seperti yang akan kita bahas kemudian dalam bab ini.

Tabel 26-3 Perkiraan Tekanan dan Tahanan Vaskular Peredaran Darah pada Ginjal Normal

| Pembuluh | Tekanan dalam Pembuluh (mm Hg) | | Persentase Tahanan Pembuluh Renal Total |
|---|---|---|---|
| | *Awal* | *Akhir* | |
| Arteri renal | 100 | 100 | ≈0 |
| Arteri interlobaris, arkuata, dan interlobularis | ≈100 | 85 | ≈16 |
| Arteriol aferen | 85 | 60 | ≈26 |
| Kapiler glomerulus | 60 | 59 | ≈1 |
| Arteriol eferen | 60 | 59 | ≈1 |
| Kapiler peritubulus | 59 | 18 | ≈43 |
| Vena interlobaris, arkuata, dan | 18 | 8 | ≈10 |
| interlobularis | 8 | 4 | ≈4 |
| Vena renalis | 4 | ≈4 | ≈0 |

## Aliran Darah dalam Vasa Rekta Medula Ginjal Jauh Lebih Rendah Dibandingkan dengan Aliran dalam Korteks Ginjal

Bagian luar ginjal, yaitu korteks renal, menerima sebagian besar aliran darah ginjal. Aliran darah pada medula ginjal hanya mencakup 1 sampai 2 persen dari aliran darah ginjal total. Aliran ke medula ginjal dipasok oleh bagian khusus dari sistem kapiler peritubulus yang disebut *vasa rekta*. Pembuluh ini turun menuju medula dan berjalan paralel dengan ansa Henle untuk kemudian melengkung kembali ke atas bersama dengan ansa Henle dan kembali ke korteks sebelum mengalir ke sistem vena. Seperti yang dibahas pada Bab 28, vasa rekta berperan penting dalam memungkinkan ginjal untuk membentuk urine yang pekat.

## Kontrol Fisiologis terhadap Filtrasi Glomerulus dan Aliran Darah Ginjal

Penentu LFG yang paling bervariasi dan menjadi subjek kontrol fisiologis ialah tekanan hidrostatik glomerulus dan tekanan osmotik koloid di kapiler glomerulus. Selanjutnya, variabel ini dipengaruhi oleh sistem saraf simpatis, hormon dan autakoid (zat vasoaktif yang dilepaskan dalam ginjal dan bekerja secara lokal), dan kontrol umpan balik lainnya yang bersifat intrinsik terhadap ginjal.

### Penurunan LFG Akibat Aktivasi Sistem Saraf Simpatis

Pada dasarnya semua pembuluh darah ginjal, termasuk arteriol aferen dan eferen, kaya akan persarafan serat saraf simpatis. Aktivasi saraf simpatis ginjal yang kuat dapat mengakibatkan konstriksi arteriol ginjal dan menurunkan aliran darah ginjal serta LFG. Rangsang simpatis yang ringan

atau sedang memberikan pengaruh yang kecil pada aliran darah ginjal dan LFG. Sebagai contoh, aktivasi refleks sistem saraf simpatis yang disebabkan oleh penurunan sedang pada tekanan baroreseptor di sinus karotid atau reseptor kardiopulmonal hanya memberikan pengaruh kecil pada aliran darah ginjal atau LFG.

Saraf simpatis ginjal tampaknya berperan penting dalam menurunkan LFG selama gangguan akut dan berat, yang berlangsung selama beberapa menit sampai beberapa jam, seperti yang ditimbulkan oleh reaksi pertahanan, iskemia otak, atau perdarahan hebat. Pada orang sehat dalam keadaan istirahat, tampaknya tonus simpatis hanya akan memberi sedikit pengaruh terhadap aliran darah ginjal.

## Kontrol Hormonal dan Autakoid pada Sirkulasi Ginjal

Beberapa hormon dan autakoid dapat memengaruhi LFG dan aliran darah ginjal, seperti yang dicantumkan pada Tabel 26-4.

**Norepinefrin, Epinefrin, dan Endotelin Menyebabkan Konstriksi Pembuluh Darah Ginjal dan Menurunkan LFG.** Hormon yang mengakibatkan konstriksi arteriol aferen dan eferen, sehingga menyebabkan penurunan LFG dan aliran darah ginjal, antara lain ialah *norepinefrin* dan epinefrin yang dilepaskan dari medula adrenal. Pada umumnya, kadar hormon-hormon tersebut dalam darah sejajar dengan aktivitas sistem saraf simpatis; jadi, norepinefrin dan epinefrin hanya memberi sedikit pengaruh pada hemodinamika ginjal kecuali dalam kondisi yang ekstrem, seperti perdarahan hebat.

Vasokonstriktor lain, yaitu *endotelin,* adalah suatu peptida yang dapat dilepaskan oleh sel endotel vaskular ginjal atau jaringan lain yang rusak. Peran fisiologis autakoid ini tidak seluruhnya dimengerti. Namun, jika pembuluh darah terpotong, sehingga endotel rusak dan melepaskan endotelin, maka vasokonstriktor kuat ini dapat membantu hemostasis (mengurangi kehilangan darah). Kadar endotelin dalam plasma juga meningkat pada keadaan sakit tertentu yang disertai dengan cedera vaskular, seperti toksemia pada kehamilan, gagal ginjal akut, dan uremia kronis, dan mungkin berperan dalam proses vasokonstriksi ginjal dan menurunkan LFG pada beberapa keadaan yang patofisiologis ini.

Tabel 26-4 Hormon dan Autakoid yang Memengaruhi LFG

| Hormon atau Autakoid | Pengaruhnya pada LFG |
|---|---|
| Norepinefrin | ↓ |
| Epinefrin | ↓ |
| Endotelin | ↓ |
| Angiotensin II | ↔ (mencegah ↓) |
| *Endothelial-derived nitric oxide* | ↑ |
| Prostaglandin | ↑ |

**Angiotensin II Lebih Cenderung Menyebabkan Konstriksi Arteriol Eferen pada Sebagian Besar Keadaan Fisiologis.** Vasokonstriktor ginjal yang kuat, yaitu *angiotensin 11*, dapat dianggap sebagai hormon yang beredar, dan juga sebagai autakoid yang dihasilkan secara lokal, karena dibentuk dalam ginjal dan sirkulasi sistemik. Reseptor untuk angiotensin II ada di hampir semua pembuluh darah ginjal. Namun demikian, pembuluh darah praglomerular, terutama arteriol aferen nampaknya relatif terlindungi dari konstriksi akibat angiotensin II pada sebagian besar keadaan fisiologis yang berkaitan dengan pengaktifan sistem renin-angiotensin seperti selama diet rendah-natrium atau tekanan perfusi ginjal yang berkurang akibat stenosis arteri renalis. Perlindungan ini disebabkan oleh pelepasan vasodilator, terutama *oksida nitrat* dan *prostaglandin*, yang meniadakan pengaruh vasokonstriktor angiotensin II di pembuluh darah ini.

Namun demikian, arteriol eferen sangat peka terhadap angiotensin II. Oleh karena angiotensin II secara khusus menyebabkan konstriksi arteriol eferen pada sebagian besar keadaan fisiologis, maka peningkatan kadar angiotensin II akan meningkatkan tekanan hidrostatik glomerulus dan menurunkan aliran darah ginjal. Kita harus ingat bahwa kenaikan pembentukan angiotensin II biasanya terjadi pada keadaan yang disertai dengan penurunan tekanan arteri atau kehilangan volume, yang cenderung menurunkan LFG. Pada keadaan ini, kenaikan kadar angiotensin II, yang menyebabkan konstriksi arteriol eferen, dapat membantu *mencegah* penurunan tekanan hidrostatik glomerulus dan LFG; namun, pada saat yang sama, penurunan aliran darah ginjal yang disebabkan oleh konstriksi arteriol eferen turut berperan dalam penurunan aliran darah yang melalui kapiler peritubulus, yang kemudian menyebabkan kenaikan reabsorpsi natrium dan air, seperti yang dibahas pada Bab 27.

Jadi, kenaikan kadar angiotensin II yang terjadi pada diet rendah natrium atau kehilangan volume, dapat membantu mempertahankan LFG dan ekskresi produk sisa metabolik (seperti ureum dan kreatinin) yang normal, yang ekskresinya bergantung pada filtrasi glomerulus; pada waktu yang bersamaan, konstriksi arteriol eferen yang dipicu oleh angiotensin II dapat menyebabkan kenaikan reabsorpsi natrium dan air di dalam tubulus, yang membantu memulihkan volume darah dan tekanan darah. Efek angiotensin II dalam membantu "autoregulasi" LFG ini akan dibahas kemudian dalam bab ini secara lebih detail.

***Endothelial-Derived Nitric Oxide* Menurunkan Tahanan Vaskular Ginjal dan Meningkatkan LFG.** Suatu jenis autakoid yang menurunkan tahanan vaskular ginjal dan dilepaskan oleh endotel vaskular ke seluruh tubuh disebut *endothelial-derived nitric oxide*. Produksi oksida nitrat (*nitric oxide*) dalam kadar basal tampaknya penting untuk mempertahankan vasodilatasi ginjal, sehingga memungkinkan ginjal untuk mengekskresikan natrium dan air dalam jumlah normal. Oleh karena itu, pemberian obat yang menghambat pembentukan oksida nitrat dapat meningkatkan tahanan vaskular ginjal dan menurunkan LFG serta ekskresi natrium urine, dan akhirnya menyebabkan tekanan darah tinggi. Pada beberapa pasien hipertensi atau pada pasien dengan aterosklerosis, kerusakan endotel pembuluh darah dan produksi oksida nitrat yang terganggu dapat berperan dalam meningkatkan vasokonstriksi ginjal dan peningkatan tekanan darah.

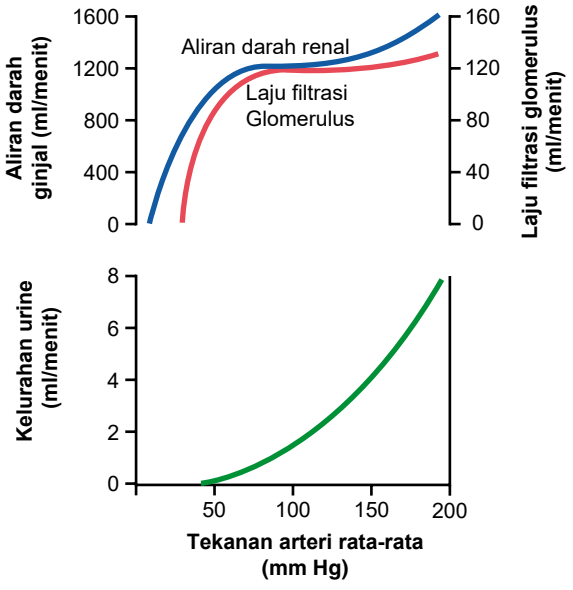
**Prostoglandin dan Bradikinin Cenderung Meningkatkan LFG.** Hormon dan autakoid yang menyebabkan vasodilatasi serta meningkatkan aliran darah ginjal dan LFG antara lain prostaglandin ($PGE_2$ dan $PGI_1$) dan bradikinin. Zat-zat ini dibahas pada Bab 17. Meskipun vasodilator ini tampaknya bukan merupakan faktor utama yang mengatur aliran darah ginjal atau LFG dalam kondisi normal, vasodilator tersebut dapat mengurangi efek vasokonstriktor ginjal akibat aktivasi saraf simpatis atau angiotensin II, terutama pengaruhnya terhadap konstriksi arteriol aferen.

Dengan melawan vasokonstriksi arteriol aferen, prostaglandin dapat membantu mencegah penurunan LFG dan aliran darah ginjal yang berlebihan. Dalam kondisi yang penuh stres, seperti pada keadaan kehilangan volume atau setelah operasi, pemberian obat anti-inflamasi nonsteroid, seperti aspirin, yang menghambat sintesis prostaglandin, dapat mengakibatkan penurunan LFG yang berarti.

## Autoregulasi LFG dan Aliran Darah Ginjal

Mekanisme umpan balik intrinsik terhadap ginjal dapat mempertahankan aliran darah ginjal dan LFG agar relatif konstan, walaupun terjadi perubahan tekanan darah arteri yang nyata. Mekanisme ini tetap berfungsi pada ginjal yang telah diangkat dari tubuh tetapi masih mendapat darah, dan bebas dari pengaruh sistemik. LFG dan aliran darah ginjal yang relatif konstan ini disebut *autoregulasi* (Gambar 26-17 ).

Fungsi utama autoregulasi aliran darah pada banyak jaringan lain selain ginjal adalah untuk mempertahankan oksigen dan bahan nutrisi lain dalam kadar normal, dan membuang produk sisa metabolisme, walaupun terjadi perubahan pada tekanan arteri. Pada ginjal, aliran darahnya jauh lebih tinggi daripada yang dibutuhkan untuk fungsi ini. Fungsi utama autoregulasi ginjal yaitu mempertahankan LFG agar relatif konstan dan memungkinkan kontrol yang tepat terhadap ekskresi air dan zat terlarut oleh ginjal.




**Gambar 26-17** Autoregulasi aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus tetapi tidak ada autoregulasi untuk aliran urine selama terjadi perubahan tekanan arteri ginjal.

LFG biasanya tetap diautoregulasi (agar tetap relatif konstan), walaupun terjadi fluktuasi tekanan arteri selama aktivitas yang biasa dilakukan oleh seseorang. Sebagai contoh, penurunan tekanan arteri sampai 75 mm Hg atau peningkatan sampai 160 mm Hg biasanya mengubah LFG kurang dari 10 persen. Pada umumnya, aliran darah ginjal diautoregulasi paralel dengan LFG, tetapi autoregulasi LFG lebih efisien pada kondisi tertentu.

### Arti Penting Autoregulasi LFG dalam Mencegah Perubahan Hebat Ekskresi Renal

Meskipun mekanisme autoregulasi ginjal tidak sempurna, tetapi dapat mencegah perubahan LFG serta ekskresi air dan zat terlarut yang hebat, yang akan terjadi pada setiap perubahan tekanan darah. Kita dapat memahami pentingnya autoregulasi secara kuantitatif dengan melihat besar relatif filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan ekskresi ginjal serta perubahan ekskresi ginjal yang akan terjadi tanpa mekanisme autoregulasi ini.

Dalam keadaan normal, nilai LFG kira-kira 180 L/ hari dan reabsorpsi tubulus 178,5 L/hari, menyisakan cairan 1,5 L/hari untuk diekskresikan ke dalam urine. Bila tidak ada autoregulasi, maka sedikit kenaikan tekanan darah (dari 100 menjadi 125 mm Hg) akan menyebabkan kenaikan LFG sebanyak 25 persen (dan kira-kira 180 menjadi 225 L/hari). Jika reabsorpsi tubulus tetap konstan sebesar 178,5 L/hari, kenaikan LFG akan meningkatkan aliran urine menjadi 46,5 L/hari (selisih antara LFG dan reabsorpsi tubulus), mengakibatkan peningkatan urine total lebih dari 30 kali. Oleh karena volume plasma total hanya kira-kira 3 liter, perubahan seperti itu akan menurunkan volume darah dengan cepat.

Pada kenyataannya, perubahan tekanan arteri hanya akan menimbulkan sedikit efek terhadap volume urine karena dua alasan: (1) autoregulasi ginjal mencegah perubahan LFG yang besar yang dapat terjadi, dan (2) terdapat mekanisme adaptif tambahan pada tubulus ginjal yang menyebabkannya meningkatkan laju reabsorbsi bila LFG meningkat, suatu fenomena yang disebut sebagai *imbangan glomerulotubulus* (dibahas pada Bab 27). Ternyata, meskipun dengan mekanisme kontrol yang khusus ini, perubahan tekanan arteri tetap memberi efek yang bermakna terhadap ekskresi air dan natrium oleh ginjal; hal ini disebut sebagai *diuresis tekanan* atau *natriuresis tekanan*, dan hal ini penting dalam pengaturan volume cairan tubuh dan tekanan arteri, seperti yang dibahas pada Bab 19 dan 29.

### Umpan Balik Tubuloglomerulus dan Autoregulasi LFG

Untuk melakukan fungsi autoregulasi, ginjal mempunyai mekanisme umpan balik yang menghubungkan perubahan konsentrasi natrium klorida di makula densa dengan pengaturan tahanan arteriol ginjal. Mekanisme umpan balik ini membantu menjamin pengiriman natrium klorida yang relatif konstan ke tubulus distal dan membantu mencegah fluktuasi ekskresi ginjal yang tidak benar yang akan terjadi bila

tidak ada mekanisme umpan balik ini. Pada banyak keadaan, mekanisme umpan balik ini mengautoregulasi aliran darah ginjal dan LFG secara bersamaan. Namun, karena mekanisme ini khusus langsung ditujukan untuk menstabilkan pengiriman natrium klorida ke tubulus distal, maka terdapat beberapa keadaan di mana LFG diautoregulasi dengan mengorbankan perubahan aliran darah ginjal, seperti yang dibahas kemudian.

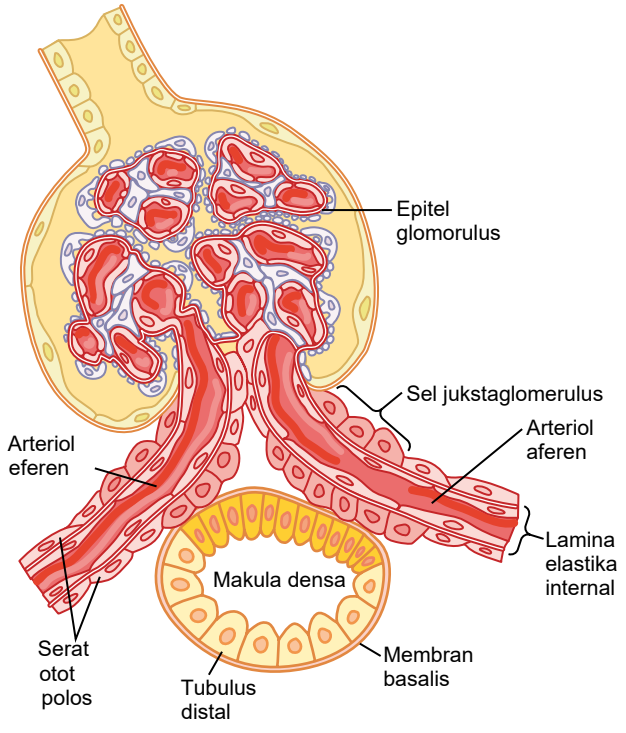
Mekanisme umpan balik tubuloglomerulus mempunyai dua komponen yang bekerja bersama-sama untuk mengontrol LFG: (1) mekanisme umpan balik anteriol aferen dan (2) mekanisme umpan balik arteriol eferen. Mekanisme umpan balik ini bergantung pada susunan anatomi khusus pada *kompleks jukstaglomerulus* (Gambar 26-18 ).

Kompleks jukstaglomerulus terdiri atas *sel-sel makula densa* pada bagian awal tubulus distal dan *sel-sel jukstaglomerulus* pada dinding anteriol aferen dan eferen. Makula densa merupakan kelompok sel epitel khusus pada tubulus distal yang berhubungan erat dengan anteriol aferen dan eferen. Sel makula densa mengandung aparatus Golgi, organel sekretorik intrasel yang mengarah ke arteriol, memberi kesan sel-sel tersebut mungkin menyekresikan zat ke arah arteriol.

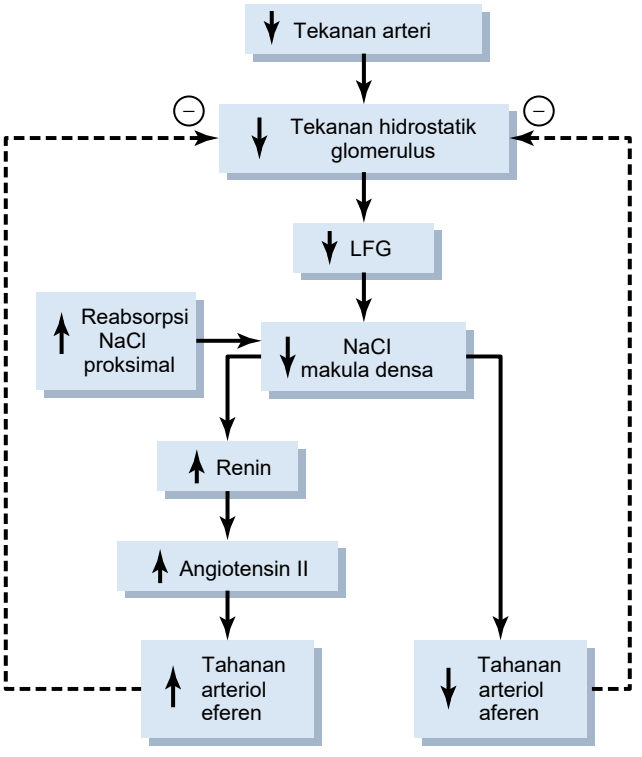
**Penurunan Natrium Klorida di Makula Densa Menyebabkan Dilatasi Arteriol Aferen dan Meningkatkan Pelepasan Renin.** Sel-sel makula densa merasakan adanya perubahan pengiriman volume ke tubulus distal melalui sinyal yang belum dimengerti sepenuhnya. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa penurunan LFG akan memperlambat laju aliran di ansa Henle, menyebabkan kenaikan reabsorpsi ion natrium dan klorida pada ansa Henle asenden dan karena itu menurunkan konsentrasi natrium klorida di sel-sel makula densa. Penurunan konsentrasi natrium klorida ini kemudian memicu sinyal yang berasal dari makula densa, dan memberikan dua efek (Gambar 26-19): (1) menurunkan tahanan aliran darah di arteriol aferen, yang meningkatkan tekanan hidrostatik glomerulus dan membantu mengembalikan LFG menjadi normal, dan (2) meningkatkan pelepasan renin dan sel-sel jukstaglomerulus pada arteriol aferen dan eferen, yang merupakan tempat penyimpanan utama untuk renin. Renin yang dilepaskan dari sel-sel ini kemudian berfungsi sebagai enzim untuk meningkatkan pembentukan angiotensin I, yang akan diubah menjadi angiotensin II. Akhirnya, angiotensin II mengakibatkan konstriksi arteriol eferen, sehingga meningkat-kan tekanan hidrostatik glomerulus dan membantu mengem-balikan LFG menjadi normal.

Dua komponen mekanisme umpan balik tubuloglomerulus ini bekerja sama melalui struktur anatomi khusus aparatus jukstaglomerulus, memberikan sinyal umpan balik ke kedua arteriol aferen dan eferen untuk autoregulasi LFG yang efisien selama perubahan tekanan arteri. Jika kedua mekanisme ini berfungsi bersama-sama, LFG hanya berubah beberapa persen, bahkan juga pada keadaan fluktuasi tekanan arteri yang besar, yaitu antara 75 dan 160 mm Hg.

**Hambatan Pembentukan Angiotensin II Menambah Penurunan Lebih Lanjut LFG selama Hipoperfusi Ginjal.** Seperti yang telah dibahas sebelumnya, efek konstriktor angiotensin II yang khusus pada arteriol eferen akan membantu mencegah penurunan tekanan hidrostatik glomerulus dan LFG yang berat jika tekanan perfusi ginjal menurun di bawah normal. Pemberian obat yang menghambat pembentukan angiotensin II (angiotensin-converting enzyme inhibitor) atau yang menghambat kerja angiotensin II (antagonis reseptor angiotensin II) menyebabkan penurunan LFG yang lebih




**Gambar 26-18** Struktur aparat jukstaglomerulus, menunjukkan kemungkinan perannya dalam mekanisme umpan balik untuk mengatur fungsi nefron.




**Gambar 26-19** Mekanisme umpan balik makula densa untuk autoregulasi tekanan hidrostatik glomerulus dan laju filtrasi glomerulus (LFG) selama penurunan tekanan arteri renalis.

besar daripada biasanya jika tekanan arteri renalis turun di bawah normal. Oleh karena itu, komplikasi penting dari penggunaan obat tersebut untuk mengobati pasien yang mempunyai hipertensi karena stenosis arteri renalis (hambatan parsial pada arteri renalis) adalah penurunan LFG yang hebat yang dapat menyebabkan gagal ginjal akut (pada beberapa kasus). Namun, obat-obat yang menghambat angiotensin II dapat berguna sebagai obat terapeutik pada banyak pasien hipertensi, gagal jantung kongestif, dan berbagai kondisi lain selama pasien tersebut tetap diawasi untuk memastikan tidak terjadi penurunan LFG yang hebat.

## Autoregulasi Miogenik Aliran Darah Ginjal dan LFG

Mekanisme lain yang membantu mempertahankan aliran darah ginjal dan LFG agar relatif konstan adalah kemampuan setiap pembuluh darah untuk menahan regangan yang terjadi selama kenaikan tekanan arteri, fenomena ini disebut *mekanisme miogenik*. Penelitian pada pembuluh darah (terutama arteriol kecil) di seluruh tubuh telah menunjukkan pembuluh tersebut berespons terhadap peningkatan tegangan dinding atau regangan dinding dengan cara mengontraksikan otot polos vaskular. Regangan dinding vaskular memudahkan peningkatan pergerakan ion kalsium dari cairan ekstrasel ke dalam sel, menyebabkan pembuluh berkontraksi melalui mekanisme yang dibahas pada Bab 8. Kontraksi ini mencegah regangan berlebihan pembuluh, dan pada waktu yang bersamaan, melalui kenaikan tahanan vaskular, membantu mencegah kenaikan aliran darah ginjal dan LFG yang berlebihan ketika tekanan arteri meningkat.

Meskipun mekanisme miogenik mungkin bekerja pada sebagian besar anteriol di seluruh tubuh, arti pentingnya terhadap autoregulasi aliran darah ginjal dan LFG dipertanyakan oleh beberapa ahli fisiologi, karena mekanisme yang sensitif-tekanan ini tidak mempunyai cara untuk langsung mendeteksi perubahan aliran darah ginjal atau LFG. Namun demikian, mekanisme ini mungkin lebih penting dalam melindungai ginjal dari kerusakan akibat hipertensi. Sebagai jawaban peningkatan tekanan darah mendadak, respons konstriktor miogenik di arteriola aferen terjadi dalam beberapa detik dan oleh karena itu melemahkan penghantaran peningkatan tekanan arteri ke kapiler glomerulus.

## Faktor Lain yang Meningkatkan Aliran Darah Ginjal dan LFG: Asupan Tinggi Protein dan Kenaikan Glukosa Darah Meskipun aliran

darah ginjal dan LFG relatif stabil pada banyak kondisi, namun terdapat beberapa keadaan yang disertai perubahan bermakna dari variabel-variabel ini. Sebagai contoh, *asupan tinggi protein diketahui dapat meningkatkan aliran darah ginjal dan LFG*. Pada diet tinggi protein yang kronis, seperti yang terjadi pada diet yang mengandung sejumlah besar daging, kenaikan LFG dan aliran darah ginjal ini sebagian disebabkan oleh pertumbuhan ginjal. Namun, LFG dan aliran darah ginjal meningkat 20-30 persen dalam waktu 1 atau 2 jam setelah seseorang makan makanan berprotein tinggi.

Salah satu keterangan peningkatan LFG ini adalah sebagai berikut: Daging berprotein tinggi meningkatkan pelepasan asam amino ke dalam darah, yang kemudian direabsorpsi di tubulus proksimal. Oleh karena asam amino dan natrium direabsorbsi bersama oleh tubulus proksimal, maka kenaikan reabsorbsi asam amino juga merangsang reabsorbsi natrium dalam tubulus proksimal. Penurunan pengiriman natrium ke makula densa (lihat Gambar 26-19) ini, kemudian mencetuskan penurunan tahanan arteriol aferen yang diperantarai oleh umpan balik tubuloglomerulus, seperti yang telah dibahas sebelumnya. Penurunan tahanan arteriol aferen akan meningkatkan aliran darah ginjal dan LFG. Kenaikan LFG ini menyebabkan ekskresi natrium dipertahankan pada kadar yang mendekati normal sementara terjadi kenaikan ekskresi produk sisa metabolisme protein, seperti ureum.

*Mekanisme serupa juga dapat menjelaskan terjadinya kenaikan aliran darah ginjal dan LFG pada kondisi kadar glukosa darah tinggi yangdialami oleh pasien diabetes melitus yang tidak terkontrol.* Oleh karena glukosa, sama seperti beberapa jenis asam amino, juga direabsorbsi bersama dengan natrium di tubulus proksimal, maka kenaikan pengiriman glukosa ke tubulus menyebabkan tubulus mereabsorbsi kelebihan natrium bersama dengan glukosa. Hal ini kemudian menurunkan pengiriman natrium klorida ke makula densa, mengaktifkan dilatasi arteriol aferen yang diperantarai oleh umpan balik tubuloglomerulus, dan selanjutnya meningkatkan aliran darah ginjal dan LFG.

Contoh ini memperlihatkan bahwa aliran darah ginjal dan LFG bukan merupakan variabel utama yang dikontrol oleh mekanisme umpan balik tubuloglomerulus. Tujuan utama umpan balik ini ialah untuk memastikan pengiriman natrium klorida yang konstan ke tubulus distal, tempat akhir pengolahan urine. Jadi, berbagai gangguan yang cenderung meningkatkan reabsorpsi natrium klorida pada tubulus sebelum mencapai makula densa cenderung akan menimbulkan kenaikan aliran darah ginjal dan LFG, yang kemudian akan membantu mengembalikan pengiriman natrium klorida distal menjadi normal, sehingga laju ekskresi natrium dan air yang normal dapat dipertahankan (lihat Gambar 26-19).

Urutan peristiwa yang berlawanan, dapat terjadi jika reabsorpsi tubulus proksimal berkurang. Sebagai contoh, bila tubulus proksimal rusak (yang dapat terjadi akibat keracunan logam berat seperti air raksa, atau obat dosis tinggi, seperti tetrasiklin), maka kemampuannya untuk mereabsorbsi natrium klorida akan menurun. Sebagai akibatnya, sejumlah besar natrium klorida dikirimkan ke tubulus distal, dan tanpa adanya kompensasi yang sesuai, secara cepat akan menyebabkan kehilangan volume dalam jumlah besar. Salah satu respons kompensasi yang penting tampaknya adalah vasokonstriksi ginjal yang diperantarai oleh umpan balik tubuloglomerulus, yang terjadi sebagai respons terhadap peningkatan pengiriman natrium klorida ke makula densa. Contoh tersebut sekali lagi memperlihatkan betapa pentingnya mekanisme umpan balik ini dalam memastikan bahwa tubulus distal telah menerima natrium klorida, zat terlarut cairan tubulus yang lain, dan volume cairan tubulus dengan laju pengiriman yang tepat sehingga zat-zat tersebut akan diekskresikan dalam urine dengan jumlah yang sesuai.

## Daftar Pustaka


Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney, *Annu Rev Physiol* 42:531, 1980.

Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J: Macula densa cell signaling, *Annu Rev Physiol* 65:481, 2003.

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, et al: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow, Am J Physiol Regul Integr Comp *Physiol* 284:R1355, 2003.

Cupples WA, Braam B: Assessment of renal autoregulation, *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1105, 2007.

Deen WN: What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* **114:1412, 2004.**

**DiBona GF: Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control** of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.

Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition, *Nat Rev Neurosci* 9:453, 2008.

Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10:(Suppl 12):s258, 1999.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology,* ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 1009–1046.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.

Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier, *News Physiol Sci* 19:7, 2004.

Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology,* ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 587–654.

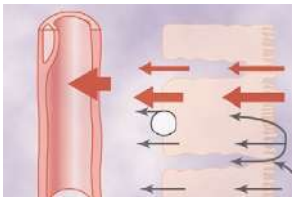
Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, et al: Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the under-lying mechanisms, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R1153, 2006.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.

Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function, *Physiol Rev* 82:131, 2002.

Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide, *Annu Rev Physiol* 65:501, 2003.

# Pembentukan Urine oleh Ginjal: II. Reabsorpsi dan Sekresi Tubulus



## Reabsorpsi dan Sekresi Tubulus Ginjal

Sewaktu filtrat glomerulus memasuki tubulus ginjal, filtrat ini mengalir melalui bagian-bagian tubulus secara berurutan tubulus *proksimalis, ansa Henle, tubulus distalis, tubulus koligens,* dan akhirnya *duktus koligens* sebelum diekskresikan sebagai urine. Di sepanjang jalan yang dilaluinya, beberapa zat direabsorbsi secara selektif dari tubulus kembali ke dalam darah, sedangkan yang lain disekresikan dari darah ke dalam lumen tubulus. Pada akhirnya, urine yang terbentuk dan semua zat di dalam urine akan menggambarkan penjumlahan dari tiga proses dasar ginjal filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus:

**Ekskresi urine = Filtrasi glomerulus — Reabsorpsi tubulus + Sekresi tubulus**

Untuk kebanyakan zat, dalam menentukan kecepatan akhir ekskresi urine, reabsorbsi tubular memegang peran lebih penting daripada sekresi. Walaupun demikian, sekresi tubulus berperan atas sejumlah besar ion kalium, ion hidrogen dan beberapa zat lain yang dijumpai dalam urine.

### Reabsorpsi Tubulus secara Kuantitatif Besar dan Sangat Selektif

Tabel 27-1 menunjukkan perlakuan ginjal untuk beberapa zat yang difiltrasi secara bebas dalam ginjal dan direabsorbsi pada kecepatan yang berbeda-beda. Kecepatan filtrasi masing-masing zat ini dihitung sebagai berikut.

**Filtrasi = Kecepatan filtrasi glomerulus x Konsentrasi plasma**

Perhitungan ini menganggap zat-zat difiltrasi secara bebas dan tidak terikat pada protein plasma. Sebagai contoh, kalau konsentrasi glukosa plasma adalah 1 g/L, jumlah glukosa yang difiltrasi setiap hari kira-kira 180 L/hari x 1 g/L, atau 180 g/hari. Oleh karena sebetulnya secara normal tidak ada glukosa hasil filtrasi yang diekskresikan, maka kecepatan reabsorpsi glukosa juga 180 g/hari.

Dari Tabel 27-1, dua hal segera terlihat dengan jelas. Pertama, untuk kebanyakan zat, proses filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubulus secara kuantitatif relatif besar dibandingkan dengan ekskresi urine. Ini berarti bahwa sedikit saja perubahan pada filtrasi glomerulus atau reabsorbsi tubulus, maka secara potensial dapat menyebabkan perubahan yang relatif besar pada ekskresi urine. Sebagai contoh, penurunan reabsorpsi tubulus sebesar 10 persen; dari 178,5 menjadi 160,7 L/hari, akan meningkatkan volume urine dari 1,5 menjadi 19,3 L/hari (meningkat hampir 13 kali lipat) bila laju filtrasi glomerulus (LFG) tetap konstan. Tetapi, pada kenyataannya, perubahan-perubahan reabsorpsi tubulus dan filtrasi glomerulus terkoordinasi begitu ketat, sehingga dapat dihindari terjadinya fluktuasi ekskresi urine yang besar.

Kedua, tidak seperti filtrasi glomerulus, yang secara relatif tidak selektif (pada dasarnya semua zat terlarut dalam plasma akan difiltrasi kecuali protein plasma atau zat-zat yang terikat pada protein), *reabsorpsi tubulus bersifat sangat selektif.* Beberapa zat, seperti glukosa dan asam amino, direabsorbsi hampir sempurna dari tubulus, sehingga pada dasarnya, kecepatan ekskresi urine adalah nol. Banyak ion dalam plasma, seperti natrium, klorida, dan bikarbonat, juga sangat tinggi direabsorbsi, tetapi kecepatan reabsorpsi dan ekskresi urinenya bervariasi, bergantung pada kebutuhan tubuh. Produk buangan seperti ureum dan kreatinin, sedikit direabsorbsi dari tubulus dan diekskresi dalam jumlah yang relatif besar.

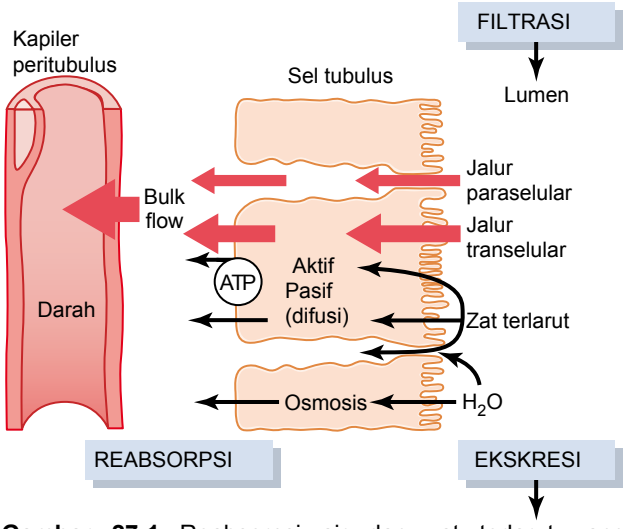
Oleh karena itu, dengan mengontrol kecepatan reabsorbsi berbagai zat, ginjal mengatur ekskresi zat terlarut secara terpisah, yang merupakan suatu kemampuan yang penting untuk pengaturan komposisi cairan tubuh yang tepat. Dalam bab ini, kita membahas mengenai mekanisme yang menyebabkan ginjal mampu secara selektif mereabsorbsi atau menyekresi berbagai zat pada kecepatan yang berbeda-beda.

## Reabsorpsi Tubulus Termasuk Mekanisme Pasif dan Aktif

Bila suatu zat akan direabsorbsi, pertama zat tersebut harus ditranspor (1) melintasi membran epitel tubulus ke dalam cairan interstisial ginjal dan kemudian (2) melalui membran kapiler peritubulus kembali ke dalam darah (Gambar 27-1).

**Tabel 27-1** Laju Filtrasi, Reabsorpsi, dan Ekskresi Berbagai Zat oleh Ginjal

| | Jumlah ya Difittrasi | Jurntah yang Direabsorpsi | Jumtah yang Diekskresi | % Beban Terfiltrasi yang Direabsorpsi |
|---|---|---|---|---|
| Glukosa (g/hari) | 180 | 180 | 0 | 100 |
| Bikarbonat (mEq/hari) | 4,320 | 4,318 | 2 | >99.9 |
| Sodium (mEq/hari) | 25,560 | 25,410 | 150 | 99.4 |
| Klorida (mEq/hari) | 19,440 | 19,260 | 180 | 99.1 |
| Potasium (mEq/hari) | 756 | 664 | 92 | 87.8 |
| Ureum (g/hari) | 46.8 | 23.4 | 23.4 | 50 |
| Kreatinin (g/hari) | 1.8 | 0 | 1.8 | 0 |




**Gambar 27-1** Reabsorpsi air dan zat terlarut yang terfiltrasi, dari lumen tubulus melewati sel epitel tubulus, melalui interstisium ginjal, dan kembali masuk ke dalam darah. Zat terlarut diangkut melewati sel *(jalur transelular)* dengan cara difusi pasif atau transpor aktif, atau antara sel-sel *(jalur paraselular)* dengan difusi. Air diangkut melalui sel dan antara sel-sel tubulus dengan osmosis. Pengangkutan air dan zat terlarut dari cairan interstisial masuk ke dalam kapiler peritubulus terjadi melalui ultrafiltrasi *(bu/kflow)*.

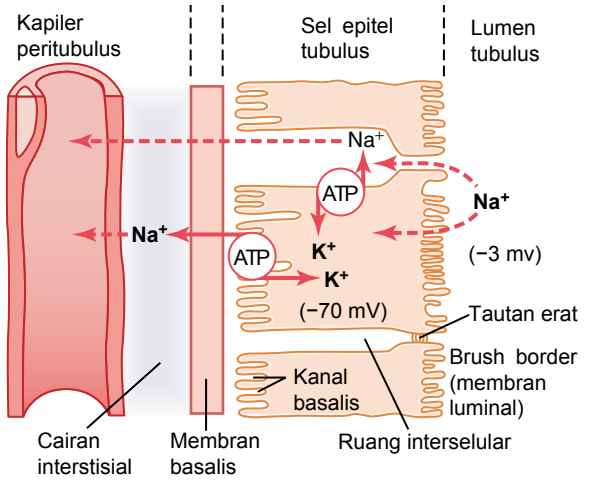
Oleh karena itu, reabsorpsi air dan zat terlarut meliputi serangkaian langkah transpor. Reabsorpsi melalui epitel tubulus ke dalam cairan interstisial meliputi transpor aktif atau pasif dengan mekanisme dasar yang sama seperti yang dibahas dalam Bab 4, yaitu transpor melalui membran lain dalam tubuh. Sebagai contoh, air dan zat terlarut dapat ditranspor melalui membran selnya sendiri *(jalur transelular)* atau melalui ruang antar sel *(jalur paraselular)*. Kemudian, setelah absorpsi melalui sel epitel tubulus ke dalam cairan interstisial ini, air dan zat terlarut selanjutnya ditranspor melalui dinding kapiler ke dalam darah dengan cara ultrafiltrasi *(bulk flow)* yang diperantarai oleh tekanan hidrostatik dan tekanan osmotik koloid. Kapiler peritubulus bersifat seperti ujung vena dari kapiler pada umumnya, karena terdapat daya reabsorpsi neto yang menggerakkan cairan dan zat terlarut dari interstisium ke dalam darah.

## Transpor Aktif

Transpor aktif dapat mendorong suatu zat terlarut melawan gradien elektrokimia dan membutuhkan energi yang berasal dan metabolisme. Transpor yang berhubungan langsung dengan suatu sumber energi, seperti hidrolisis adenosin trifosfat (ATP), disebut sebagai *transpor aktif primer.* Suatu contoh yang baik adalah pompa natrium kalium ATPase yang berfungsi pada hampir semua bagian tubulus ginjal. Transpor yang berhubungan *secara tidak langsung* dengan suatu sumber energi, seperti yang diakibatkan oleh gradien ion, disebut sebagai *transpor aktif sekunder.* Reabsorpsi glukosa oleh tubulus ginjal adalah suatu contoh dari transpor aktif sekunder. Walaupun zat terlarut dapat direabsorbsi oleh tubulus melalui mekanisme aktif dan atau pasif, air selalu direabsorbsi dengan mekanisme fisik pasif (nonaktif) yang disebut *osmosis,* yang berarti suatu difusi air dari daerah dengan konsentrasi zat terlarut yang rendah (konsentrasi air yang tinggi) ke daerah dengan konsentrasi zat terlarut tinggi (konsentrasi air rendah).

**Zat Terlarut Dapat Ditranspor melalui Sel Epitel atau Antara Sel-Sel.** Sel-sel tubulus ginjal, seperti sel-sel epitel lainnya, terikat satu sama lain oleh taut erat *(tight junctions).* Ruang interselular lateralis terdapat di belakang taut erat dan memisahkan sel-sel epitel tubulus. Zat terlarut dapat direabsorbsi atau disekresi melintasi sel-sel melalui jalur *transelular,* atau antara sel-sel dengan bergerak melintasi taut erat dan ruang interselular, melalui *jalur paraselular.* Natrium adalah suatu unsur yang bergerak melalui kedua jalur, walaupun sebagian besar natrium ditranspor melalui jalur transelular. Pada beberapa segmen nefron, terutama tubulus proksimal, air juga direabsorbsi melalui jalur paraselular, dan zat-zat yang terlarut dalam air, khususnya ion kalium, magnesium dan klorida, dibawa bersama cairan yang direabsorbsi di antara sel-sel.

**Transpor Aktif Primer melalui Membran Tubulus Berhubungan dengan Hidrolisis ATP.** *Peran transpor aktif primer yang penting adalah bahwa hal ini dapat menggerakkan zat terlarut melawan suatu gradien elektrokimia.* Energi untuk transpor aktif ini bersumber dari hidrolisis ATP melalui ATPase yang terikat membran; ATPase ini juga merupakan suatu komponen dari mekanisme karier yang mengikat dan menggerakkan zat terlarut melintasi membran sel. Pengangkut aktif primer di ginjal yang telah dikenal antara lain *natrium-*




**Gambar 27-2** Mekanisme dasar untuk transpor aktif natrium melalui sel epitel tubulus. Pompa natrium-kalium mengangkut natrium dari bagian dalam sel melewati membran basolateral, menimbulkan konsentrasi natrium intrasel yang rendah dan potensial listrik intrasel yang negatif. Konsentrasi natrium intrasel yang rendah dan potensial listrik yang negatif menyebabkan ion natrium berdifusi dari lumen tubulus ke dalam sel melalui brush border.

*kalium ATPase, hidrogen ATPase, hidrogen-kalium ATPase,* dan *kalsium ATPase.*

Suatu contoh yang baik dari sistem transpor aktif primer adalah reabsorpsi ion-ion natrium melintasi membran tubulus proksimal, seperti yang terlihat pada Gambar 27-12. Pada sisi basolateral sel-sel epitel tubulus, membran sel mempunyai sistem natrium-kalium ATPase ekstensif yang menghidrolisis ATP dan menggunakan energi yang dilepaskan untuk mentranspor ion natrium keluar dari sel masuk ke dalam interstisium. Pada waktu yang bersamaan, kalium ditranspor dari interstisium ke dalam sel. Cara kerja pompa ion ini mempertahankan konsentrasi natrium intrasel tetap rendah dan kalium intrasel tetap tinggi serta menciptakan suatu muatan negatif akhir kira-kira —70 milivolt di dalam sel. Pemompaan aktif natrium keluar dari sel melintasi membran *basolateral* sel membantu difusi natrium secara pasif melintasi membran sel *luminal,* dari lumen tubulus ke dalam sel, dengan dua alasan: (1) Terdapat suatu gradien konsentrasi yang membantu difusi natrium ke dalam sel, karena konsentrasi natrium intrasel rendah (12 mEq/L) dan konsentrasi natrium dalam cairan tubulus tinggi (140 mEq/L) dan (2) intrasel yang negatif--70 milivot ini, menarik ion natrium positif dari lumen tubulus ke dalam sel.

Reabsorpsi aktif natrium oleh natrium-kalium ATPase terjadi pada sebagian besar tubulus. Pada bagian-bagian tertentu nefron, terdapat perlengkapan tambahan untuk menggerakkan natrium dalam jumlah besar ke dalam sel. Pada tubulus proksimal, terdapat sejumtah besar *brush border* pada sisi luminal dan membran (sisi yang menghadap lumen tubulus) yang memperluas area permukaan kira-kira 20 kali lipat. Di situ juga terdapat protein pembawa yang mengikat ion natrium pada bagian permukaan luminal membran dan melepaskan ion ini ke dalam sel, sehingga menghasilkan *difusi terfasilitasi* natrium melalui membran ke dalam sel. Protein pembawa natrium ini juga penting untuk transpor aktif sekunder zat-zat lain, seperti glukosa dan asam amino, yang akan kita bahas kemudian.

Dengan demikian, reabsorpsi akhir ion natrium dari lumen tubulus kembali ke dalam darah melibatkan setidaknya tiga tahap berikut.

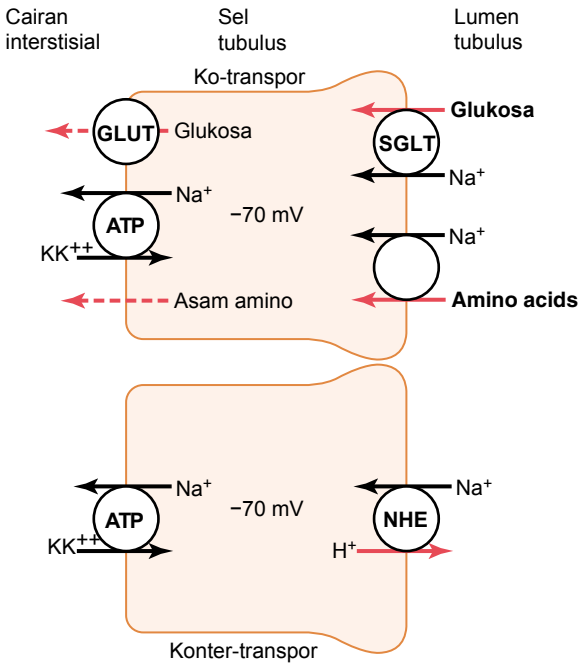
1. Natrium berdifusi melalui membran luminal (yang juga disebut *membran apikal*) ke dalam sel, mengikuti suatu gradien elektrokimia yang terbentuk oleh pompa natrium-kalium ATPase pada sisi basolateral membran.
2. Natrium ditranspor melalui membran basolateral melawan suatu gradien elektrokimia yang ditimbulkan oleh pompa natrium-kalium ATPase.
3. Natrium, air, dan zat-zat lain direabsorbsi dari cairan interstisial ke dalam kapiler peritubulus dengan cara ultrafiltrasi, yaitu suatu proses pasif yang digerakan oleh gradien tekanan hidrostatik dan tekanan koloid osmotik.

### Reabsorpsi Aktif Sekunder melalui Membran Tubulus.

Pada transpor aktif sekunder, dua atau lebih zat berinteraksi dengan suatu protein membran spesifik *(molekul carrier)* dan ditranspor bersama melewati membran. Saat salah satu zat (misalnya, natrium) berdifusi mengikuti gradien elektrokimianya, energi yang dilepaskan digunakan untuk menggerakkan zat lain (misalnya, glukosa) untuk melawan gradien elektrokimianya. Jadi, transpor aktif sekunder tidak membutuhkan energi secara langsung dari ATP atau dari sumber fosfat berenergi tinggi yang lain. Sebaliknya, sumber energi langsung adalah energi yang dilepaskan oleh difusi terfasilitasi secara simultan dari zat-zat lain yang ditranspor mengikuti gradien elektrokimianya.

Gambar 27-3 menunjukkan transpor aktif sekunder dari glukosa dan asam amino dalam tubulus proksimal. Pada kedua zat ini, protein pengangkut khusus di dalam brush border berikatan dengan ion natrium dan satu molekul asam amino atau glukosa pada waktu yang bersamaan. Mekanisme-mekanisme transpor ini begitu efisien sehingga mekanisme tersebut betul-betul mengangkut semua glukosa dan asam amino dari lumen tubulus. Setelah masuk ke dalam sel, glukosa dan asam amino keluar melalui membran basolateral dengan cara difusi didorong oleh konsentrasi yang tinggi dari glukosa dan asam amino dalam sel yang difasilitasi oleh protein transpor spesifik.

*Ko-transporter natrium glukosa (SGLT2* dan *SGLT1)* terdapat pada brush border sel tubulus proksimal dan membawa glukosa ke dalam sitoplasma sel melawan gradien konsentrasi, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Kira-kira 90 persen glukosa yang difiltrasi akan direabsorpsi oleh SGLT2 di bagian awal tubulus proksimal (segmen S1) dan 10 persen sisanya ditranspor oleh SGLT1 di bagian akhir tubulus proksimal. Pada sisi basolateral membran, glukosa berdifusi keluar sel menuju




**Gambar 27-3** Mekanisme transpor aktif sekunder. Sel di atas menunjukkan *ko-transpor* glukosa dan asam amino bersama dengan ion natrium melalui sisi apikal sel epitel tubulus, diikuti oleh difusi terfasilitasi melalui membran basolateral. Sel di bawah menunjukkan *konter-transpor* ion hidrogen dari dalam sel melewati membran apikal dan masuk ke dalam lumen tubulus; pergerakan ion natrium ke dalam sel, mengikuti gradien elektrokimia yang ditimbulkan oleh pompa natrium-kalium di membran basolateral, memberikan energi untuk transpor ion hidrogen dari dalam sel masuk ke dalam lumen tubulus. GLUT, transporter glukosa; NHE, *exchanger* natrium-hidrogen; SGLT, ko-transporter natrium glukosa.

ruang interstisial dengan bantuan transporter glukosa-GLLIT2, di segmen S1, dan *GLUT1* di bagian akhir (segmen S3) tubulus proksimal.

Walaupun transpor glukosa melawan gradien kimia tidak secara langsung menggunakan ATP, reabsorpsi glukosa bergantung pada energi yang dilepaskan oleh pompa natrium-kalium ATPase aktif primer di membran basolateral. Akibat aktivitas pompa ini, gradien elektrokimia untuk difusi terfasilitasi natrium yang melintasi membran luminal dapat dipertahankan, dan difusi natrium masuk ke dalam sel inilah yang menyediakan energi untuk transpor keluar glukosa melintasi membran luminal yang terjadi pada saat yang bersamaan. Oleh karena itu, reabsorpsi glukosa ini disebut sebagai "transpor aktif sekunder" karena glukosa sendiri direabsorbsi melawan gradien kimia, tetapi "sekunder" terhadap transpor aktif primer natrium.

Hal penting lainnya adalah bahwa suatu zat dikatakan mengalami transpor "aktif" apabila paling sedikit terdapat satu tahap dalam reabsorpsi yang melibatkan transpor aktif primer atau sekunder, walaupun tahap-tahap lain dalam proses reabsorpsi adalah pasif. Untuk reabsorpsi glukosa, terjadi transpor aktif sekunder pada membran luminal, tetapi difusi terfasilitasi pasif terjadi di membran basolateral, dan pengambilan pasif akibat bulk flow yang terjadi di kapiler peritubulus.

**Sekresi Aktif Sekunder ke dalam Tubulus.** Beberapa zat disekresikan ke dalam tubulus dengan cara transpor aktif sekunder. Hal ini sering kali melibatkan *konter-transpor (counter-transport)* zat dengan ion-ion natrium. Pada konter-transpor, energi yang dilepaskan dari gerakan masuk salah satu zat (sebagai contoh, ion natrium) menyebabkan pergerakan keluar zat kedua dalam arah yang berlawanan.

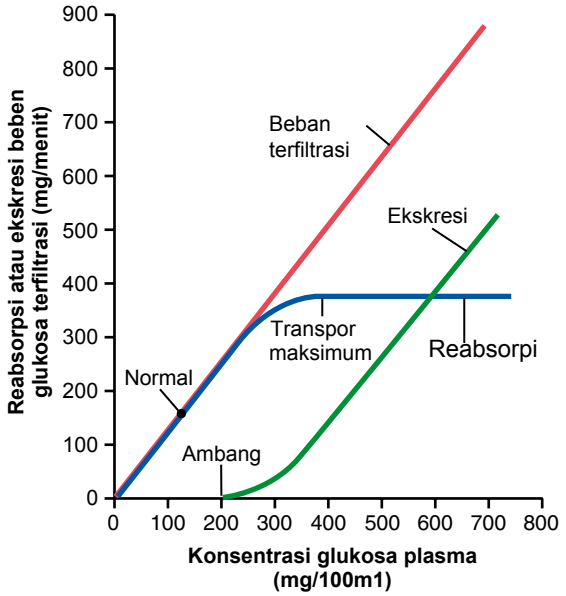
Salah satu contoh konter-transpor, ditunjukkan pada Gambar 27-3, adalah sekresi aktif ion hidrogen yang terangkai dengan reabsorpsi natrium pada membran luminal tubulus proksimal. Dalam hal ini, natrium masuk ke dalam sel bersamaan dengan pengeluaran hidrogen dari sel oleh konter-transpor natrium-hidrogen. Transpor ini diperantarai oleh suatu protein spesifik *(exchanger natrium hidrogen)* pada *brush border* membran luminal. Sewaktu natrium diangkut ke bagian dalam sel, ion hidrogen didesak keluar dari arah yang berlawanan ke dalam lumen tubulus. Prinsip dasar dari transpor aktif primer dan sekunder dibahas secara lebih detail pada Bab 4.

**Pinositosis—Suatu Mekanisme Transpor Aktif untuk Reabsorpsi Protein.** Beberapa bagian dari tubulus, terutama tubulus proksimal, mereabsorbsi molekul-molekul besar seperti protein dengan cara *pinositosis*. Dalam proses ini, protein melekat ke *brush border* membran luminal, dan kemudian bagian membran ini berinvaginasi ke bagian dalam sel sampai protein terjepit dengan sempurna dan terbentuk suatu vesikel yang mengandung protein tersebut. Segera setelah berada di dalam sel, protein itu dicerna menjadi asam amino penyusunnya, yang direabsorbsi melewati membran basolateral ke dalam cairan interstisial. Oleh karena pinositosis membutuhkan energi, maka diduga merupakan suatu bentuk transpor aktif.

**Transpor Maksimum untuk Zat yang Direabsorbsi Secara Aktif.** Pada kebanyakan zat yang direabsorbsi dan disekresikan secara aktif, terdapat suatu batas kecepatan agar zat terlarut dapat ditranspor, sering disebut sebagai *transpor maksimum*. Keterbatasan ini disebabkan oleh kejenuhan dari sistem transpor spefisik yang dilibatkan apabila jumlah zat terlarut yang sampai ke tubulus (disebut *beban tubulus*) melebihi kapasitas protein pengangkut dan enzim-enzim spesifik yang terlibat dalam proses transpor.

Sistem transpor glukosa di dalam tubulus proksimal merupakan satu contoh yang baik. Normalnya, glukosa tidak terdapat dalam urine, karena pada dasarnya semua glukosa yang difiltrasi akan direabsorbsi di tubulus proksimal. Namun, bila beban yang difiltrasi melebihi kemampuan tubulus mereabsorbsi glukosa, maka akan terjadi ekskresi glukosa dalam urine.

Pada orang dewasa, transpor maksimum glukosa rata-rata sekitar 375 mg/menit, sedangkan beban glukosa yang difiltrasi hanya sekitar 125 mg/menit (LFG x glukosa plasma = 125 ml/menit x 1 mg/m1). Dengan peningkatan LFG yang besar dan/atau konsentrasi glukosa plasma yang meningkatkan beban glukosa yang difiltrasi melebihi 375 mg/menit, kelebihan glukosa yang difiltrasi tidak direabsorbsi dan diekskresikan ke dalam urine.




**Gambar 27-4** Hubungan antara beban glukosa terfiltrasi, kecepatan reabsorpsi glukosa oleh tubulus ginjal, dan kecepatan ekskresi glukosa ke dalam urine. Transpor maksimum merupakan kecepatan maksimum reabsorpsi glukosa dari tubulus. Ambang batas untuk glukosa adalah besar beban glukosa terfiltrasi yang pertama kaEi menyebabkan glukosa mulai diekskresikan ke dalam urine.

Gambar 27-4 menunjukkan hubungan antara konsentrasi glukosa plasma, beban glukosa yang difiltrasi, transpor maksimum tubulus untuk glukosa, dan kecepatan ekskresi glukosa ke dalam urine. Perhatikan bahwa bila konsentrasi glukosa plasma adalah 100 mg/100 ml dan beban yang difiltrasi pada batas normal, 125 mg/menit, maka tidak ada ekskresi glukosa ke dalam urine. Namun, bila konsentrasi glukosa plasma meningkat menjadi sekitar 200 mg/100 ml dan beban yang difiltrasi meningkat menjadi sekitar 250 mg/menit, sejumlah kecil glukosa mulai diekskresikan dalam urine. Titik ini disebut sebagai ambang untuk glukosa. *Perhatikan bahwa munculnya glukosa dalam urine (pada ambang) terjadi sebelum transpor maksimum tercapai.* Satu hal yang membedakan antara ambang dan transpor maksimum adalah bahwa tidak semua nefron mempunyai transpor maksimum yang sama untuk glukosa, dan sebagian nefron karena itu mulai mengekskresikan glukosa sebelum bagian yang lain mencapai transpor maksimumnya. *Secara keseluruhan transpor maksimum untuk ginjal, yang normalnya sekitar 375 mg/menit, tercapai apabila semua nefron telah mencapai kapasitas maksimumnya untuk mereabsorbsi glukosa.*

Glukosa plasma pada orang sehat hampir tidak pernah menjadi cukup tinggi untuk menyebabkan ekskresi glukosa di dalam urine, bahkan setelah makan. Tetapi, pada diabetes melitus yang tidak terkontrol, glukosa plasma dapat meningkat sampai kadar yang tinggi, menyebabkan beban glukosa yang difiltrasi melebihi transpor maksimumnya dan sebagai akibatnya terjadi ekskresi glukosa dalam urine. Beberapa transpor maksimum yang penting untuk zat-zat *yang direabsorbsi secara aktif* oleh tubulus adalah sebagai berikut.

| Zat | Transpor Maksimum |
|---|---|
| Glukosa | 375 mg/min |
| Fosfat | 0.10 mM/min |
| Sulfat | 0.06 mM/min |
| Asam amino | 1.5 mM/min |
| Urat | 15 mg/min |
| Laktat | 75 mg/min |
| Protein plasma | 30 mg/min |

**Transpor Maksimum untuk Zat yang Diskresi secara Aktif.** Zat-zat yang *disekresi secara aktif* juga mempunyai transpor maksimum sebagai berikut.

| Zat | Transpor Maksimum |
|---|---|
| Kreatinin | 16 mg/min |
| Asam para-aminohipurat | 80 mg/min |

**Zat yang Ditranspor secara Aktif tetapi Tidak Mempunyai Transpor Maksimum.** Alasan mengapa zat terlarut yang ditranspor secara aktif mempunyai transpor maksimum adalah karena sistem pengangkut transpor mengalami kejenuhan sewaktu beban tubulus bertambah. *Beberapa zat yang direabsorbsi secara pasif tidak mempunyai transpor maksimum* karena laju transpor zat-zat ini ditentukan oleh faktor-faktor lain, seperti (1) gradien elektrokimia bagi difusi zat-zat melewati membran, (2) permeabilitas membran bagi zat-zat, dan (3) lamanya cairan yang mengandung zat tersebut berada di dalam tubulus. Tipe transpor seperti ini disebut *transpor gradien-waktu* karena laju transpornya bergantung pada gradien elektrokimia dan lamanya zat-zat itu berada dalam tubulus, yang selanjutnya bergantung pada laju aliran tubulus.

*Beberapa zat yang ditranspor secara aktif juga mempunyai sifat transpor gradien-waktu.* Contohnya adalah reabsorpsi natrium dalam tubulus proksimal. Alasan utama bahwa transpor natrium dalam tubulus proksimal tidak mempunyai suatu transpor maksimum ialah karena terdapat faktor-faktor lain yang membatasi laju reabsorpsi di samping laju maksimum transpor aktif. Sebagai contoh, pada tubulus proksimal, kapasitas transpor maksimum pompa natrium-kalium ATPase basolateral biasanya jauh lebih besar daripada laju reabsorpsi natrium yang sebenarnya. Penyebabnya adalah karena sejumlah besar natrium yang ditranspor keluar sel, masuk kembali ke dalam lumen tubulus melalui epitel taut erat. Laju terjadinya kebocoran ini bergantung kepada beberapa faktor, antara lain (1) permeabilitas taut erat dan (2) gaya-gaya fisika interstisial, yang menentukan laju reabsorpsi *bulk flow* dari cairan interstisial ke dalam kapiler peritubulus. Oleh karena itu, transpor natrium dalam tubulus proksimal terutama lebih mengikuti prinsip transpor gradien-waktu daripada prinsip transpor maksimum tubulus. Hal ini berarti bahwa semakin besar konsentrasi natrium dalam tubulus proksimal, semakin besar pula laju reabsorpsinya. Begitu pula, semakin lambat laju aliran cairan tubulus, makin besar pulalah persentase natrium yang dapat direabsorbsi dari tubulus proksimal.

Pada bagian yang lebih distal dari nefron, sel epitel mempunyai taut yang lebih erat dan mentranspor lebih sedikit natrium. Pada segmen ini reabsorpsi natrium mempunyai transpor maksimum yang mirip dengan transpor maksimum untuk zat yang ditranspor secara aktif lainnya. Selanjutnya, transpor maksimum ini dapat diperbesar oleh pengaruh hormon tertentu, seperti *aldosteron.*

### Reabsorpsi Air secara Pasif melalui Osmosis Terutama Berhubungan dengan Reabsorpsi Natrium

Bila zat terlarut ditranspor keluar dari tubulus melalui transpor aktif primer atau sekunder, konsentrasinya cenderung berkurang di dalam tubulus, sementara di dalam interstisium ginjal meningkat. Ini menimbulkan suatu perbedaan konsentrasi yang menyebabkan terjadinya osmosis air dalam arah yang sama dengan transpor zat terlarut, dari lumen tubulus ke interstisium ginjal. Beberapa bagian dari tubulus ginjal, terutama tubulus proksimal, sangat permeabel terhadap air, dan reabsorpsi air terjadi begitu cepat sehingga hanya terdapat gradien konsentrasi yang kecil untuk zat terlarut yang melewati membran tubulus.

Sebagian besar aliran osmotik air di tubulus proksimal terjadi melalui taut erat antara sel-sel epitel dan juga melalui sel-sel itu sendiri. Alasan untuk hal ini, seperti yang telah dibahas, adalah bahwa taut antara sel-sel tidak seerat nama yang disandangnya, dan memungkinkan difusi air dan ion kecil lainnya dalam jumlah yang bermakna. Hal ini terjadi terutama di tubulus proksimal, yang mempunyai permeabilitas tinggi terhadap air dan permeabilitas yang lebih kecil namun tetap bermakna untuk sebagian besar ion, seperti natrium, klorida, kalium, kalsium, dan magnesium.

Sewaktu air bergerak melintasi taut erat dengan cara osmosis, air juga dapat membawa serta beberapa zat terlarut, yaitu suatu proses yang disebut sebagai *tarikan zat terlarut (solvent drag).* Selain itu, karena reabsorpsi air, zat terlarut organik, dan ion terjadi bersamaan dengan reabsorpsi natrium, maka perubahan pada reabsorpsi natrium akan sangat memengaruhi reabsorpsi air dan banyak zat terlarut lainnya.

Pada bagian nefron yang terletak lebih distal, mulai dari ansa Henle sampai ke tubulus koligens, taut erat ini menjadi jauh kurang permeabel terhadap air dan zat terlarut, dan luas area permukaan membran sel-sel epitel jauh berkurang. Oleh karena itu, air tidak dapat bergerak secara mudah melewati taut erat membran tubulus dengan osmosis. Akan tetapi, hormon antidiuretik (ADH) dapat sangat meningkatkan permeabilitas air di tubulus distal dan tubulus koligens, seperti yang akan dibahas kemudian.

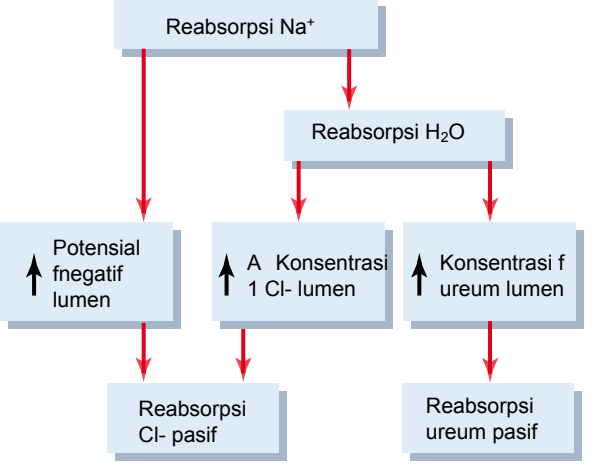
Jadi, pergerakan air melewati epitel tubulus bisa terjadi hanya bila membran itu permeabel terhadap air, tidak peduli berapa besar gradien osmotiknya. Pada tubulus proksimal, permeabilitas air selalu tinggi, dan air direabsorbsi secepat zat terlarut. Pada bagian asendens ansa Henle, permeabilitas air selalu rendah, sehingga hampir tidak ada air yang direabsorbsi, walaupun gradien osmotiknya besar. Permeabilitas air pada bagian akhir tubulus-ubulus distal, tubulus koligens, dan duktus koligens dapat tinggi atau rendah, bergantung pada ada atau tidaknya ADH

### Reabsorpsi Klorida, Ureum, dan Zat-Zat Terlarut Lainnya melalui Difusi Pasif

Sewaktu natrium direabsorbsi melalui sel epitel tubulus, ion negatif seperti klorida ditranspor bersama dengan natrium karena adanya potensial listrik. Dengan demikian, transpor ion natrium bermuatan positif keluar dari lumen akan meninggalkan bagian dalam lumen menjadi bermuatan negatif, dibandingkan dengan cairan interstisial. Hal ini menyebabkan ion klorida berdifusi *secarapasifmelaluijalurparaselular.* Reabsorpsi tambahan ion klorida timbul karena terjadinya gradien konsentrasi klorida ketika air direabsorbsi dari tubulus dengan cara osmosis, sehingga mengonsentrasikan ion kiorida dalam lumen tubulus (Gambar 27-5). Jadi, reabsorpsi aktif natrium berpasangan erat dengan reabsorpsi pasif klorida melalui potensial listrik dan gradien konsentrasi klorida

Ion klorida juga dapat direabsorbsi melalui transpor aktif sekunder. Bagian paling penting dari proses transpor aktif sekunder untuk reabsorpsi klorida melibatkan ko-transpor klorida dengan natrium melalui membran luminal.

Ureum juga direabsorbsi secara pasif dari tubulus tetapi jauh lebih sedikit daripada ion kiorida. Ketika air direabsorbsi dari tubulus (melalui osmosis bersama dengan reabsorpsi natrium), konsentrasi ureum dalam lumen tubulus meningkat (lihat Gambar 27-5). Hal ini menimbulkan gradien konsentrasi yang menyebabkan reabsorpsi ureum. Akan tetapi, ureum tidak dapat memasuki tubulus semudah air. Pada beberapa bagian nefron, terutama di duktus koligens medula bagian dalam, reabsorpsi pasif ureum difasilitasi oleh *transporter ureum* spesifik. Namun kira-kira hanya satu setengah ureum yang difiltrasi melalui kapiler glomerulus akan direabsorbsi dari tubulus. Ureum yang masih tersisa akan masuk ke dalam urine, menyebabkan ginjal mengekskresikan sejumlah besar produk buangan metabolisme ini. Pada mamalia, lebih dari 90 persen nitrogen buangan,




**Gambar 27-5** Mekanisme reabsorpsi air, klorida, dan ureum bersama dengan reabsorpsi natrium.

metabolisme ini. Pada mamalia, lebih dari 90 persen nitrogen buangan, yang terutama dibentuk di hati sebagai hasil metabolisme protein, biasanya diekskresi oleh ginjal sebagai ureum.

Produk buangan metabolisme lainnya, yaitu kreatinin, adalah molekul yang bahkan lebih besar dari ureum dan pada dasarnya tidak dapat menembus membran tubulus. Oleh karena itu, kreatinin yang telah difiltrasi hampir tidak ada yang direabsorbsi, sehingga sebenarnya semua kreatinin yang difiltrasi oleh glomerulus akan diekskresikan ke dalam urine.

## Reabsorpsi dan Sekresi di Sepanjang Berbagai Bagian Nefron

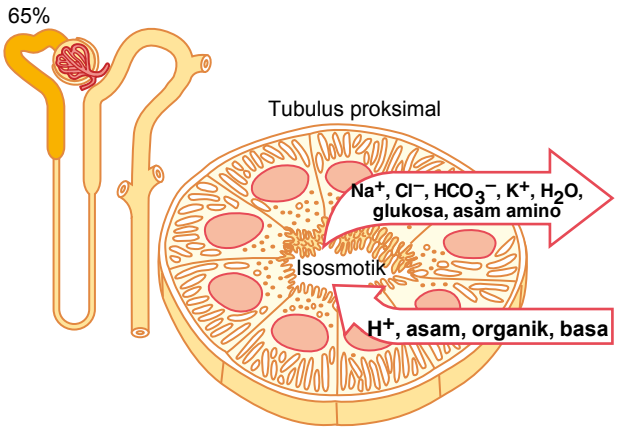
Pada bagian sebelumnya, kita telah membahas mengenai prinsip-prinsip dasar bagaimana air dan zat terlarut ditranspor melewati membran tubulus. Dengan pengetahuan ini, kita sekarang dapat membahas mengenai berbagai sifat segmen tubulus yang memungkinkannya untuk melakukan fungsi yang spesifik. Hal yang paling penting dibicarakan hanyalah fungsi transpor tubulus secara kuantitatif, terutama fungsi yang berhubungan dengan reabsorpsi natrium, klorida, dan air. Pada bab-bab berikutnya, kita akan membahas reabsorpsi dan sekresi dari zat-zat spesifik lainnya pada berbagai bagian sistem tubulus.

### Reabsorpsi Tubulus Proksimal

Secara normal, sekitar 65 persen dari beban natrium dan air yang difiltrasi, dan nilai persentase yang sedikit lebih rendah dari klorida, akan direabsorbsi oleh tubulus proksimal sebelum filtrat mencapai ansa Henle. Persentase ini dapat meningkat atau menurun dalam berbagai kondisi fisiologis, seperti yang akan dibahas kemudian.

**Tubulus Proksimal Mempunyai Kapasitas yang Besar untuk Reabsorpsi Aktif dan Pasif.** Kapasitas reabsorpsi yang besar dari tubulus proksimal adalah hasil dari sifat-sifat selularnya yang khusus, seperti ditunjukkan pada Gambar 27-6. Sel epitel tubulus proksimal bersifat sangat metabolik dan mempunyai sejumlah besar mitokondria untuk mendukung proses transpor aktif yang kuat. Selain itu, sel tubulus proksimal mempunyai banyak sekali *brush border* pada sisi lumen (apikal) membran, dan juga susunan interselular serta kanal basalis yang luas rumit; semuanya ini bersama-sama menghasilkan area permukaan membran yang luas pada sisi lumen dan sisi basolateral epitel untuk mentranspor ion natrium dan zat-zat lain dengan cepat.

Permukaan membran epitel brush border yang luas juga dimuati molekul protein pembawa yang mentranspor sebagian besar ion natrium melewati membran luminal yang berkaitan dengan berbagai nutrien organik seperti asam amino dan glukosa, melalui mekanisme ko-transpor. Tambahan natrium ditranspor dari lumen tubulus ke dalam sel dengan mekanisme konter-transpor, yang mereabsorbsi natrium sambil menyekresi zat-zat lain ke dalam lumen tubulus, terutama ion hidrogen.



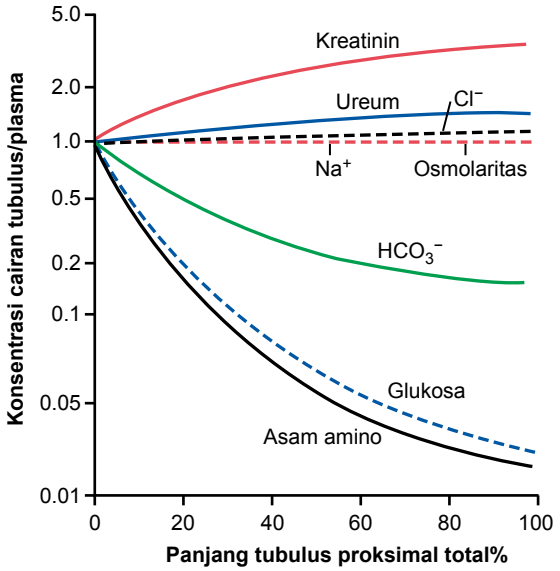

**Gambar 27-6** Karakteristik ultrastruktur selular dan transpor primer di tubulus proksimal. Tubulus proksimal mereabsorbsi sekitar 65 persen natrium, klorida, bikarbonat dan kalium yang terfiltrasi, dan pada dasarnya seluruh glukosa dan asam amino yang terfiltrasi. Tubulus proksimal juga menyekresikan asam organik, basa, dan ion hidrogen ke dalam lumen tubulus.

Seperti yang telah dibahas dalam Bab 30, sekresi ion hidrogen ke dalam lumen tubulus adalah langkah penting dalam pemindahan ion bikarbonat dari tubulus (dengan menggabungkan $H_+$ dengan $HCO_3$- menjadi bentuk $H_2CO_3$, yang kemudian berdisosiasi menjadi $H_2O$ dan $CO_2$).

Walaupun pompa natrium-kalium ATPase menyediakan tenaga yang utama untuk reabsorpsi natrium, klorida, dan air di seluruh tubulus proksimal, terdapat beberapa perbedaan mekanisme bagaimana natrium dan klorida ditranspor melalui sisi lumen bagian pertama dan akhir membran tubulus proksimal.

Pada pertengahan pertama tubulus proksimal, natrium direabsorbsi dengan cara ko-transpor bersama-sama dengan glukosa, asam amino, dan zat terlarut lainnya. Tetapi pada bagian pertengahan kedua dari tubulus proksimal, hanya sedikit glukosa dan asam amino yang direabsorbsi. Justru sekarang natrium yang terutama direabsorbsi bersama dengan ion klorida. Pertengahan kedua tubulus proksimal memiliki konsentrasi klorida yang relatif tinggi (sekitar 140 mEq/L) dibandingkan dengan bagian awal tubulus proksimal (sekitar 105 mEq/L) karena saat natrium direabsorbsi, natrium membawa glukosa, bikarbonat, dan ion organik pada bagian awal tubulus proksimal, meninggalkan suatu larutan yang mempunyai konsentrasi klorida yang tinggi. Di pertengahan kedua tubulus proksimal, tingginya konsentrasi klorida membantu difusi ion ini dari lumen tubulus melalui taut interselular ke dalam cairan interstisial ginjal. Sebagian kecil klorida juga direabsorpsi melalui kanal klorida khusus di membran sel tubulus proksimal.

**Konsentrasi Zat Terlarut di Sepanjang Tubulus Proksimal.** Gambar 27-7 memperlihatkan perubahan konsentrasi berbagai zat terlarut di sepanjang tubulus proksimal. Walaupun jumlah natrium dalam cairan tubulus menurun secara nyata di sepanjang tubulus proksimal,




**Gambar 27-7** Perubahan konsentrasi berbagai zat dalam cairan tubulus sepanjang tubulus kontortus proksimal di bandingkan dengan konsentrasi berbagai zat ini dalam plasma dan filtrat glomerulus. Nilai 0,1 menunjukkan bahwa konsentrasi zat dalam cairan tubulus sama dengan konsentrasinya di dalam plasma. Nilai di bawah 0,1 menunjukkan bahwa zat tersebut direabsorbsi lebih banyak daripada air, sedangkan nilai di atas 1,0 menunjukkan bahwa zat tersebut direabsorbsi lebih sedikit daripada air atau disekresikan ke dalam tubulus.

konsentrasi natrium (dan osmolaritas total) tetap relatif konstan karena permeabilitas air di tubulus proksimal sangat besar. sehingga reabsorpsi air dapat mengimbangi reabsorpsi natrium. Zat terlarut organik tertentu, seperti glukosa, asam amino, dan bikarbonat, lebih banyak direabsorbsi daripada air, sehingga konsentrasi zat-zat tersebut menurun dengan nyata di sepanjang tubulus proksimal. Zat-zat terlarut organik yang lain yang kurang permeabel dan tidak direabsorbsi secara aktif, seperti kreatinin, konsentrasinya meningkat di sepanjang tubulus proksimal. Konsentrasi total zat terlarut, seperti yang digambarkan oleh osmolaritas, pada dasarnya tetap sama di sepanjang tubulus proksimal karena sangat tingginya permeabilitas bagian nefron ini terhadap air.

**Sekresi Asam dan Basa Organik oleh Tubulus Proksimal.** Tubulus proksimal juga merupakan tempat penting untuk sekresi asam dan basa organik seperti garam *empedu, oksalat, urat,* dan *katekolamin.* Banyak dari zat-zat ini merupakan produk akhir dari metabolisme dan harus dikeluarkan dari tubuh secara cepat. Sekresi zat-zat ini ke dalam tubulus proksimal ditambah filtrasi zat-zat ini ke dalam tubulus proksimal oleh kapiler glomerulus dan hampir tidak ada reabsorpsi oleh tubulus, semuanya menyebabkan ekskresi yang cepat ke dalam urine.

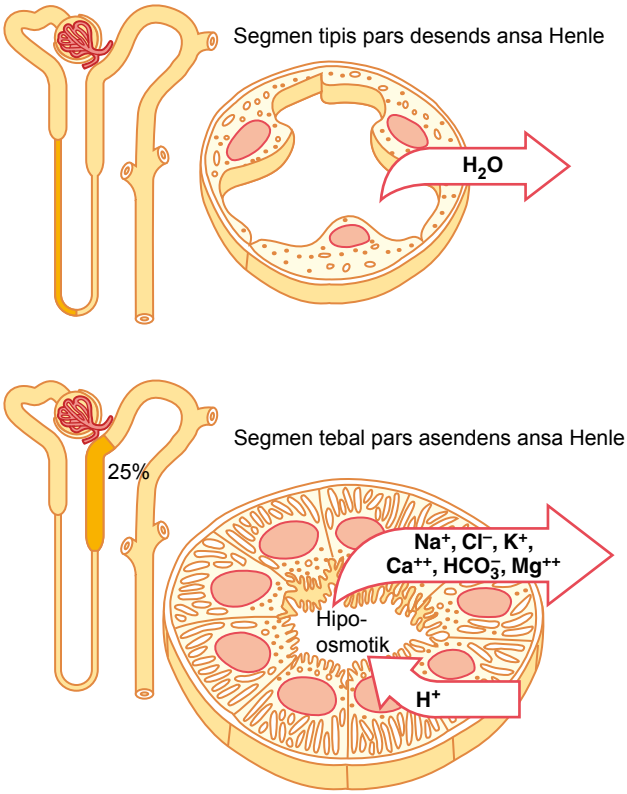
Selain produk buangan metabolisme, ginjal menyekresi secara langsung banyak obat atau toksin yang potensial berbahaya melalui sel-sel tubulus ke dalam tubulus, dan dengan cepat membersihkan zat-zat ini dari darah. Pada obat-obat tertentu, seperti penisilin dan salisilat, bersihan yang cepat oleh ginjal menimbulkan suatu masalah bagaimana mempertahankan konsentrasi obat agar efektif secara terapeutik.

Senyawa lain yang disekresi secara cepat oleh tubulus proksimal adalah asam para-aminohipurat (PAH). PAH disekresikan begitu cepat sehingga rata-rata orang dapat membersihkan sekitar 90 persen PAH dari plasma yang mengalir melalui ginjal dan mengekskresikannya ke dalam urine. Oleh karena alasan ini, kecepatan bersihan PAH dapat digunakan untuk memperkirakan laju plasma ginjal, seperti yang akan dibahas kemudian.

## Transpor Zat Tertarut dan Air dalam Ansa Henle

Ansa Henle terdiri atas tiga segmen fungsional yang berbeda: *segmen tipis desendens, segmen tipis asendens,* dan *segmen tebal asendens.* Segmen tipis desendens dan segmen tipis asendens, sesuai dengan namanya, mempunyai membran epitel yang tipis tanpa brush border, sedikit mitokondria, dan tingkat aktivitas metabolik yang rendah (Gambar 27-8).

Bagian desendens segmen tipis sangat permeabel terhadap air dan sedikit permeabel terhadap sebagian besar zat terlarut, termasuk ureum dan natrium. Fungsi segmen nefron ini terutama untuk memungkinkan difusi zat-zat secara sederhana melalui dindingnya. Sekitar 20 persen dari air yang difiltrasi akan direabsorbsi di ansa Henle, dan hampir semuanya terjadi di pars tipis desendens. Pars asendens, termasuk segmen tipis dan




**Gambar 27-8** Karakteristik ultrastruktur setular dan transpor di segmen tipis desendens ansa Henle (atas) dan segmen tebal asendens ansa Henle (bawah). Bagian desendens dari segmen tipis ansa Henle sangat permeabel terhadap air dan cukup permeabel terhadap sebagian besar zat terlarut tetapi hanya memiliki beberapa mitokondria dan terjadi reabsorbsi aktif yang sedikit atau bahkan tidak terjadi reabsorbsi aktif. Segmen tebal asenden ansa Henle mereabsorbsi sekitar 25 persen beban natrium, klorida dan katium yang terfiltrasi, serta sejumlah besar kalsium, bikarbonat, dan magnesium. Segmen ini juga menyekresikan ion hidrogen ke dalam lumen tubulus.

desendens. Pars asendens, termasuk segmen tipis dan segmen tebal, sebenarnya tidak permeabel terhadap air, suatu karakteristik yang penting untuk memekatkan urine

Segmen tebal ansa Henle, yang dimulai dari separuh bagian atas pars asendens, memiliki sel-sel epitel yang tebal yang mempunyai aktivitas metabolik tinggi dan mampu melakukan reabsorpsi aktif natrium, klorida, dan kalium (lihat Gambar 27-8). Sekitar 25 persen dari beban natrium, klorida, dan kalium yang difiltrasi akan direabsorbsi di ansa Henle, kebanyakan di pars tebal asendens. Sejumlah besar ion lain, seperti kalsium, bikarbonat, dan magnesium juga direabsorbsi pada pars tebal asendens ansa Henle. Segmen tipis pars asendens memiliki kapasitas reabsorpsi yang lebih rendah daripada segmen tebal, dan pars desendens tipis tidak mereabsorbsi zat terlarut ini dalam jumlah yang bermakna.

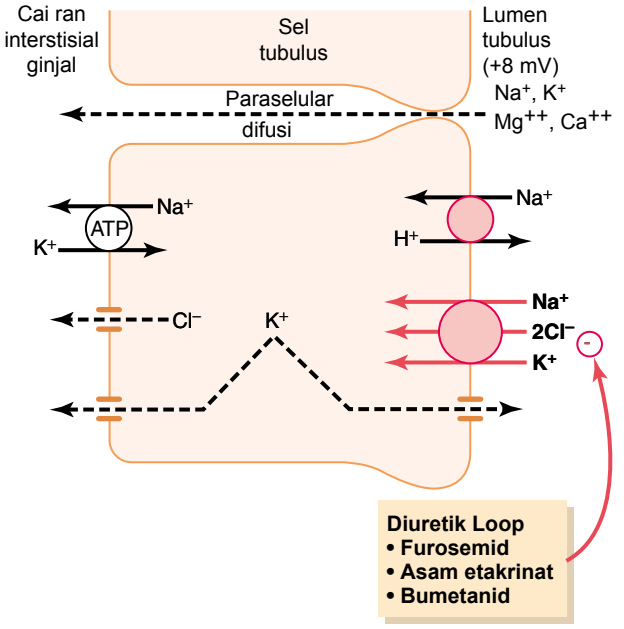
Suatu komponen penting dari reabsorpsi zat terlarut dalam pars asendens tebal adalah pompa natrium-kalium ATPase pada membran basolateral sel epitel. Seperti dalam tubulus proksimal, reabsorpsi zat terlarut lain dalam segmen tebal asendens ansa Henle berhubungan erat dengan kemampuan reabsorpsi pompa natrium kalium ATPase, yang mempertahankan konsentrasi natrium intrasel yang rendah. Konsentrasi natrium intrasel yang rendah ini kemudian menghasilkan suatu gradien untuk pergerakan natrium dari cairan tubulus masuk ke dalam sel. Pada pars asendens tebal, pergerakan natrium melewati membran luminal terutama diperantarai oleh ko-transporter 1-natrium, 2-klorida, 1-kalium (Gambar 27-9). Ko-transpor protein pembawa dalam membran luminal ini menggunakan energi potensial yang dilepaskan oleh difusi masuk natrium ke dalam sel untuk mengendalikan reabsorpsi kalium ke dalam sel melawan suatu gradien konsentrasi.

Segmen tebal asendens ansa Henle merupakan tempat kerja dari "loop" diuretics yang kuat seperti furosemid, asam etakrinat, dan bumetanid; semuanya menghambat kerja natrium, 2-klorida, ko-transporter kalium. Diuretik ini akan dibahas dalam Bab 31.

Pars asendens tebal juga memiliki mekanisme konter-transpor natrium-hidrogen di membran sel luminalnya yang memperantarai reabsorpsi natrium dan sekresi hidrogen dalam segmen ini (lihat Gambar 27-9).

Pada segmen tebal asendens, juga terjadi reabsorpsi paraselular yang bermakna dari kation, seperti $Ma^{++}$, $Ca^{++}$, Na' dan yang disebabkan oleh muatan lumen tubulus yang lebih positif dibandingkan dengan cairan interstisial. Walaupun ko-transporter 1-natrium, 2-klorida, 1-kalium memindahkan kation dan anion ke dalam sel dalam jumlah yang sama, terjadi sedikit kebocoran ion kalium ke dalam lumen, yang menimbulkan muatan positif kira-kira sebesar +8 mV di lumen tubulus. Muatan positif ini memaksa kation seperti $Mg^{++}$ dan $Ca^{++}$ berdifusi dari lumen tubulus melalui ruang paraselular dan masuk ke cairan interstisial,

Segmen tebal asendens ansa Henle sesungguhnya impermeabel terhadap air. Oleh karena itu, kebanyakan air yang dibawa ke segmen ini tetap tinggal dalam tubulus, walaupun terjadi reabsorpsi zat terlarut dalam jumlah besar. Cairan tubulus pada




**Gambar 27-9** Mekanisme transpor natrium, klorida dan kalium dalam segmen tebal asendens ansa Henle. Pompa natrium kalium ATPase dalam membran sel basolateral mempertahankan konsentrasi natrium intrasel yang rendah dan potensial listrik yang negatif di datam sel. Ko-transporter 1-natrium, 2-klorida, 1-kalium di membran luminal mengangkut ketiga ion ini dari lumen tubulus masuk ke datam sel, menggunakan energi potensial yang dilepaskan oleh difusi natrium yang mengikuti gradien elektrokimia ke datam sel. Natrium juga diangkut ke dalam sel tubulus melalui kontertranspor natrium-hidrogen. Muatan positif (+8 mV) pada lumen tubulus yang lebih besar daripada cairan interstisial ini memaksa kation seperti Mg. dan $Ca^{++}$ berdifusi dari lumen ke cairan interstisial melalui jatur paraselular.

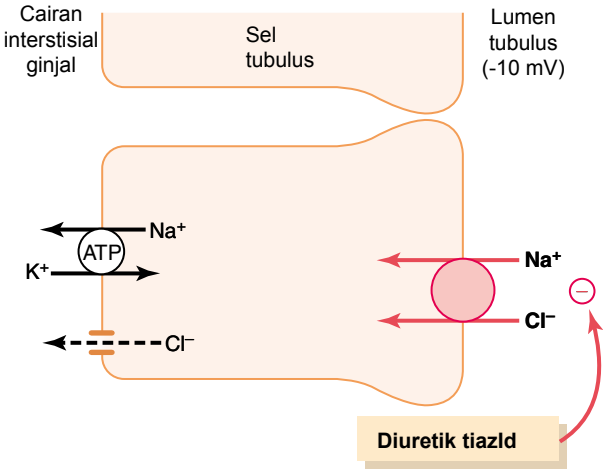
pars asendens menjadi sangat encer sewaktu cairan mengalir menuju tubulus distal, suatu sifat yang penting untuk memungkinkan ginjal mengencerkan atau memekatkan urine pada berbagai kondisi, seperti yang akan kita bahas lebih lengkap dalam Bab 28.

## Tubulus Distal

Segmen tebal asendens ansa Henle berlanjut ke dalam *tubulus distal.* Bagian pertama dari tubulus distal membentuk *makula densa,* sekelompok sel epitel yang tersusun padat yang merupakan bagian dari kompleks *jukstaglomerulus* yang memberi kontrol umpan balik LFG dan aliran darah dalam nefron yang sama.

Bagian tubulus distal selanjutnya sangat berkelok-kelok dengan banyak ciri reabsorpsi yang sama dengan segmen tebal pars asendens ansa Henle. Artinya, bagian tersebut mereabsorbsi sebagian besar ion, termasuk natrium, kalium, dan klorida, tetapi sesungguhnya tidak permeabel terhadap air dan ureum. Oleh karena alasan ini, bagian itu disebut *segmen pengencer (diluting segment)* karena juga mengencerkan cairan tubulus.

Kurang lebih 5 persen dari beban natrium klorida yang difiltrasi akan direabsorbsi di bagian awal dari tubulus distal. *Ko-transporter natrium-klorida* memindahkan natrium klorida dan lumen tubulus masuk ke dalam sel, dan pompa




**Gambar 27-10** Mekanisme transpor natrium klorida di bagian awat tubulus distal. Natrium dan klorida diangkut dari lumen tubulus ke dalam sel dengan suatu ko-transporter yang dihambat oleh diuretik tiazid. Natrium dipompa keluar dari sel oleh natrium- kalium ATPase dan klorida berdifusi ke dalam cairan interstisial melalui kanal klorida.

natrium-kalium ATPase mentranspor natrium keluar dari sel melalui membran basolateral (Gambar 27- 10). Klorida berdifusi keluar dari sel dan masuk ke dalam cairan interstisial ginjal melalui kanal klorida di membran basolateral

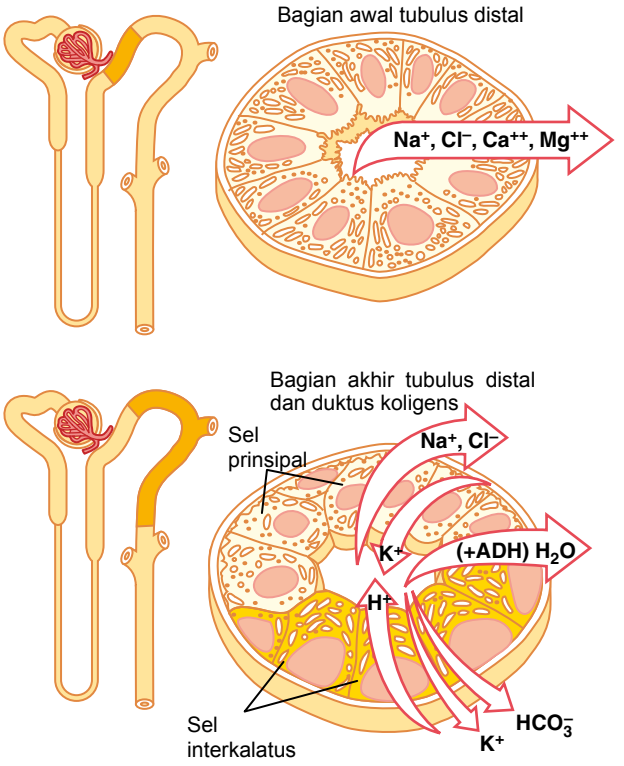
*Diuretik tiazid,* yang digunakan secara luas untuk mengobati penyakit seperti hipertensi dan gagal jantung, menghambat ko-transporter natrium-klorida.

## Tubulus Distal Bagian Akhir dan Tubulus Koligens Kortikalis

Separuh bagian kedua dari tubulus distal dan tubulus koligens kortikalis berikutnya mempunyai ciri-ciri fungsional yang sama. Secara anatomis, keduanya terdiri dari dua tipe sel yang *berbeda, sel-sel prinsipalis* dan *sel-sel interkalatus* (Gambar 27-11). Sel-sel prinsipalis mereabsorbsi natrium dan air dari lumen dan menyekresikan ion kalium ke dalam lumen. Sel-sel interkalatus mereabsorbsi ion kalium dan menyekresikan ion hidrogen ke dalam lumen tubulus.

**Sel Prinsipalis Mereabsorbsi Natrium dan Menyekresi Kalium.** *Reabsorpsi* natrium dan *sekresi* kalium oleh sel prinsipalis bergantung kepada aktivitas pompa natrium-kalium ATPase di masing-masing membran basolateral sel (Gambar 27-12). Pompa ini mempertahankan konsentrasi ion natrium yang rendah di dalam sel, dan, oleh karena itu, membantu natrium berdifusi ke dalam sel melalui kanal khusus. Sekresi kalium oleh sel-sel ini dari darah ke dalam lumen tubulus meliputi dua langkah: (1) Kalium masuk ke dalam sel karena pompa natrium-kalium ATPase, yang mempertahankan konsentrasi kalium intrasel yang tinggi, dan selanjutnya (2) sekali berada di dalam sel, kalium berdifusi menurut gradien konsentrasinya melewati membran luminal masuk ke dalam cairan tubulus.

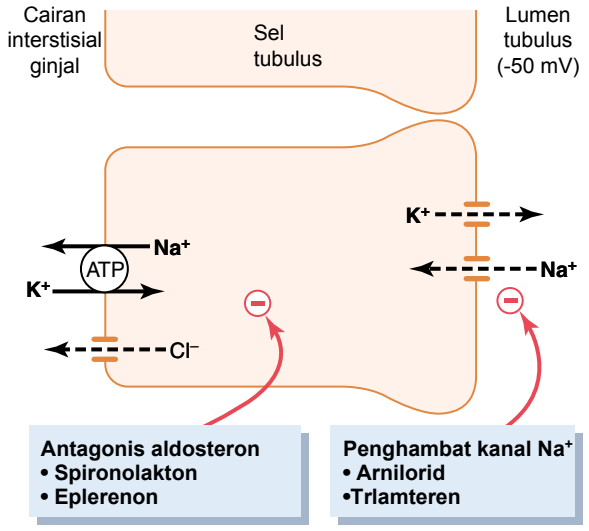
Sel prinsipalis merupakan tempat kerja utama dan *diuretik potassium-sparing* (melindungi kalium), termasuk spironolakton, eplerenon, amilorid, dan triamteren.




**Gambar 27-11** Karakteristik ultrastruktur selular dan transpor di bagian awat tubulus distal dan bagian akhir tubulus distal serta tubulus koligens. Bagian awat tubulus distal memiliki banyak kesamaan karakteristik dengan segmen tebal asendens ansa Henle dan mereabsorbsi natrium, klorida, katsium, dan magnesium tetapi sebenarnya tidak permeabel terhadap air dan ureum. Bagian akhir tubulus distal dan tubulus koligens kortikalis terdiri atas dua jenis sel yang berbeda, sel prinsipalis dan sel interkalatus. Set prinsipalis mereabsorbsi natrium dan lumen dari menyekresikan ion kalium ke dalam lumen. Sel interkalatus mereabsorbsi ion kalium dan bikarbonat dari lumen dan menyekresikan ion hidrogen ke dalam lumen. Reabsorpsi air dari segmen tubulus ini diatur oleh konsentrasi hormon antidiuretik.

*Spironolakton* dan *eplerenon* merupakan antagonis reseptor mineralokortikoid yang bersaing dengan aldosteron untuk reseptor di sel prinsipalis dan oleh karena itu, menghambat efek aldosteron yang bersifat merangsang pada reabsorpsi natrium dan sekresi kalium. *Amilorida* dan *triamteren* merupakan penghambat kanal natrium yang secara langsung menghambat masuknya natrium ke dalam kanal natrium di membran luminal dan oleh karenanya mengurangi jumlah natrium yang dapat ditranspor melalui membran basolateral oleh pompa natrium-kalium ATPase. Kemudian hal ini mengurangi transpor kalium ke dalam sel dan pada akhirnya menurunkan sekresi kalium ke dalam cairan tubulus. Untuk alasan inilah, penghambat kanal natrium dan juga antagonis aldosteron mengurangi ekskresi kalium ke dalam urine dan bertindak sebagai diuretik *potassiumsparing.*

**Sel Interkalatus Menyekresi Ion Hidrogen serta Mereabsorbsi Ion Bikarbonat dan Kalium.** Ion hidrogen yang disekresi oleh sel interkalatus diperantarai oleh transporter hidrogen-ATPase. Hidrogen dihasilkan dalam sel-sel ini melalui kerja anhidrase karbonat pada air dan karbon dioksida untuk membentuk asam karbonat, yang kemudian berdisosiasi menjadi ion hidrogen dan ion bikarbonat. Ion hidrogen kemudian




**Gambar 27-12** Mekanisme reabsorpsi natrium klorida dan sekresi kalium di bagian akhir tubulus distal dan tubulus koligens kortikalis. Natrium memasuki sel melalui kanal khusus dan diangkut keluar sel oleh pompa natrium-kalium ATPase. Antagonis aldosteron bersaing dengan aldosteron untuk mendapatkan tempat pengikatan di dalam sel sehingga menghambat efek aldosteron untuk merangsang reabsorpsi natrium dan sekresi kalium. Penghambat kanal natrium secara langsung menghambat masuknya natrium ke dalam kanal natrium.

disekresikan ke dalam lumen tubulus, dan untuk setiap ion hidrogen yang disekresikan, tersedia sebuah ion bikarbonat untuk direabsorpsi melewati membran basolateral. Pembahasan yang lebih detail mengenai mekanisme ini dijabarkan dalam Bab 30. Sel interkalatus juga mereabsorbsi ion kalium.

Karakteristik fungsional dari bagian akhir tubulus distal dan tubulus koligens kortikalis dapat diringkas sebagai berikut.

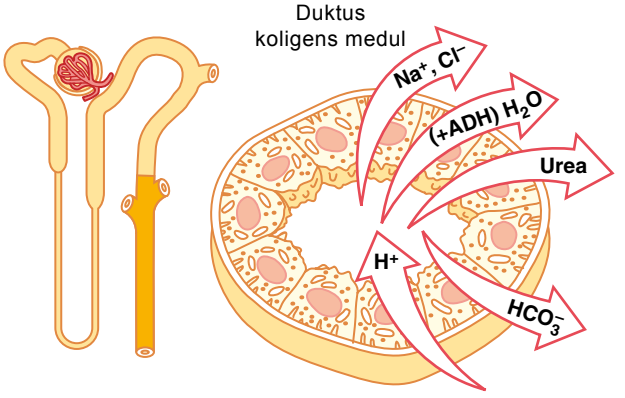
1. Membran tubulus kedua segmen hampir seluruhnya impermeabel terhadap ureum, mirip dengan segmen pengencer pada bagian awal tubulus distal; jadi, hampir semua ureum yang memasuki segmen-segmen ini berjalan hanya melewati dan masuk ke dalam duktus koligens untuk diekskresikan dalam urine, walaupun beberapa reabsorpsi ureum terjadi di dalam duktus koligens bagian medula.
2. Bagian awal tubulus akhir dan segmen tubulus koligens kortikalis mereabsorbsi ion natrium, dan kecepatan reabsorpsi ini dikontrol oleh hormon, terutama aldosteron. Pada waktu yang bersamaan, segmen ini menyekresikan ion kalium dari darah kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus, suatu proses yang juga dikontrol oleh aldosteron dan faktor-faktor lain seperti konsentrasi ion kalium dalam cairan tubuh.
3. *Sel interkalatus* dari segmen-segmen nefron ini banyak menyekresikan ion hidrogen melalui mekanisme *hidrogen-ATPase* aktif. Proses ini berbeda dengan sekresi aktif sekunder ion hidrogen melalui tubulus proksimal, karena proses ini mampu menyekresikan ion hidrogen melawan gradien gradien konsentrasi yang besar, sebesar 1.000 terhadap 1. Hal ini kebalikan dengan gradien ion hidrogen yang relatif kecil (4 gradien ion hidrogen yang relatif kecil (4 sampai 10 kali) yang dapat dicapai melalui sekresi aktif sekunder di dalam tubulus proksimal. Jadi, sel interkalatus memainkan peran kunci dalam regulasi asam-basa cairan tubuh.
4. Permeabilitas bagian awal tubulus akhir dan duktus koligens kortikalis terhadap air dikontrol oleh konsentrasi ADH, yang juga disebut vasopresin. Dengan kadar ADH yang tinggi, segmen-segmen tubulus ini menjadi permeabel terhadap air, tetapi bila tidak ada ADH, segmen-segmen ini sesungguhnya impermeabel terhadap air. Karakteristik yang khusus ini menyediakan mekanisme penting untuk pengaturan tingkat pengenceran atau pemekatan urine.

## Duktus Koligens Medula

Walaupun duktus koligens bagian medula mereabsorbsi kurang dari 10 persen air dan natrium yang difiltrasi, duktus ini adalah bagian terakhir dari pemrosesan urine dan, karena itu, memainkan peran yang sangat penting dalam menentukan keluaran akhir dari air dan zat terlarut dalam urine.

Sel epitel duktus koligens mendekati bentuk kuboid dengan permukaan yang halus dan relatif sedikit mitokondria (Gambar 27-13). Ciri-ciri khusus segmen tubulus ini adalah sebagai berikut.

1. Permeabilitas duktus koligens bagian medula terhadap air dikontrol oleh kadar ADH. Dengan kadar ADH yang tinggi, air banyak direabsorbsi ke dalam interstisium medula, sehingga mengurangi volume urine dan memekatkan sebagian besar zat terlarut dalam urine.
2. Tidak seperti tubulus koligens kortikalis, duktus koligens bagian medula bersifat permeabel terhadap ureum dan ada transporter ureum khusus yang memudahkan difusi ureum melewati membran luminal dan basolateral. Oleh karena itu, sebagian ureum tubulus direabsorbsi ke dalam interstisium medula, membantu meningkatkan osmolalitas daerah ginjal ini dan turut berperan dalam seluruh




**Gambar 27-13** Karakteristik ultrastruktur selular dan transpor duktus koligens medula. Duktus koligens medula secara aktif mereabsorbsi natrium dan menyekresi ion hidrogen dan bersifat permeabel terhadap ureum, yang direabsorbsi di dalam segmen tubulus ini. Reabsorpsi air di dalam duktus koligens medula diatur oleh konsentrasi hormon antidiuretik.

kemampuan ginjal untuk membentuk urine yang pekat. Hal ini dibahas di Bab 28.

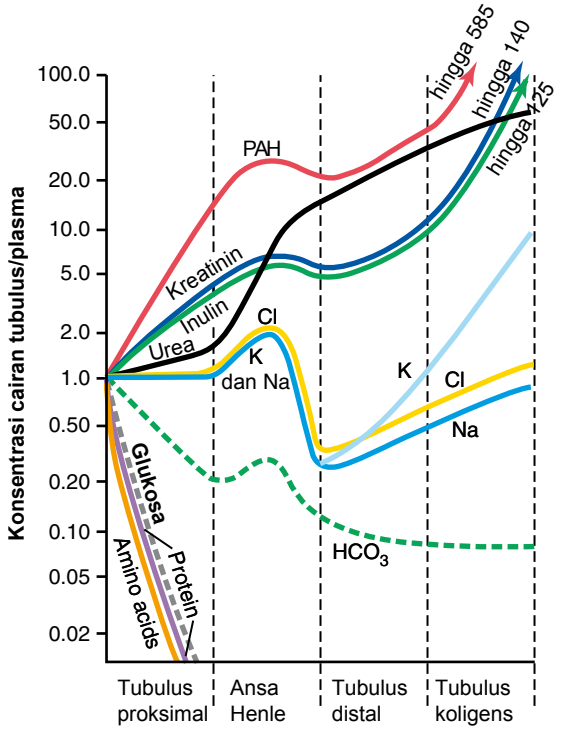
3. Duktus koligens bagian medula mampu menyekresikan ion hidrogen melawan gradien konsentrasi yang besar, seperti yang juga terjadi dalam tubulus koligens kortikalis. Jadi, duktus koligens bagian medula juga memainkan peran kunci dalam mengatur keseimbangan asam-basa.

### Ringkasan Konsentrasi Berbagai Zat Terlarut dalam Segmen-Segmen Tubulus yang Berbeda

Zat terlarut akan menjadi pekat atau tidak dalam cairan tubulus ditentukan oleh derajat relatif reabsorpsi dari zat terlarut tersebut dibandingkan dengan reabsorpsi air. Bila persentase reabsorpsi air lebih besar, zat-zat tersebut menjadi lebih pekat. Bila persentase reabsorpsi zat terlarut lebih besar, zat-zat menjadi lebih encer.

Gambar 27-14 menunjukkan derajat konsentrasi beberapa zat pada berbagai segmen tubulus. Semua nilai dalam gambar ini merupakan konsentrasi cairan tubulus dibagi dengan konsentrasi zat dalam plasma. Bila konsentrasi suatu zat dalam plasma dianggap konstan, setiap perubahan rasio cairan tubulus/laju konsentrasi plasma akan menggambarkan perubahan dalam konsentrasi cairan tubulus.

Sewaktu filtrat bergerak di sepanjang sistem tubulus, secara progresif konsentrasi akan meningkat lebih dari 1,0 bila lebih banyak air yang direabsorbsi daripada zat terlarut, atau bila




**Gambar 27-14** Perubahan konsentrasi rata-rata berbagai zat pada berbagai tempat dalam sistem tubulus dibandingkan dengan konsentrasi zat dalam plasma dan dalam filtrat glomerulus. Nilai 1,0 menunjukkan bahwa konsentrasi zat di dalam cairan tubulus sama dengan konsentrasi zat tersebut di dalam plasma. Nilai di bawah 1,0 menunjukkan bahwa zat rersebut direabsorbsi lebih banyak daripada air, sedangkan nilai di atas 1,0 menunjukkan bahwa zat tersebut direabsorbsi lebih sedikit daripada air atau disekresikan ke dalam tubulus.

akhir zat terlarut ke dalam cairan tubulus. Jika rasio konsentrasi secara progresif menjadi kurang dari 1,0, hal ini berarti bahwa lebih banyak zat terlarut yang direabsorbsi daripada air.

Zat-zat yang ditunjukkan pada bagian atas Gambar 27-14, seperti kreatinin, menjadi sangat pekat dalam urine. Pada umumnya, zat-zat ini tidak diperlukan oleh tubuh, dan ginjal telah beradaptasi untuk hanya sedikit mereabsorbsinya atau tidak sama sekali, atau bahkan menyekresikannya ke dalam tubulus, sehingga diekskresikan dalam jumlah besar ke dalam urine. Sebaliknya, zat-zat yang ditunjukkan di bagian bawah gambar, seperti glukosa dan asam amino, semuanya direabsorbsi dengan kuat; zat-zat ini adalah zat-zat yang diperlukan tubuh untuk disimpan dan hampir tidak ada yang keluar dalam urine.

### Rasio Konsentrasi Cairan Tubulus/Inulin Plasma Dapat Digunakan untuk Menghitung Reabsorpsi Air oleh Tubulus Ginjal.

Inulin, suatu polisakarida yang digunakan untuk menghitung LFG, tidak direabsorbsi maupun disekresi tubulus ginjal. Oleh karena itu, perubahan konsentrasi inulin pada tempat yang berbeda-beda di sepanjang tubulus ginjal menggambarkan perubahan jumlah air yang terdapat di dalam cairan tubulus. Sebagai contoh, rasio konsentrasi cairan tubulus/ plasma untuk inulin meningkat menjadi sekitar 3,0 pada bagian akhir tubulus proksimal, yang menunjukkan bahwa konsentrasi inulin di cairan tubulus tiga kali lebih besar daripada di dalam plasma dan di filtrat glomerulus.

Oleh karena inulin tidak disekresi atau direabsorbsi dari tubulus, rasio konsentrasi cairan tubulus/plasma sebesar 3,0 berarti hanya sepertiga air yang difiltrasi yang tetap berada di dalam tubulus ginjal dan dua pertiga dari air yang difiltrasi telah direabsorbsi sewaktu cairan melewati tubulus proksimal. Pada bagian akhir duktus koligens, rasio konsentrasi cairan tubulus/ plasma meningkat menjadi 125 (lihat Gambar 27-14), yang menunjukkan bahwa hanya 1/125 dari air yang difiltrasi yang tetap berada di dalam tubulus dan lebih dari 99 persennya telah direabsorbsi.

## Pengaturan Reabsorpsi Tubulus

Oleh karena penting untuk mempertahankan suatu keseimbangan yang tepat antara reabsorpsi tubulus dan filtrasi glomerulus, ada banyak mekanisme saraf, hormonal, dan kontrol setempat yang mengatur reabsorpsi tubulus, seperti yang terdapat untuk pengaturan filtrasi glomerulus. Satu gambaran penting pada reabsorpsi tubulus adalah bahwa reabsorpsi dari beberapa zat terlarut dapat diatur secara bebas terpisah dari yang lain, terutama melalui mekanisme pengontrolan hormonal.

### Keseimbangan Glomerulotubulus—Kemampuan Tubulus untuk Meningkatkan Kecepatan Reabsorpsi sebagai Respons terhadap Peningkatan Beban Tubulus

Salah satu mekanisme paling dasar untuk mengontrol kecepatan reabsorpsi tubulus adalah kemampuan intrinsik tubulus untuk meningkatkan kecepatan reabsorpsi sebagai respons terhadap peningkatan beban tubulus (peningkatan aliran masuk ke

tubulus). Fenomena ini dikenal sebagai *keseimbangan glomerulotubular*. Sebagai contoh, bila LFG meningkat dari 125 ml/menit menjadi 150 ml/menit, kecepatan reabsorpsi tubulus proksimal yang absolut juga meningkat dari sekitar 81 ml/menit (65 persen dari LFG) menjadi sekitar 97,5 ml/menit (65 persen dari LFG). Jadi, keseimbangan glomerulotubulus adalah kecepatan reabsorpsi total yang meningkat bila beban yang terfiltrasi bertambah; walaupun persentase LFG yang direabsorbsi dalam tubulus proksimal tetap relatif konstan pada sekitar 65 persen

Sedikit banyak keseimbangan glomerulotubulus juga terjadi pada segmen tubulus yang lain, terutama pada ansa Henle. Mekanisme tepat yang bertanggung jawab untuk kejadian ini tidak sepenuhnya dipahami tetapi mungkin sebagian disebabkan oleh perubahan gaya-gaya fisika dalam tubulus dan di sekeliling interstisium ginjal, seperti yang akan dibahas kemudian. Jelaslah sudah bahwa mekanisme untuk keseimbangan glomerulotubulus dapat terjadi tidak bergantung kepada hormon-hormon dan dapat diperlihatkan pada ginjal yang diisolasi seluruhnya atau bahkan dalam segmen tubulus proksimal yang diisolasi seluruhnya.

Keseimbangan glomerulotubulus membantu mencegah kelebihan beban pada segmen tubulus distal bila LFG meningkat. Keseimbangan glomerulotubulus berperan sebagai garis pertahanan kedua untuk menahan efek-efek perubahan spontan dalam LFG terhadap keluaran urine. (Garis pertahanan pertama telah dibahas sebelumnya, meliputi mekanisme autoregulasi ginjal, terutama umpan balik tubuloglomerulus, yang membantu mencegah perubahan dalam LFG. Secara bersama-sama, mekanisme autoregulasi dan keseimbangan tubuloglomerulus dapat mencegah perubahan besar pada aliran cairan dalam tubulus distal saat tekanan arteri berubah atau bila terdapat gangguan lain yang akan mengganggu homeostasis natrium dan volume.

## Gaya-Gaya Fisika Cairan Interstisial Ginjal dan Kapiler Peritubulus

Gaya osmostik koloid dan hidrostatik menentukan kecepatan reabsorpsi yang melewati kapiler peritubulus, sama seperti mereka mengontrol filtrasi dalam kapiler glomerulus. Perubahan dalam reabsorpsi kapiler peritubulus kemudian dapat memengaruhi tekanan osmotik koloid dan hidrostatik dan interstisium ginjal dan, akhirnya, reabsorpsi air dan zat terlarut dari tubulus ginjal.

**Nilai Normal untuk Gaya-Gaya Fisika dan Kecepatan Reabsorpsi.** Sewaktu filtrat glomerulus melewati tubulus ginjal, normalnya lebih dari 99 persen air dan sebagian besar zat terlarut akan direabsorbsi. Cairan dan elektrolit direabsorbsi dari tubulus masuk ke dalam interstisium ginjal dan kemudian masuk ke kapiler peritubulus. Kecepatan normal reabsorpsi kapiler peritubulus adalah sekitar 124 ml/menit.

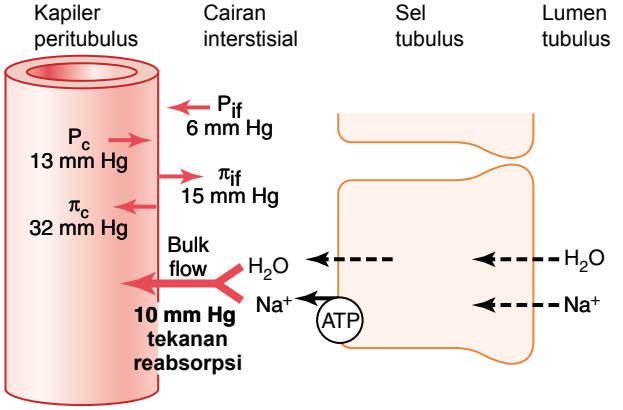
Reabsorpsi melewati kapiler peritubulus dapat dihitung sebagai berikut.

$$\text{Reabsorpsi} = K_f \times \text{Gaya reabsorpsi neto}$$

Gaya reabsorpsi neto merupakan jumlah dari gaya-gaya osmotik koloid dan hidrostatik yang membantu atau melawan reabsorpsi melalui kapiler peritubulus. Gaya-gaya ini antara lain (1) tekanan hidrostatik di dalam kapiler peritubulus (tekanan hidrostatik peritubulus peritubulus [PJ), yang melawan reabsorpsi; (2) tekanan hidrostatik dalam interstisium ginjal (Pif) di luar kapiler, yang membantu reabsorpsi; (3) tekanan osmotik koloid dari protein plasma kapiler peritubulus (itc) yang membantu reabsorpsi; dan (4) tekanan osmotik koloid protein dalam interstisium ginjal (llif), yang melawan reabsorpsi.

Gambar 27-15 menunjukkan gaya-gaya normal yang kira-kira membantu dan melawan reabsorpsi peritubulus. Oleh karena rata-rata tekanan kapiler peritubulus normal sekitar 13 mm Hg dan rata-rata tekanan hidrostatik cairan interstisial ginjal adalah 6 mm Hg, terdapat suatu gradien positif tekanan hidrostatik dari kapiler peritubulus terhadap cairan interstisial sekitar 7 mm Hg, yang melawan reabsorpsi cairan. Nilai ini cukup mengimbangi tekanan osmotik koloid yang membantu reabsorpsi. Tekanan osmotik koloid plasma, yang membantu reabsorpsi, adalah sekitar 32 mm Hg, dan tekanan osmotik koloid interstisium, yang melawan reabsorpsi, adalah 15 mm Hg, menyebabkan tekanan osmotik koloid akhir sekitar 17 mm Hg, yang membantu reabsorpsi. Oleh karena itu, dengan mengurangi tekanan osmotik koloid neto yang membantu reabsorpsi (7 mm Hg) dengan tekanan hidrostatik neto yang melawan reabsorpsi (17 mm Hg) memberi tekanan reabsorpsi neto adalah 10 mm Hg. Ini merupakan nilai yang tinggi, mirip dengan yang ditemukan dalam kapiler glomerulus, tetapi dengan arah yang berlawanan.

Faktor lain yang berperan dalam kapiler peritubulus adalah koefisien filtrasi (Kf) yang besar karena konduktivitas hidraulik yang tinggi dan luasnya permukaan kapiler. Oleh karena kecepatan reabsorpsi normalnya sekitar 124 ml/ menit dan tekanan reabsorbsi neto adalah 10 mm Hg, Kf normalnya adalah sekitar 12,4 ml/menit/mm Hg.




**Gambar 27-15** Ringkasan gaya-gaya hidrostatik dan osmotik koloid yang menentukan reabsorpsi cairan oleh kapiler peritubulus. Nilai numerik yang ditunjukkan adalah perkiraan nilai normal untuk manusia. Tekanan reabsorpsi akhir normalnya sekitar 10 mm Hg, menyebabkan cairan dan zat terlarut direabsorbsi ke dalam kapiler peritubulus sewaktu diangkut melewati seE tubulus ginjal. ATP, adenosin trifosfat; Pc, ekanan hidrostatik kapiler peritubulus; PP tekanan hidrostatik cairan interstisial; tekanan osmotik koloid kapiler peritubulus: tekanan osmotik koloid cairan interstisial.

**Pengaturan Gaya Fisika Kapiler Peritubulus.** Dua penentu reabsorpsi kapiler peritubulus yang secara langsung dipengaruhi oleh perubahan hemodinamik ginjal adalah tekanan hidrostatik dan osmotik koloid kapiler peritubulus. *Tekanan hidrostalik kapiler peritubulus* dipengaruhi oleh *tekanan arteri dan tahanan arteriol aferen dan eferen.* (1) Peningkatan tekanan arteri cenderung meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler peritubulus dan menurunkan kecepatan reabsorpsi. Efek ini dibantu secukupnya oleh mekanisme autoregulasi yang mempertahankan aliran darah ginjal dan juga tekanan hidrostatik dalam pembuluh darah ginjal agar relatif konstan. (2) Peningkatan tahanan arteriol aferen ataupun eferen akan menurunkan tekanan hidrostatik kapiler peritubulus dan cenderung meningkatkan kecepatan reabsorpsi. Walaupun konstriksi arteriol eferen meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler glomerulus, konstriksi tersebut akan menurunkan tekanan hidrostatik kapiler peritubulus.

Penentu utama kedua bagi reabsorpsi kapiler peritubulus adalah *tekanan osmotik koloid* plasma dalam kapiler ini; peningkatan tekanan osmotik koloid meningkatkan reabsorpsi kapiler peritubulus. *Tekanan osmotik koloid kapiler peritubulus ditentukan oleh (1) tekanan osmotik koloid plasma sistemik;* peningkatan konsentrasi protein plasma dan darah sistemik cenderung meningkatkan tekanan osmotik koloid kapiler peritubulus, sehingga meningkatkan reabsorpsi; dan *(2) fraksi filtrasi;* semakin tinggi fraksi filtrasi, semakin besar fraksi plasma yang difiltrasi melalui glomerulus dan, akibatnya, protein dalam plasma yang tetap tinggal menjadi lebih pekat. Jadi, peningkatan fraksi filtrasi juga cenderung meningkatkan kecepatan reabsorpsi kapiler peritubulus. Oleh karena fraksi filtrasi didefinisikan sebagai rasio LFG/aliran plasma ginjal, peningkatan fraksi flitrasi dapat terjadi sebagai akibat dari peningkatan LFG atau penurunan aliran plasma ginjal. Beberapa vasokonstriktor ginjal, seperti angiotensin II, meningkatkan reabsorpsi kapiler peritubulus dengan menurunkan aliran plasma ginjal dan meningkatkan fraksi filtrasi, seperti yang akan dibahas kemudian.

Perubahan pada $K_f$ kapiler peritubulus juga dapat memengaruhi kecepatan reabsorpsi karena $K_f$ adalah ukuran permeabilitas dan area permukaan kapiler. Peningkatan $K_f$ akan meningkatan reabsorpsi, sedangkan penurunan $K_f$ akan menurunkan reabsorpsi kapiler penitubulus. $K_f$ tetap relatif konstan dalam kebanyakan kondisi fisiologis. Tabel 27-2 merangkum faktor-faktor yang dapat memengaruhi kecepatan reabsorpsi kapiler peritubulus.

**Tekanan Osmotik Koloid dan Hidrostatik Interstisial Ginjal.** Akhirnya, perubahan gaya fisika kapiler peritubulus memengaruhi reabsorpsi tubulus dengan mengubah gaya fisika dalam interstisium ginjal di sekeliling tubulus. Sebagai contoh, penurunan gaya reabsorpsi yang melewati membran kapiler peritubulus, disebabkan oleh peningkatan tekanan hidrostatik kapiler peritubulus atau penurunan tekanan osmotik koloid kapiler peritubulus, sehingga menurunkan ambilan cairan dan zat terlarut dari interstisium ke dalam kapiler peritubulus.

Tabel 27-2 Faktor-Faktor yang Dapat Memengaruhi Reabsorpsi Kapiter Pentubutus

- $\uparrow P_c \rightarrow \downarrow$ Reabsorpsi
  - $\downarrow R_A \rightarrow \uparrow P_c$
  - $\downarrow R_E \rightarrow \uparrow P_c$
  - $\uparrow$ Tekanan arteri $\rightarrow \uparrow P_c$
- $\uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow$ Reabsorpsi
  - $\uparrow \pi_A \rightarrow \uparrow \pi_c$
  - $\uparrow$ FF $\rightarrow \uparrow \pi_c$
- $\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$ Reabsorpsi

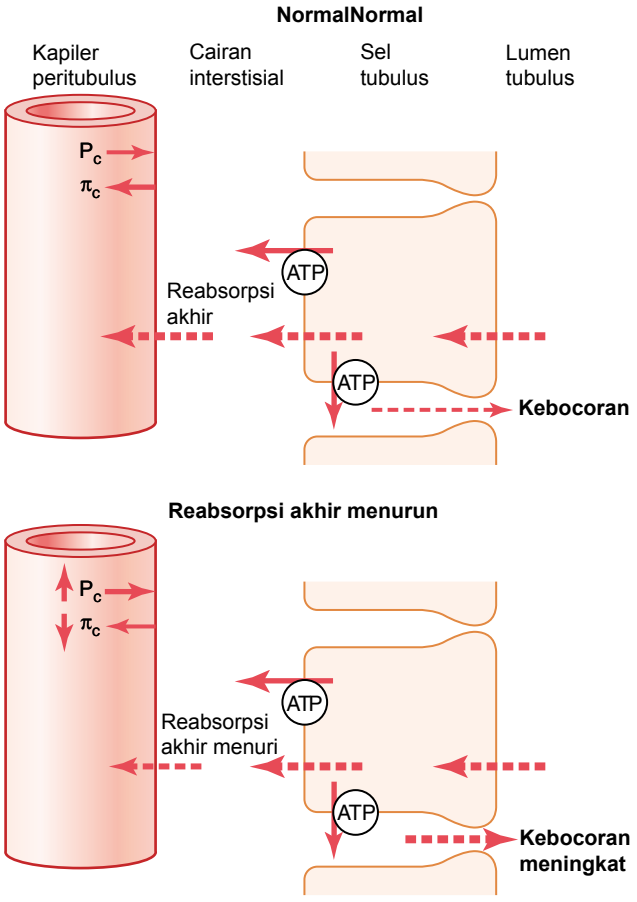
P,. tekanan hidrostatik kapire peritubulus; RA dan R,, tahanan arteri aferen dan eferen, masing-masing; $\pi_c$ , tekanan osmotik kapiler peritubulus $\pi_A$, tekanan osmotik koloid plasma arteri; FF, fraksi filtrasi; Kr koefisien filtrasi kapiler peritubulus.

Keadaan ini kemudian meningkatkan tekanan hidrostatik cairan interstisial ginjal dan menurunkan tekanan osmotik koloid cairan interstisial akibat pengenceran protein dalam interstisium ginjal. Perubahan ini kemudian menurunkan reabsorpsi neto cairan dari tubulus ginjal masuk ke dalam interstisium, terutama dalam tubulus proksimal.

Mekanisme perubahan tekanan hidrostatik cairan interstisial dan tekanan osmotik koloid yang dapat memengaruhi reabsorpsi tubulus dapat dipahami dengan melihat tempat zat terlarut dan air direabsorbsi (Gambar 27-16). Bila zat terlarut memasuki kanal intersel atau interstisium ginjal dengan cara transpor aktif atau difusi pasif, air ditarik dari lumen tubulus ke dalam interstisium melalui osmosis. Bila air dan zat terlarut berada dalam ruang interstisial, larutan tersebut dapat terbawa masuk ke dalam kapiler peritubulus atau berdifusi kembali melalui taut epitel ke dalam lumen tubulus. Taut erat antara sel-sel epitelial tubulus proksimal sebenarnya bocor, sehingga sejumlah natrium dapat berdifusi dalam dua arah melalui taut ini. Dengan kecepatan reabsorpsi kapiler peritubulus yang normalnya tinggi, terjadi pergerakan akhir air dan zat terlarut ke kapiler peritubulus dengan sedikit kebocoran ke dalam lumen tubulus. Walaupun demikian, bila reabsorpsi kapiler peritubulus menurun, terjadi peningkatan tekanan hidrostatik cairan interstisial dan kecenderungan sejumlah besar zat terlarut dan air untuk bocor ke dalam lumen tubulus, sehingga mengurangi kecepatan reabsorpsi akhir (lihat lagi ke Gambar 27-16).

Kebalikannya dapat terjadi bila terdapat peningkatan reabsorpsi kapiler peritubulus di atas kadar normal. Peningkatan awal reabsorpsi oleh kapiler peritubulus cenderung menurunkan tekanan hidrostatik cairan interstisial dan meningkatkan tekanan osmotik koloid cairan interstisial. Kedua tekanan ini membantu pergerakan cairan dan zat terlarut keluar dari lumen tubulus dan masuk ke dalam interstisium; oleh karena itu, kebocoran air dan zat terlarut ke dalam lumen tubulus berkurang dan reabsorpsi neto tubulus meningkat.

Jadi, melalui perubahan tekanan hidrostatik dan osmotik koloid interstisium ginjal, ambilan air dan zat terlarut oleh kapiler peritubulus hampir sama dengan reabsorpsi neto air dan zat terlarut dari lumen tubulus ke dalam interstisium. Oleh karena itu, pada umumnya, *gaya yang meningkatkan*




**Gambar 27-16** Reabsorpsi tubulus proksimal dan kapiler peritubulus dalam keadaan normal (atas) dan setama reabsorpsi kapiler peritubulus menurun (bawah) yang disebabkan baik oleh peningkatan tekanan hidrostatik kapiler peritubulus (P) ataupun oleh penurunan tekanan osmotik koloid kapiler peritubulus (wc). Penurunan reabsorpsi kapiler peritubulus kemudian menurunkan reabsorpsi akhir dari zat terlarut dan air dengan meningkatkan jumlah kebocoran zat terlarut dan air yang masuk kembali ke dalam lumen tubulus melalui taut erat sel epitel tubulus, terutama di tubulus proksimal.

reabsorpsi kapiler peritubulus juga meningkatkan reabsorpsi dari tubulus ginjal. Sebaliknya, perubahan hemodinamik yang menghambat reabsorpsi kapiler peritubulus juga menghambat reabsorpsi air dan zat terlarut oleh tubulus.

### Pengaruh Tekanan Arteri pada Ketuaran Urine-Natriuresis-Tekanan dan Diuresis-Tekanan

Bahkan peningkatan tekanan arteri yang kecil dapat menyebabkan peningkatan ekskresi natrium dan air yang nyata dalam urine, fenomena ini disebut *natriuresis tekanan* dan *diuresis tekanan*. Akibat mekanisme autoregulasi yang dijelaskan dalam Bab 26, peningkatan tekanan arteri antara batas 75 dan 160 mm Hg biasanya hanya memberi efek yang kecil pada aliran darah ginjal dan LFG. Peningkatan kecil LFG yang terjadi turut berperan dalam efek peningkatan tekanan arteri pada keluaran urine. Bila autoregulasi LFG terganggu, seperti yang sering terjadi pada penyakit ginjal, peningkatan tekanan arteri menyebabkan peningkatan LFG yang lebih besar.

Efek kedua dari peningkatan tekanan arteri ginjal yang meningkatkan keluaran urine adalah bahwa hal ini menurunkan persentase dari beban natrium dan air yang difiltrasi untuk direabsorbsi di tubulus. Mekanisme yang bertanggung jawab untuk efek ini meliputi peningkatan kecil tekanan hidrostatik kapiler peritubulus, terutama dalam vasa rekta medula ginjal, dan selanjutnya peningkatan tekanan hidrostatik cairan interstisial ginjal. Seperti telah dibahas sebelumnya, peningkatan tekanan hidrostatik cairan interstisial ginjal meningkatkan kebocoran natrium ke dalam lumen tubulus, sehingga mengurangi reabsorpsi akhir natrium dan air dan lebih jauh lagi meningkatkan kecepatan keluaran urine saat tekanan arteri ginjal meningkat.

Faktor ketiga yang turut berperan terhadap mekanisme natriuresis tekanan dan diuresis tekanan adalah penurunan pembentukan angiotensin II. Angiotensin II sendiri meningkatkan reabsorpsi natrium oleh tubulus; hal ini juga merangsang sekresi aldosteron, yang selanjutnya meningkatkan reabsorpsi natrium. Oleh karena itu, penurunan pembentukan angiotensin II turut berperan terhadap penurunan reabsorpsi natrium oleh tubulus yang terjadi saat tekanan arteri meningkat.

**Pengendalian Hormonal terhadap Reabsorpsi Tubulus.** Pengaturan volume cairan tubuh dan konsentrasi zat terlarut yang tepat mengharuskan ginjal utnuk mengekskresi berbagai zat terlarut dan air pada berbagai kecepatan, kadang tidak bergantung satu sama lain. Sebagai contoh, bila asupan kalium meningkat, ginjal harus mengekskresikan lebih banyak kalium sementara mempertahankan ekskresi normal dari natrium dan elektrolit lain. Demikian juga, bila asupan natrium berubah, ginjal harus dengan tepat menyesuaikan ekskresi natrium urine tanpa membuat perubahan besar pada ekskresi elektrolit lain. Beberapa hormon dalam tubuh menyediakan kemampuan reabsorpsi spesifik tubulus untuk berbagai elektrolit dan air. Tabel 27-3 merangkum beberapa hormon yang paling penting untuk meregulasi reabsorpsi tubulus, tempat kerja utama hormon pada tubulus ginjal, dan pengaruh hormon terhadap ekskresi zat terlarut dan air. Beberapa dari hormon ini dibahas lebih detail pada Bab 28 dan 29, tetapi kita akan membahas kembali kerja tubulus ginjal ini secara singkat dalam beberapa paragraf berikut.

**Aldosteron Meningkatkan Reabsorpsi Natrium dan Merangsang Sekresi Kalium.** Aldosteron, yang disekresikan oleh sel-sel zona glomerulosa pada korteks adrenal, adalah suatu regulator penting bagi reabsorpsi natrium dan sekresi kalium oleh tubulus ginjal. *Tempat utama di tubulus ginjaluntuk kerja aldosteron adalah pada sel-sel, prinsi palis di tubulus koligens kortikalis.* Mekanisme aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium sementara pada saat yang sama meningkatkan sekresi kalium adalah dengan merangsang pompa natrium-kalium ATPase pada sisi basolateral dari membran tubulus koligens kortikalis. Aldosteron juga meningkatkan permeabilitas natrium pada sisi luminal membran. Mekanisme selular dari kerja aldosteron dibahas dalam Bab 77.

**Tabel 27-3** Hormon yang Mengatur Reabsorpsi Tubulus

| Hormon | Tempat Kerja | Pengaruh |
|---|---|---|
| Aldosteron | Tubulus dan duktus koligens | ↑ NaCl, $H_2O$ reabsorpsi, ↑ $K^+$ sekresi |
| Angiotensin II | Tubulus proksimal, segmen tebal ansa Henle/ tubulus tubulus koligens | ↑ NaCl, $H_2O$ reabsorpsi, ↑ $H^+$ sekresi |
| Hormon antidiuretik | Tubulus distal/tubulus dan duktus koligens | ↑ $H_2O$ reabsorpsi |
| Peptida natriuretik atrium | Tubulus distal/tubulus dan duktus koligens | ↓ NaCl reabsorpsi |
| Hormon paratiroid | Tubulus proksimal, segmen tebal asendens ansa Herde | ↓ $PO\equiv_4$reabsorpsi, ↑ $Ca^{++}$ reabsorpsi |

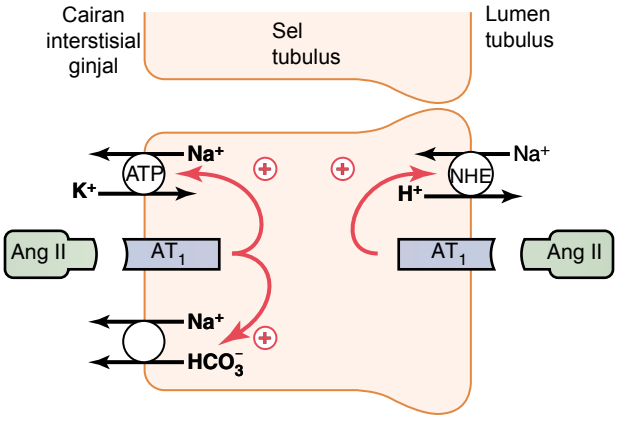
Rangsang yang paling penting untuk aldosteron adalah (1) peningkatan konsentrasi kalium ekstrasel dan (2) peningkatan kadar angiotensin II, yang biasanya terjadi pada keadaan yang berhubungan dengan kekurangan natrium dan volume atau penurunan tekanan darah. Peningkatan sekresi aldosteron yang berhubungan dengan keadaan-keadaan ini menyebabkan retensi natrium dan air di ginjal, sehingga membantu meningkatkan volume cairan ekstrasel dan mengembalikan tekanan darah menjadi normal.

Bila tidak ada aldosteron, seperti yang terjadi pada kerusakan atau malfungsi adrenal *(penyakit Addison)*, terdapat kehilangan natrium yang nyata dari tubuh dan terjadi akumulasi kalium. Sebaliknya, sekresi aldosteron yang berlebihan, seperti yang terjadi pada pasien dengan tumor adrenal *(sindrom Conn)*, berhubungan dengan retensi natrium dan hilangnya konsentrasi kalium plasma, yang sebagian disebabkan oleh, sekresi kalium berlebihan oleh ginjal. Walaupun regulasi keseimbangan natrium dari hari ke hari dapat dipertahankan selama terdapat kadar aldosteron minimal, ketidakmampuan untuk menyesuaikan dengan tepat sekresi aldosteron ini sangat mengganggu regulasi ekskresi kalium ginjal dan konsentrasi kalium dalam cairan tubuh. Oleh karena itu, aldosteron lebih penting sebagai regulator konsentrasi kalium daripada konsentrasi natrium.

**Angiotensin II Meningkatkan Reabsorpsi Natrium dan Air.** Angiotensin II kemungkinan merupakan hormon penahan natrium yang paling kuat dalam tubuh. Seperti telah dibahas dalam Bab 19, pembentukan angiotensin II meningkat pada keadaan-keadaan tertentu yang berhubungan dengan tekanan darah yang rendah dan atau volume cairan ekstrasel yang rendah, seperti yang terjadi selama perdarahan atau kehilangan garam dan air dari cairan tubuh oleh keringat berlebih atau diare hebat. Peningkatan pembentukan angiotensin II membantu mengembalikan tekanan darah dan volume ekstrasel menjadi normal dengan meningkatkan reabsorpsi natrium dan air dari tubulus ginjal melalui tiga efek utama.

1. *Angiotensin 11 merangsang sekresi aldosteron,* yang kemudian meningkatkan reabsorpsi natrium.
2. *Angiotensin II mengonstriksikan arteriol eferen,* yang mempunyai dua efek terhadap dinamika kapiler peritubulus yang dapat meningkatkan reabsorpsi natrium dan air. Pertama, konstriksi arteriol eferen mengurangi tekanan hidrostatik kapiler peritubulus, yang meningkatkan reabsorpsi akhir tubulus, terutama dari tubulus proksimal. Kedua, konstriksi arteriol eferen, dengan mengurangi aliran darah ginjal, meningkatkan fraksi filtrasi dalam glomerulus dan meningkatkan konsentrasi protein dan tekanan osmotik koloid dalam kapiler peritubulus; ini meningkatkan gaya reabsorpsi pada kapiler peritubulus dan meningkatkan reabsorpsi natrium dan air oleh tubulus.
3. *Angiotensin 11 secara langsung merangsang reabsorpsi natrium di tubulus proksimal, ansa Henle, tubulus distal, dan tubulus koligens.* Salah satu efek langsung dari angiotensin II adalah merangsang pompa natrium-kalium ATPase pada membran basolateral sel epitel tubulus. Efek ke dua adalah merangsang pertukaran natrium-hidrogen dalam membran luminal, terutama dalam tubulus proksimal. Efek angiotensin II yang ketiga adalah merangsang ko-transpor natrium-bikarbonat di membran basolateral (Gambar 27-17).

Jadi, angiotensin II merangsang transpor natrium melewati permukaan luminal dan basolateral dari membran sel epitel pada sebagian besar segmen tubulus. Kerja angiotensin II yang multipel ini menyebabkan retensi natrium dan air yang berarti oleh ginjal bila kadar angiotensin II meningkat dan memainkan peran penting dalam memungkinkan tubuh untuk




**Gambar 27-17** Pengaruh langsung angiotensin II *(Ang II)* meningkatkan reabsorpsi natrium oleh tubulus proksimal. Ang II merangsang natrium-hidrogen exchange *(NHE)* di membran luminal serta transporter natrium-kalium ATPase dan kotranspor natrium-bikarbonat di membran basolateral. Semua pengaruh Ang II ini mungkin terjadi di bagian-bagian lain tubulus ginjal, termasuk ansa Henle, tubulus distal, dan tubulus koligens.

beradaptasi variasi asupan natrium yang luas tanpa perubahan besar volume cairan ekstraselular dan tekanan darah, seperti yang dibahas di Bab 29.

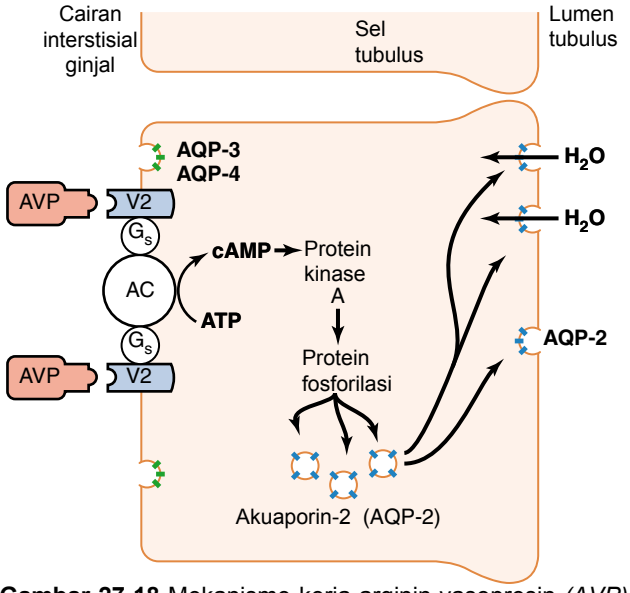
Pada saat yang bersamaan angiotensin II meningkatkan reabsorpsi natrium tubulus renal, efek vasokonstriktornya pada arteriol eferen juga membantu mempertahankan ekskresi normal produk sisa metabolisme seperti ureum dan kreatinin yang terutama bergantung kepada LFG yang cukup untuk ekskresi mereka. Oleh karena itu, peningkatan pembentukan angiotensin II memungkinkan ginjal untuk meretensi natrium dan air tanpa menyebabkan retensi produk sisa metabolisme.

**ADH Meningkatkan Reabsorpsi Air.** Kerja ADH ginjal yang paling penting adalah meningkatkan permeabilitas air pada tubulus distal, tubulus koligens, dan epitel duktus koligens. Hal ini membantu tubuh untuk menyimpan air dalam keadaan seperti dehidrasi. Bila tidak ada ADH, permeabilitas tubulus distal dan duktus koligens terhadap air menjadi rendah, menyebabkan ginjal mengekskresi sejumlah besar urine yang encer. Jadi, kerja ADH memegang peran penting dalam mengontrol derajat pengenceran atau pemekatan urine, seperti akan dibahas lebih lanjut dalam Bab 28 dan Bab 75.

ADH berikatan dengan reseptor $V_2$ spesifik di bagian akhir tubulus distal, tubulus koligens dan duktus koligens, yang meningkatkan pembentukan AMP siklik dan mengaktivasi protein kinase (Gambar 27-18). Kemudian kedua hal tersebut merangsang pergerakan suatu protein intrasel, yang disebut aquaporin-2 (AQP-2), ke sisi luminal membran sel. Molekul-molekul AQP-2 berkelompok dan bergabung dengan membran sel melalui eksositosis untuk membentuk kanal air yang menyebabkan difusi air secara cepat melalui sel. Juga terdapat aquaporin lainnya, AQP-3 dan AQP-4, di sisi basolateral dari membran sel yang menyediakan suatu jalur bagi air untuk keluar dari sel secara cepat, walaupun hal ini tidak diyakini diatur oleh ADH. Peningkatan kadar ADH secara kronis juga meningkatkan pembentukan protein AQP-2 di sel tubulus ginjal dengan merangsang transkripsi gen AQP-2. Bila konsentrasi ADH menurun, molekul AQP-2 berpindah kembali ke sitoplasma sel, dengan demikian memindahkan kanal air dari membran luminal dan menurunkan permeabilitas air. Kerja selular ADH ini dibahas lebih lanjut di Bab 75.

**Peptida Natriuretik Atrium Menurunkan Reabsorpsi Natrium dan Air.** Sel-sel spesifik pada atrium jantung, bila mengembang karena perluasan volume plasma, akan menyekresikan suatu peptida yang disebut *peptida natriuretik atrium (ANP).* Peningkatan kadar peptida ini kemudian langsung menghambat reabsorpsi natrium dan air oleh tubulus ginjal, terutama dalam duktus koligens. ANP juga menghambat sekresi renin dan dengan demikian pembantukan angiotensin II, yang selanjutnya menurunkan reabsorpsi tubulus ginjal. Penurunan reabsorpsi natrium dan air ini meningkatkan ekskresi urine yang membantu mengembalikan volume darah menjadi normal.

Kadar ANP sangat meningkat pada gagal jantung kongestif ketika atria jantung meregang karena terganggunya fungsi pompa ventrikel. Peningatkan ANP membantu mengurangi retensi natrium dan air pada gagal jantung.




**Gambar 27-18** Mekanisme kerja arginin vasopresin *(AVP)* pada sel epitel bagian awal tubulus akhir, tubulus koligens, dan duktus koligens. AVP berikatan dengan reseptor V2-nya, yang bersamaan dengan perangsangan protein G *(G2)* yang mengaktivasi adenilat siklase *(AC)* dan merangsang pembentukan siklik adenosin monofosfaat *(cAMP)*. Selanjutnya, hal ini akan mengaktifkan protein kinaseA dan fosforilasi protein intraselular, sehingga terjadi pergerakan akuaporin-2 *(AQP-2)* ke sisi luminal sel membran. Molekul AQP-2 menyatu dengan (fusi) membentuk kanal air. Pada sisi basolateral sel membran ada akuaporin lain, AQP-3 danAQP-4, yang memungkinkan air keluar dari sel, meskipun akuaporin ini tampaknya tidak dikendalikan oleh AVP.

**Hormon Paratiroid Meningkatkan Reabsorpsi Kalsium.** Hormon paratiroid adalah salah satu hormon pengatur kalsium yang paling penting dalam tubuh. Kerjanya yang utama dalam ginjal adalah meningkatkan reabsorpsi kalsium oleh tubulus, terutama dalam tubulus distal dan kemungkinan juga dalam ansa Henle. Hormon paratiroid juga mempunyai kerja yang lain, termasuk menghambat reabsorpsi fosfat oleh tubulus proksimal dan merangsang reabsorpsi magnesium oleh ansa Henle, seperti yang dibahas dalam Bab 29.

### Aktivasi Sistem Saraf Simpatis Meningkatkan Reabsorpsi Natrium

Aktivasi sistem sarafsimpatis, bila hebat, dapatmenurunkan ekskresi natrium dan air dengan mengonstriksikan arteriol ginjal, sehingga mengurangi LFG. Namun demikian, tingkat aktivasi simpatis yang rendahpun akan menurunkan ekskresi natrium dan air karena reabsorpsi natrium dalam tubulus proksimal, segmen tebal asendens ansa Henle, dan kemungkinan di bagian tubulus ginjal yang lebih distal. Hal ini terjadi melalui aktivasi reseptor adrenergik-a di sel epitel tubulus ginjal.

Perangsangan sistem saraf simpatis juga akan meningkatkan pelepasan renin dan pembentukan angiotensin II, yang membantu keseluruhan efek untuk meningkatkan reabsorpsi tubulus dan menurunkan ekskresi natrium oleh ginjal.

## Penggunaan Metode Bersihan untuk Menghitung Fungsi Ginjal

Besar kecepatan berbagai zat yang "dibersihkan" dari plasma merupakan cara yang berguna untuk menghitung efektivitas ginjal dalam mengekskresikan berbagai zat (Tabel 27-4). Secara definisi, *bersihan ginjal terhadap suatu zat adalah volume plasma yang dibersihkan secara menyeluruh dari suatu zat oleh ginjal per satuan waktu.*

Konsep ini merupakan konsep yang abstrak karena tidak ada volume plasma yang secara menyeluruh dibersihkan dari suatu zat. Akan tetapi, konsep ini merupakan suatu cara yang berguna untuk menghitung fungsi ekskresi ginjal, dan seperti yang akan dibahas kemudian, dapat digunakan untuk menghitung kecepatan aliran darah yang melalui ginjal dan juga fungsi-fungsi dasar dari ginjal: filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus.

Untuk menggambarkan prinsip bersihan, pikirkan contoh berikut ini: Bila plasma yang melewati ginjal mengandung 1 mg zat dalam setiap mililiternya dan 1 mg zat ini juga diekskresikan ke dalam urine setiap menit, 1 ml/menit plasma "dibersihkan" dari zat. Jadi, bersihan adalah volume plasma yang diperlukan untuk mensuplai jumlah zat yang diekskresikan dalam urine per satuan waktu. Penulisan secara matematis,

$$C_s \times P_s = U_s \times V,$$

dengan Cs adalah nilai bersihan suatu zat s, Ps adalah konsentrasi zat dalam plasma. Us adalah konsentrasi zat dalam urine, dan V adalah kecepatan aliran urine. Dengan menyusun kembali persamaan ini,

maka bersihan dapat ditulis sebagai:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Jadi, bersihan ginjal terhadap suatu zat dihitung dari kecepatan ekskresi zat tersebut dalam urine ($U_S$ x V) dibagi konsentrasi plasmanya.

### Bersihan Inulin Dapat Digunakan untuk Memperkirakan LFG

Bila suatu zat difiltrasi secara bebas (difiltrasi sebebas air) dan tidak direabsorbsi atau disekresikan oleh tubulus ginjal, maka kecepatan zat tersebut diekskresikan ke dalam urine ($U_s$ x V) sama dengan kecepatan filtrasi zat tersebut oleh ginjal (LFG x $P_s$). Jadi,

$$LFG \times P_s = U_s \times V$$

Oleh karena itu, LFG, dapat dihitung sebagai bersihan zat dengan persamaan berikut.

$$GFR = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

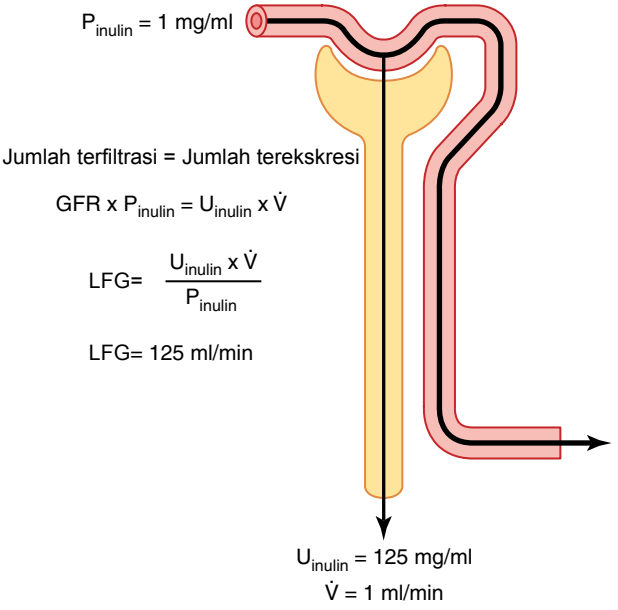
Suatu zat yang cocok dengan kriteria ini adalah inulin, suatu molekul polisakarida dengan berat molekul sekitar 5.200. Inulin, yang tidak dihasilkan oleh tubuh, ditemukan dalam akar tanaman tertentu dan harus diberikan secara intravena pada pasien untuk mengukur LFG.

Gambar 27-19 menunjukkan bagaimana ginjal memperlakukan inulin. Pada contoh ini, konsentrasi plasma adalah 1 mg/ml, konsentrasi urine adalah 125 mg/ml, dan kecepatan aliran urine adalah 1 ml/menit. Oleh karena itu, 125 mg/menit inulin masuk ke dalam urine. Kemudian, bersihan inulin dihitung sebagai kecepatan ekskresi inulin dalam urine

**Tabel 27-4** Penggunaan Bersihan untuk Mengukur Fungsi Ginjal

| Istilah | Persamaan | Satuan |
|---|---|---|
| Laju bersihan ($C_s$) | $C_s = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s}$ | ml/min |
| laju filtrasi glomerulus (LFG) | $LFG = \frac{U_{inulin} \times \dot{V}}{P_{inulin}}$ | |
| Rasio klirens | $\text{Rasio bersihan} = \frac{C_s}{C_{inulin}}$ | None |
| Aliran plasma ginjal efektif {ERPF) | $ERPF = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times \dot{V}}{P_{PAH}}$ | ml/min |
| Aliran plasma ginjal (RPF) | $RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times \dot{V}/P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH})/P_{PAH}} = \frac{U_{PAH} \times \dot{V}}{P_{PAH} - V_{PAH}}$ | ml/min |
| Aliran darah ginjal (RBF) | $RBF = \frac{RPF}{1 - \text{Hematokrit}}$ | ml/min |
| Kecepatan ekskresi | Kecepatan ekskresi $= \dot{V} U_s \times$ | mg/min, mmol/min, or mEq/min |
| Kecepatan reabsorpsi | Kecepatan reabsorpsi= Muatan yang difiltrasi– Kecepatan ekskresi $= (GFR \times P_s) - (U_s \times \dot{V})$ | mg/min, mmol/min, or mEq/min |
| Kecepatan sekresi | Kecepatan sekresi = Kecepatan ekskresi - muatan terfiltrasi | mg/menit, mmol/menit, atau mEq/menit |

S, suatu zat; U, konsentrasi urine;V, kecepatan aliran urine; P, konsentrasi plasma; PAH, asam para-aminohipurat; $P_{PAH}$, konsentrasi PAH arteri ginjal; $E_{PAH}$, PAH rasio ekstrasi; $V_{PAH}$, konsentrasi PAH vena ginjal.




**Gambar 27-19** Penghitungan laju filtrasi glomerulus *(LFG)* dari bersihan inulin ginjal. Inulin difiltrasi secara bebas oleh kapiler glomerulus tapi tidak direabsorbsi oleh tubulus ginjal. $P_{inulin}$, konsentrasi inulin plasma; $U_{inulin}$, konsentrasi inulin urine; $\dot{V}$, kecepatan aliran urine.

dibagi dengan konsentrasi plasma, yang menghasilkan nilai 125 ml/menit, Jadi, 125 ml plasma yang mengalir melalui ginjal harus difiltrasi untuk membawa inulin yang tampak dalam urine.

Inulin bukanlah satu-satunya zat yang dapat digunakan untuk menentukan LFG. Zat-zat lain yang telah digunakan secara klinis untuk memperkirakan LFG antara lain *kreatinin dan iotalamat radioakif.*

## Bersihan Kreatinin dan Konsentrasin Kreatinin Plasma yang Dapat Di gunakan untuk Memperkirakan LFG

Kreatinin merupakan produk sampingan metabolisme otot dan hampir seluruhnya dibersihkan dari tubuh oleh filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, bersihan kreatinin dapat juga digunakan untuk menghitung LFG. Oleh karena penghitungan bersihan kreatinin tidak membutuhkan infus intravena pada pasien, metode ini lebih banyak digunakan daripada bersihan inulin untuk memperkirakan LFG secara klinis. Akan tetapi, bersihan kreatinin bukanlah penanda yang baik untuk LFG karena sejumlah kecil kreatinin disekresikan oleh tubulus, sehingga jumlah kreatinin yang diekskresikan dalam urine sedikit melebihi jumlah yang difiltrasi. Secara normal, terdapat kesalahan kecil dalam pengukuran kreatinin plasma yang menghasilkan kelebihan pengukuran konsentrasi plasma, dan secara kebetulan, kedua kesalahan ini cenderung menutupi satu sama lain. Oleh karena itu, bersihan kreatinin menghasilkan perkiraan LFG yang masuk akal.

Pada beberapa keadaan, mungkin tidak praktis untuk mengumpulkan urine pada seorang pasien guna mengukur bersihan kreatinin ($C_{cr}$). Walaupun demikian, suatu perkiraan perubahan LFG dapat dihitung hanya dengan mengukur konsentrasi kreatinin plasma ($P_{cr}$) yang berbanding terbalik dengan LFG.

$$LFG \approx C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times \dot{V}}{P_{Cr}}$$

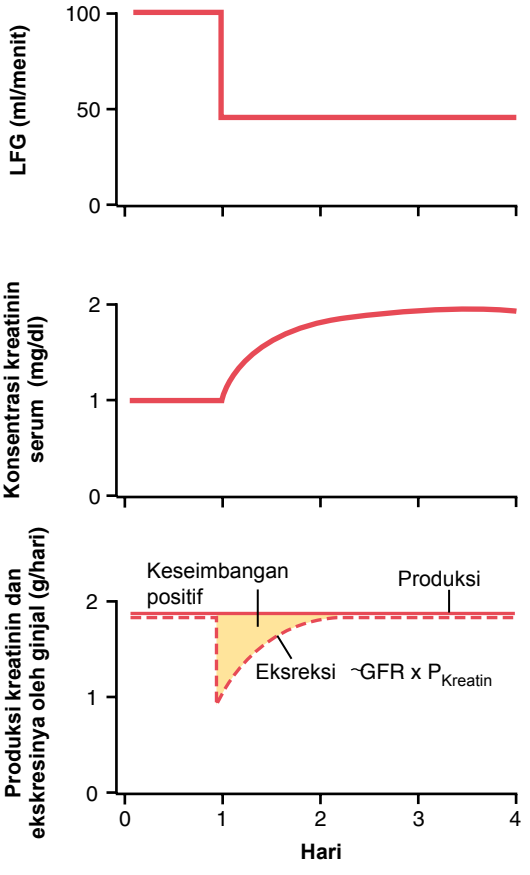
Jika LFG secara tiba-tiba menurun hingga 50 persen, ginjal secara sementara akan melakukan folytasi dan ekskresi hanya separuh dari kreatinin, yang menyebabkan akumulasi kreatinin dalam cairan tubuh dan meningkatkan konsentrasi plasma. Konsentrasi kreatinin plasma akan terus meningkat sampai beban kreatinin yang difiltrasi ($P_{cr}$ x LFG) dan ekskresi kreatinin ($U_{cr}$ x V) kembali norm~ Cr dan terjadi keseimbangan antara produksi kreatinin dan ekskresi kreatinin. Hal ini akan terjadi bila kreatinin plasma meningkat hingga kurang lebih dua kali normal, seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 27-20.

Jika LFG menurun hingga seperempat normal, kreatinin plasma akan meningkat hingga empat kali normal, dan penurunan LFG hingga seperdelapan normal akan meningkatan kreatinin plasma menjadi delapan kali normal. Jadi, dalam keadaan yang stabil, kecepatan ekskresi kreatinin sama dengan keccpatan produksi kreatinin, walaupun terjadi penurunan LFG. Namun, kecepatan ekskresi kreatinin yang normal ini terjadi pada keadaan konsentrasi kreatinin plasma yang meningkat, seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 27-21.

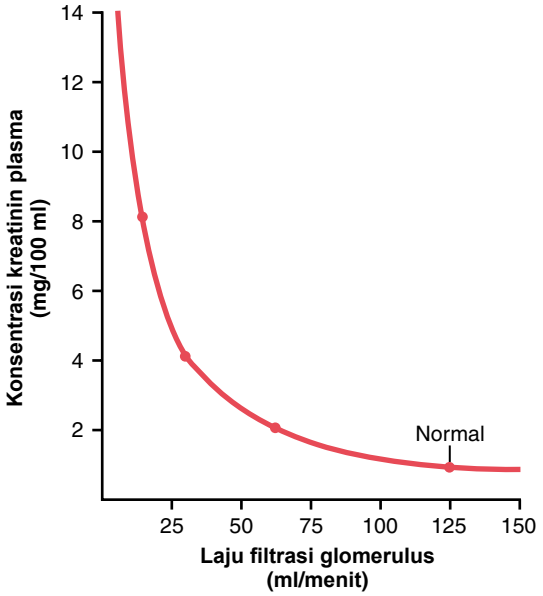
## Bersihan PAH Dapat Digunakan untuk Memperkirakan Aliran Plasma Ginjal

Secara teoretis, bila suatu zat dibersihkan secara menyeluruh dari plasma, kecepatan bersihan zat tersebut sama dengantotal aliran plasma ginjal. Dengan kata lain, jumlah zat yasng sampai ke ginjal dalam darah (aliran plasma ginjal x $P_s$) akan sama dengan jumlah yang diekskresikan dalam urine ($U_s$ x Y). Jadi, aliran plasma ginjal (RPF) dapat dihitung sebagai berikut.

$$RPF = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s} = C_s$$




**Gambar 27-20** Pengaruh menurunnya laju filtrasi glomerulus (LFG) h1ngga 50 persen terhadap konsentrasi kreatinin serum dan terhadap laju ekskresi kreatinin bila kecepatan produksi kreatinin tetap konstan. Pkreatinin , konsentrasi kreatinin plasma.




**Gambar 27-21** Perkiraan hubungan antara laju filtrasi glomerulus (LFG) dan konsentrasi kreatinin plasma pada keadaan yang stabil. Penurunan LFG hingga 50 persen akan meningkatkan kreatinin plasma menjadi dua kali nilai normal bila produksi kreatin oleh tubuh tetap konstan.

Oleh karena LFG hanya sekitar 20 persen dari aliran plasma total, zat yang dibersihkan secara menyeluruh dari plasma harus diekskresikan oleh sekresi tubulus dan filtrasi glomerulus (Gambar 27-22). Tidak ada satu pun zat yang dibersihkan *secara menyeluruh* oleh ginjal. Akan tetapi, satu zat, yaitu PAH, sekitar 90 persen dibersihkan dari plasma. Oleh karena itu, bersihan PAH dapat digunakan sebagai perkiraan aliran plasma ginjal. Untuk lebih akurat, kita dapat memeriksa persentase PAH yang masih terdapat di dalam darah sewaktu PAH meninggalkan ginjal. Persentase PAH yang dipindahkan dari darah disebut sebagai *rasio ekstraksi PAH* dan nilai rata-ratanya sekitar 90 persen pada ginjal normal. Pada ginjal yang sakit, rasio ekstraksi ini dapat menurun karena ketidak-mampuan tubulus yang rusak untuk menyekresi PAH ke dalam cairan tubulus.

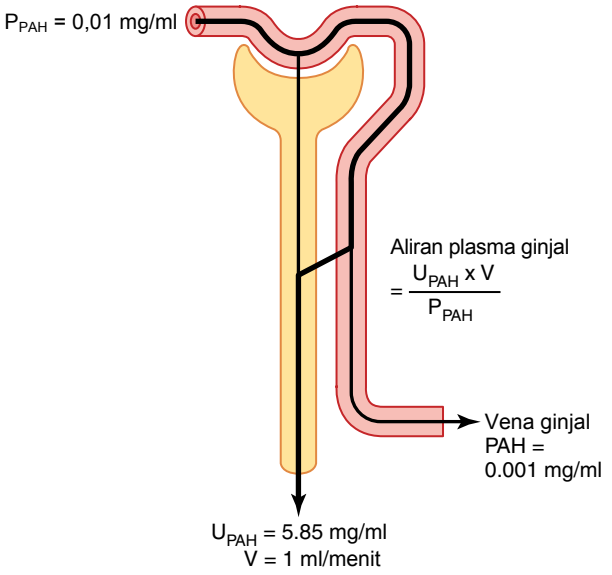
Penghitungan RPF dapat diperagakan oleh contoh berikut: Anggap konsentrasi PAH plasma adalah 0,01 mg/ml, konsentrasi urine adalah 5,85 mg/ml, dan kecepatan aliran urine adalah 1 ml/menit. Bersihan PAH dapat dihitung dari kecepatan ekskresi PAH dalam urine (5,85 mg/m1 x 1 ml/ menit) dibagi dengan konsentrasi PAH plasma (0,01 mg/ml). Jadi, perhitungan bersihan PAH menjadi 585 ml/menit.

Bila rasio ekstraksi untuk PAH adalah 90 persen, aliran plasma ginjal yang sebenarnya dapat dihitung dengan membagi 585 ml/menit dengan 0,9 sehingga menghasilkan nilai 650 ml/menit. Jadi, total aliran plasma ginjal dapat dihitung sebagai berikut.

$$\text{Aliran plasma ginjal total} \quad \frac{\text{Bersihan PAH}}{\text{Rasio ekstraksi PAH}}$$

Rasio ekstraksi ($E_{PAH}$) dihitung sebagai perbedaan antara konsentrasi PAH arteri ginjal ($P_{PAH}$) dengan konsentrasi PAH vena ginjal ($V_{PAH}$), dibagi dengan konsentrasi PAH arteri ginjal.

$$E_{PAH} = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}}$$




Gambar 27-22 Penghitungan aliran plasma ginjal dari bersihan asam para-aminohipurat (PAH) ginjal. PAH difiltrasi secara bebas oleh kapiler glomerulus dan juga disekresikan dari darah kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus. jumlah PAH di dalam plasma arteri ginjal kurang lebih sama dengan jumlah PAH yang diekskresikan dalam urine. Oleh karena itu, aliran plasma ginjal dapat dihitung dari bersihan PAH ($C_{PAH}$).Untuk lebih akurat, kita dapat memeriksa persentase PAH yang masih terdapat di dalam darah sewaktu PAH meninggalkan ginjal. $P_{PAH}$, konsentrasi PAH plasma arteri; $U_{PAH}$, konsentrasi PAH urine; V1 kecepatan aliran urine.

Kita dapat menghitung total aliran darah yang melalui ginjal dari aliran plasma ginjal dan hemotokrit (persentase sel darah merah dalam darah). Bila hematokrit adalah 0,45 dan total aliran plasma ginjal adalah 650ml/menit, maka total aliran darah yang melalui kedua ginjal adalah 650/(1 - 0,45), atau 1.182 ml/menit.

## Fraksi Filtrasi Dihitung dari LFG Dibagi Aliran Plasma Ginjal

Untuk menghitung fraksi filtrasi, yaitu fraksi plasma, yang difiltrasi melalui membran glomerulus, kita harus lebih dulu mengetahui aliran plasma ginjal (bersihan PAH) dan LFG (bersihan inulin). Bila aliran plasma ginjal adalah 650 ml/menit dan LFG adalah 125 ml/menit, fraksi filtrasi (FF) dihitung sebagai:

$$\text{FF} = \text{LFG/RPF} = 125/650 = 0{,}19$$

## Penghitungan Reabsorpsi atau Sekresi Tubulus dari Bersihan Ginjal

Bila kecepatan filtrasi glomerulus dan ekskresi ginjal terhadap suatu zat diketahui, kita dapat menghitung apakah ada reabsorpsi akhir atau sekresi akhir dari zat tersebut oleh tubulus ginjal. Sebagai contoh, bila kecepatan ekskresi zat tersebut ($U_s$ x kurang dari beban zat yang difiltrasi (LFG x $P_S$), maka beberapa zat tersebut harus direabsorbsi dari tubulus ginjal.

Sebaliknya, bila kecepatan ekskresi suatu zat lebih besar daripada beban yang difiltrasinya, maka kecepatan munculnya zat tersebut dalam urine menunjukkan jumlah kecepatan filtrasi glomerulus ditambah sekresi tubulus.

Contoh berikut ini menunjukkan penghitungan reabsorpsi tubulus. Anggaplah dari seorang pasien diperoleh nilai laboratorium berikut ini.

Kecepatan aliran urine = 1 ml/menit;

Konsentrasi natrium urine ($U_N$) = 70 mEq/L = 70 gEq/m1

Konsentrasi natrium plasma = 140 mEq/L = 140 gEq/m1

LFG (bersihan inulin) = 100 ml/menit

Pada contoh ini, beban natrium yang difiltrasi adalah LFG x PNa atau 100 ml/menit x 140 gEq/m1 = 14.000 gEq/menit. Ekskresi natrium urine ($U_{Na}$ — kecepatan aliran urine) adalah 70 gEq/menit. Oleh karena itu, reabsorpsi natrium oleh tubulus merupakan perbedaan antara beban yang difiltrasi dengan ekskresi urine, atau 14.000 gEq/menit — 70 gEq/menit = 13.930 iiEq/menit.

**Perbandingan Bersihan Inulin dengan Bersihan Berbagai Zat Terlarut.** Penyamarataan berikut ini dapat dibuat dengan membandingkan bersihan suatu zat dengan bersihan inulin, suatu ukuran untuk LFG: (1) bila kecepatan bersihan suatu zat sama dengan inulin, zat tensebut hanya difiltrasi dan tidak direabsorbsi ataupun disekresi; (2) bila kecepatan bersihan suatu zat kurang dari bersihan inulin, zat tersebut seharusnya telah direabsorbsi oleh tubulus nefron; dan (3) jika kecepatan bersihan suatu zat lebih besar daripada inulin, zat tensebut harus disekresi oleh tubulus nefron. Di bawah ini adalah perkiraan kecepatan bersihan untuk beberapa zat yang normalnya ditangani oleh ginjal.

| Zat | Kecepatan Bersih (ml/menit) |
|---|---|
| Glukosa | 0 |
| Natrium | 0.9 |
| Klorida | 1.3 |
| Kalium | 12.0 |
| Fosfat | 25.0 |
| Inulin | 125.0 |
| Kreatinin | 140.0 |

## Daftar Pustaka


Aronson PS: Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule, *Cell Biochem Biophys* 36:147, 2002.

Benos DJ, Fuller CM, Shlyonsky VG, et al: Amiloride-sensitive $Na^+$ channels: insights and outlooks, *News Physiol Sci* 12:55, 1997.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.

Féraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase–dependent sodium transport in the kidney: hormonal control, *Physiol Rev* 81:345, 2001.

Granger JP, Alexander BT, Llinas M: Mechanisms of pressure natriuresis, *Curr Hypertens Rep* 4:152, 2002.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.

Hall JE, Granger JP: Regulation of fluid and electrolyte balance in hypertension- role of hormones and peptides. In Battegay EJ, Lip GYH, Bakris GL, eds: *Hypertension-Principles and Practice*, Boca Raton, 2005, Taylor and Francis Group, LLC, pp 121–142.

Humphreys MH, Valentin J-P: Natriuretic hormonal agents. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.

Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure, *Physiol Rev* 82:735, 2002.

Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine, *Physiol Rev* 82:205, 2002.

Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct, *Kidney Int* 57:1324, 2000.

Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D: How to assess glomerular function and damage in humans, *J Hypertens* 17:309, 1999.

Reeves WB, Andreoli TE: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.

Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy, *Physiol Rev* 80:277, 2000.

Rossier BC, Praderv S, Schild L, et al: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors, *Annu Rev Physiol* 64:877, 2002.

Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport, *Physiol Rev* 80:211, 2000.

Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct, *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F221, 2002.

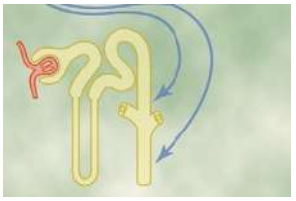
Thomson SC, Blantz RC: Glomerulotubular Balance, Tubuloglomerular Feedback, and Salt Homeostasis, *J Am Soc Nephrol* 19:2272, 2008.

Verrey F, Ristic Z, Romeo E, et al: Novel renal amino acid transporters, *Annu Rev Physiol* 67:557, 2005.

Weinstein AM: Mathematical models of renal fluid and electrolyte transport: acknowledging our uncertainty, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F871, 2003.

Wright EM: Renal Na(+)-glucose cotransporters, *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F10, 2001.

# Pemekatan dan Pengenceran Urine; Pengaturan Osmolaritas Cairan Ekstraselular dan Konsentrasi Natrium



Agar sel-sel tubuh dapat berfungsi dengan baik, sel tersebut harus terendam dalam cairan ekstraselular dengan konsentrasi elektrolit dan zat terlarut lainnya yang relatif konstan. Konsentrasi total zat terlarut dalam cairan ekstraselular dan oleh karena itu, osmolaritas ditentukan oleh jumlah zat terlarut dibagi volume cairan ekstraselular. Jadi, konsentrasi dan osmolaritas natrium cairan ekstraselular sangat dipengaruhi oleh jumlah air ekstrasel. Jumlah total air dalam tubuh ditentukan oleh (1) asupan cairan, yang diatur oleh faktor-faktor yang menentukan rasa haus, dan (2) ekskresi air oleh ginjal, yang diatur oleh berbagai faktor yang memengaruhi filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubulus.

Pada bab ini, kita akan membahas (1) mekanisme-mekanisme yang menyebabkan ginjal dapat membuang kelebihan air dengan mengekskresikan urine yang encer; (2) mekanisme-mekanisme yang menyebabkan ginjal menyimpan air dengan mengekskresikan urine yang pekat; (3) mekanisme umpan balik ginjal yang mengatur konsentrasi dan osmolaritas natrium cairan ekstraselular; serta (4) mekanisme rasa haus dan keinginan garam yang menentukan asupan air dan garam, yang juga membantu mengatur volume cairan ekstraselular, osmolaritas, dan konsentrasi natrium.

## Ginjal Mengekskresi Kelebihan Air dengan Membentuk Urine Encer

Ginjal normal memiliki kemampuan besar untuk membentuk berbagai perbandingan relatif zat terlarut dan air dalam urine sebagai respons terhadap berbagai perubahan. Bila terdapat kelebihan air dalam tubuh dan osmolaritas cairan tubuh menurun, ginjal akan mengekskresikan urine dengan osmolaritas sebesar 50 mOsm/L, suatu konsentrasi yang hanya sekitar seperenam dari osmolaritas cairan ekstraselular normal. Sebaliknya, bila terjadi kekurangan air dan osmolaritas cairan ekstraselular tinggi, ginjal mengekskresikan urine dengan konsentrasi 1.200 sampai 1.400 mOsm/L. Selain itu, ginjal dapat mengekskresikan sejumlah besar urine encer atau sejumlah kecil urine pekat tanpa perubahan besar dalam kecepatan ekskresi zat terlarut seperti natrium dan kalium. Kemampuan mengatur pengeluaran air yang tidak bergantung pada pengeluaran zat terlarut ini, penting untuk bertahan hidup, terutama bila asupan cairan terbatas.

### Hormon Antidiuretik Mengatur Kepekatan Urine

Ada sistem umpan balik yang kuat untuk mengatur osmolaritas plasma dan konsentrasi natrium, yang bekerja dengan mengubah ekskresi air oleh ginjal, dan tidak bergantung kepada kecepatan ekskresi zat terlarut. Pelaku utama sistem umpan balik ini adalah *hormon antidiuretik* (ADH), yang juga disebut *vasopresin*.

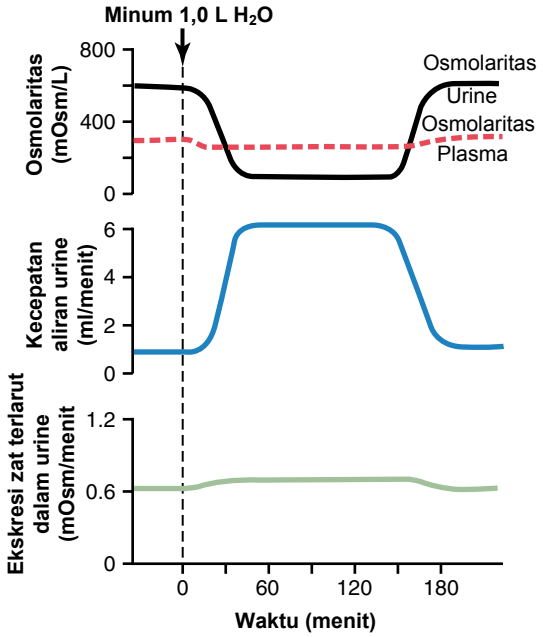
Bila osmolaritas cairan tubuh meningkat di atas normal (yaitu, zat terlarut dalam cairan tubuh menjadi terlalu pekat), kelenjar hipofisis posterior akan menyekresi lebih banyak ADH, yang meningkatkan permeabilitas tubulus distal dan duktus koligens terhadap air, seperti yang dibahas di Bab 27. Keadaan ini memungkinkan terjadinya reabsorbsi air dalam jumlah besar dan penurunan volume urine, tetapi tidak mengubah kecepatan ekskresi zat terlarut oleh ginjal secara berarti.

Bila terdapat kelebihan air dalam tubuh dan osmolaritas cairan ekstraselular menurun, maka sekresi ADH oleh hipofisis posterior akan menurun. Oleh sebab itu, permeabilitas tubulus distal dan duktus koligens terhadap air akan menurun, sehingga menghasilkan sejumlah besar urine encer. Jadi, kecepatan sekresi ADH sangat menentukan encer atau pekatnya urine yang akan dikeluarkan ginjal.

### Mekanisme Ginjal untuk Mengekskresi Urine Encer

Bila terdapat kelebihan air dalam tubuh, ginjal dapat mengekskresikan urine encer sebanyak 20 L/hari, dengan konsentrasi sebesar 50 mOsm/L. Ginjal melakukan tugas yang hebat ini dengan mereabsorbsi zat terlarut terus-menerus, dan pada saat yang sama, tidak mereabsorbsi sejumlah besar air di nefron bagian distal, yang meliputi tubulus distal akhir dan duktus koligens.

Gambar 28-1 menunjukkan respons ginjal pada seorang manusia setelah minum 1 L air. Perhatikan bahwa volume urine meningkat sekitar enam kali normal dalam waktu 45 menit setelah air diminum. Akan tetapi, jumlah total zat terlarut yang diekskresikan relatif konstan karena bentuk urine menjadi sangat encer dan osmolaritas urine menurun dari 600 menjadi sekitar 100 mOsm/L. Jadi, setelah minum air yang banyak, ginjal akan mengekskresikan kelebihan air tetapi tidak mengekskresikan kelebihan zat terlarut.




**Gambar 28-1** Diuresis air pada seseorang setelah meminum 1 L air. Perhatikan setelah meminum air, volume urine meningkat dan osmolaritas urine menurun, yang menyebabkan ekskresi urine encer dengan volume yang besar; akan tetapi, jumlah total zat terlarut yang diekskresi ginjal tetap relatif konstan. Respons ginjal tersebut mencegah penurunan drastis osmolaritas plasma selama meminum air dalam jumlah yang berlebihan.

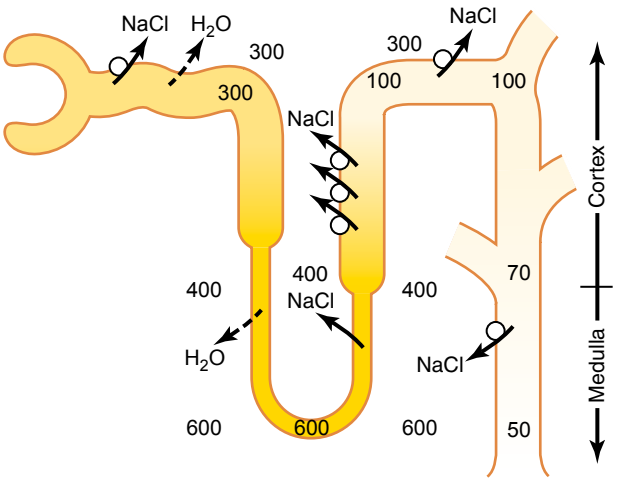
Pada awal pembentukan filtrat glomerulus, osmolaritas filtrat kira-kira sama dengan osmolaritas plasma (300 mOsm/L). Untuk mengekskresikan kelebihan air, filtrat harus diencerkan sewaktu melewati tubulus. Hal ini dicapai dengan mereabsorbsi lebih banyak zat terlarut daripada air, seperti yang terlihat pada Gambar 28-2, namun hal ini hanya terjadi pada beberapa segmen tertentu di sistem tubulus sebagai berikut ini.

### Cairan Tubulus Tetap Isosmotik di Tubulus Proksimal.

Saat cairan mengalir melalui tubulus proksimal, zat terlarut dan air direabsorbsi dalam jumlah yang sama, sehingga terjadi sedikit perubahan dalam osmolaritas; sehingga, cairan tubulus proksimal tetap isosmotik terhadap plasma, dengan osmolaritas sekitar 300 mOsm/L. Sewaktu cairan melewati pars desendens ansa Henle, air direabsorbsi melalui proses osmosis, dan cairan di tubulus mencapai keseimbangan dengan cairan interstisial medula ginjal sekitar, yang sangat hipertonik sekitar dua sampai empat kali osmolaritas filtrat glomerulus awal. Oleh sebab itu, cairan tubulus menjadi lebih pekat sewaktu cairan tersebut mengalir ke medula bagian dalam.

### Cairan Tubulus Encer di Pars Asendens Ansa Henle

Pada pars asendens ansa Henle, terutama di segmen tebal, natrium, kalium, dan klorida banyak direabsorbsi. Akan tetapi, bagian segmen tubulus ini impermeabel terhadap air, walaupun terdapat banyak ADH. Oleh sebab itu, cairan tubulus menjadi lebih encer sewaktu mengalir di pars asendens ansa Henle menuju bagian awal tubulus distal, dengan osmolaritas yang menurun secara bertahap sampai sekitar 100 mOsm/L saat cairan memasuki bagian awal tubulus distal. Jadi, tanpa memperhatikan ada tidak-




Gambar 28-2. Pembentukan urine encer ketika kadar hormon antidiuertik (ADH) sangat rendah. Perhatikan bahwa di pars asendens ansa Henle, cairan tubulus mengalami pengenceran lebih lanjut karena reabsorbsi natrium klorida dan gagalnya reabsorbsi air ketika kadar ADH sangat rendah. Kegagalan untuk mereabsorbsi air dan reabsorpsi zat terlarut yang berlanjut akan menghasilkan urine encer dalam volume yang besar. (Angka yang tercantum dinyatakan dalam mOsm/detik.)

nya *ADH, cairan yang meninggalkan bagian awal tubulus distal bersifat hipo-osmotik, dengan osmolaritas hanya sekitar sepertiga dari osmolaritas plasma.*

### Cairan Tubulus di Tubulus Distal dan Koligens Selanjutnya Diencerkan Tanpa Adanya ADH.

Sewaktu cairan encer pada segmen awal tubulus distal melewati bagian akhir tubulus kontortus distalis, duktus koligens kortikalis, dan duktus koligens, terjadi reabsorpsi tambahan natrium klorida. Tanpa adanya ADH, bagian tubulus ini juga impermeabel terhadap air, dan reabsorpsi tambahan zat terlarut menyebabkan cairan tubulus menjadi lebih encer, yang akan menurunkan osmolaritasnya sampai sebesar 50 mOsm/L. Kegagalan reabsorbsi air dan reabsorpsi zat terlarut menghasilkan urine encer dengan volume yang besar.

Sebagai ringkasan, mekanisme yang membentuk urine encer adalah dengan terus-menerus mereabsorbsi zat terlarut dari bagian distal sistem tubulus dan tidak melakukan reabsorpsi air. Pada ginjal yang sehat cairan yang meninggalkan pars asendens ansa Henle dan bagian awal tubulus distal selalu encer, tanpa memperhatikan jumlah ADH. Bila tidak ada ADH, urine selanjutnya akan diencerkan di segmen akhir tubulus distal dan duktus koligens, dan sejumlah besar volume urine encer akan diekskresikan.

## Ginjal Mengonservasi Air dengan Mengekskresikan Urine Pekat

Kemampuan ginjal untuk membentuk urine yang lebih pekat daripada plasma, penting untuk kelangsungan hidup mamalia yang hidup di darat, termasuk manusia. Air secara terus-menerus hilang dari tubuh melalui beberapa rute, paru-paru melalui evaporasi ke dalam udara ekspirasi, traktus gastrointestinal melalui

evaporasi dan perspirasi, dan ginjal melalui ekskresi urine. Asupan cairan dibutuhkan untuk mengimbangi kehilangan cairan ini, dan kemampuan ginjal untuk membentuk volume urine pekat yang sedikit akan mengurangi asupan cairan yang dibutuhkan untuk mempertahankan homeostasis, suatu fungsi yang sangat penting saat suplai air hanya sedikit

Bila terdapat kekurangan air dalam tubuh, ginjal membentuk urine pekat dengan terus-menerus mengekskresikan zat terlarut dan pada saat yang bersamaan, juga meningkatkan reabsorpsi air sehingga menurunkan volume urine yang terbentuk. Ginjal manusia dapat memproduksi urine pekat dengan konsentrasi maksimal sebesar 1.200 sampai 1.400 mOsm/L, yaitu empat sampai lima kali osmolaritas plasma.

Beberapa hewan gurun, seperti *Australian hopping mouse*, dapat memekatkan urine sampai 10.000 mOsm/L. Kemampuan ini membuat tikus tersebut dapat bertahan hidup di gurun tanpa minum air; kecukupan air dapat diperoleh melalui makanan yang dicerna dan air yang dihasilkan oleh tubuh melalui metabolisme makanan. Hewan yang beradaptasi terhadap lingkungan air tawar, biasanya memiliki kemampuan pemekatan urine yang rendah. Berang-berang, misalnya, hanya dapat memekatkan urine sampai sekitar 500 mOsm/L.

### Volume Urine yang harus Diekskresikan (Obligatorik)

Kemampuan pemekatan maksimal ginjal menentukan banyaknya volume urine yang harus diekskresikan setiap hari untuk membuang sisa-sisa metabolisme dan ion yang telah dikonsumsi tubuh. Seorang manusia normal dengan berat badan 70 kilogram harus mengekskresikan sekitar 600 miliosmol zat terlarut setiap hari. Bila kemampuan maksimal pemekatan urine adalah 1.200 mOsm/L, maka volume *minimal* urine yang harus diekskresikan, yang disebut *volume urine yang harus diekskresikan* (*obligatorik*), dapat dihitung sebagai berikut:

$$\frac{600\ \text{mOsm/hari}}{1200\ \text{mOsm/L}} = 0.5\text{L/hari}$$

Kehilangan volume urine yang minimal ini turut berperan pada dehidrasi, bersama dengan air yang hilang dari kulit, traktus respiratorius, dan traktus gastrointestinal, bila tidak ada air yang dapat diminum.

Kemampuan ginjal manusia yang terbatas untuk memekatkan urine hingga konsentrasi maksimal 1.200 mOsm/L menjelaskan mekanisme terjadinya dehidrasi berat bila seseorang mencoba minum air laut. Konsentrasi natrium klorida dalam laut mencapai 3,0 sampai 3,5 persen, dengan osmolaritas antara 1.000 dan 1.200 mOsm/L. Dengan meminum 1 L air laut dengan konsentrasi 1.200 mOsm/L, maka asupan natrium klorida total sebesar 1.200 miliosmol. Bila kemampuan pemekatan urine maksimal adalah 1.200 mOsm/L, volume urine yang diperlukan untuk mengekskresi 1.200 mOsm adalah 1.200 dibagi 1.200 mOsm/L, atau 1,0 L. Mengapa air laut yang diminum menyebabkan dehidrasi? Jawabannya adalah ginjal juga harus mengekskresikan zat terlarut lain, terutama ureum, yang menyumbang sekitar 600 mOsm/L bila kepekatan urine mencapai maksimal. Oleh karenanya, konsentrasi maksimal natrium klorida yang dapat diekskresikan oleh ginjal sekitar 600 mOsm/L. Jadi, untuk setiap liter air laut yang diminum, 1,5 L volume urine akan dibutuhkan untuk membuang 1.200 mOsm natrium klorida yang dikonsumsi selain 600 mOsm zat-zat terlarut lain seperti ureum yang dicerna, dibuang dari tubuh

Keadaan ini menghasilkan kehilangan neto 0,5 L cairan untuk setiap liter air laut yang diminum, yang menjelaskan terjadinya dehidrasi cepat pada korban kapal tenggelam yang minum air laut. Akan tetapi, seekor *Australian hopping mouse* milik korban kapal tenggelam dapat minum dengan bebas semua air laut yang diinginkan.

## Berat Jenis Urine

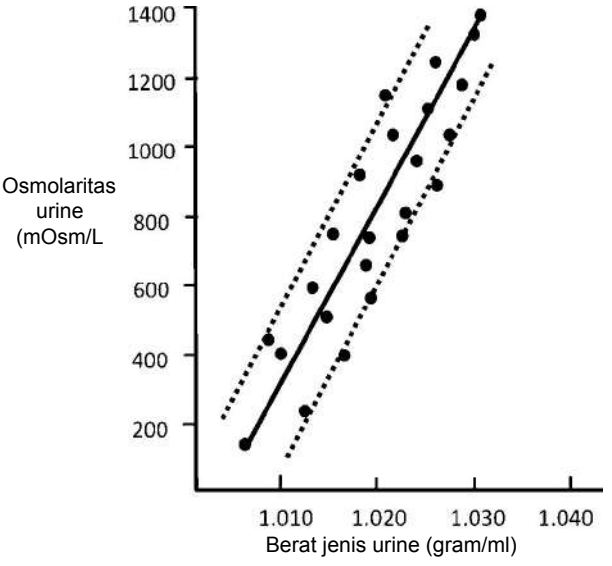
*Berat jenis* urine sering digunakan di klinik untuk memberikan perkiraan cepat konsentrasi zat terlarut urine. Semakin terkonsentrasi urine, semakin tinggi berat jenis urine. Dalam kebanyakan kasus, berat jenis urine meningkat secara linear dengan meningkatnya osmolaritas urine (Gambar 28-3). Namun berat jenis urine, merupakan ukuran berat zat terlarut dalam volume urine tertentu dan karena itu ditentukan oleh jumlah dan ukuran molekul zat terlarut. Hal ini berbeda dengan osmolaritas, yang hanya ditentukan oleh jumlah molekul zat terlarut dalam volume tertentu.

Berat jenis urine umumnya dinyatakan dalam g/ml dan, pada manusia, umumnya berkisar antara 1,002-1,028 g/ml, dan meningkat sebesar 0,001 untuk setiap peningkatan 35 sampai 40 mOsmol/L osmolaritas urine. Hubungan antara berat jenis dan osmolaritas berubah bila ada sejumlah besar molekul yang berarti dalam urine, seperti glukosa, zat radiokontras yang digunakan untuk tujuan diagnostik, atau beberapa antibiotik. Dalam hal ini, pengukuran berat jenis urine dapat memberikan informasi salah mengenai urine yang sangat pekat, meskipun osmolalitas urine tetap normal.

Tersedia uji celup (*dipstick*) yang mengukur perkiraan berat jenis urine, namun sebagian besar laboratorium mengukur berat jenis dengan refraktometer.

## Persyaratan untuk Mengekskresi Urine Pekat—Kadar ADH yang Tinggi dan Medula Ginjal yang Hiperosmotik

Persyaratan dasar untuk membentuk urine pekat adalah (1) kadar ADH yang tinggi yang meningkatkan permeabilitas tubulus distal dan duktus koligens terhadap air, sehingga




**Gambar 28-3** Hubungan antara berat jenis (gram/ml) dan osmolaritas urine.

membuat segmen-segmen tubulus ini mereabsorbsi air cukup banyak, dan (2) osmolaritas cairan interstisial medula ginjal yang tinggi, yang membentuk gradien osmotik yang diperlukan untuk terjadinya reabsorpsi air bila kadar ADH tinggi.

Interstisium medula ginjal di sekitar duktus koligens dalam keadaan normal bersifat sangat hiperosmotik, jadi, bila kadar ADH tinggi, air bergerak melewati membran tubulus secara osmosis ke dalam insterstisium ginjal; kemudian, air akan dibawa oleh vasa rekta kembali ke peredaraan darah. Jadi, kemampuan pemekatan urine dibatasi oleh kadar ADH dan oleh tingkat hiperosmolaritas medula ginjal. Kita akan mendiskusikan faktor-faktor yang mengatur sekresi ADH kemudian, tetapi sekarang, proses apa yang terjadi sehingga cairan interstisial medula ginjal menjadi hiperosmotik? Proses ini melibatkan kerja *mekanisme countercurrent.*

*Mekanisme countercurrent bergantung kepada bentuk anatomis khas ansa Henle dan vasa rekta, kapiler peritubular khusus medula ginjal.* Pada manusia, sekitar 25 persen nefron merupakan *nefron jukstamedularis*, dengan ansa Henle dan vasa rekta yang masuk lebih dalam ke medula sebelum kembali ke korteks. Beberapa ansa Henle masuk sampai ke ujung-ujung papila ginjal yang menonjol dari medula ke dalam pelvis ginjal. Vasa rekta berjalan sejajar ansa Henle yang panjang, yang juga melengkung ke bawah ke dalam medula sebelum kembali naik ke korteks ginjal. Akhirnya, duktus koligens, yang membawa urine melalui medula ginjal yang hiperosmotik sebelum dikeluarkan, juga memegang peran penting dalam mekanisme *countercurrent*.

## Mekanisme Countercurrent Menghasilkan Interstisium Medula Ginjal yang Hiperosmotik

Osmolaritas cairan interstisial di hampir seluruh bagian tubuh adalah sekitar 300 mOsm/L, yang mirip dengan osmolaritas plasma. (Seperti yang didiskusikan di Bab 25, aktivitas osmolaritas terkoreksi, yang berperan pada tarik-menarik antarmolekul, kira-kira 282 mOsm/L). Osmolaritas cairan interstisial dalam medula ginjal jauh lebih tinggi, dan dapat meningkat secara bertahap mencapai sekitar 1.200 sampai 1.400 mOsm/L di ujung pelvis medula. Hal ini berarti interstisium medula ginjal telah memekatkan zat terlarut dalam sejumlah tertentu air. Begitu kepekatan zat terlarut dalam medula menjadi tinggi, kepekatan tersebut akan dipertahankan oleh keseimbangan antara aliran masuk dan aliran keluar zat terlarut dan air di dalam medula.

Faktor-faktor utama yang ikut berperan dalam pemekatan zat terlarut di medula ginjal adalah:

1. Transpor aktif ion natrium dan ko-transpor kalium, klorida, dan ion-ion lain keluar dari segmen tebal pars asendens ansa Henle ke interstisium medula.
2. Transpor aktif ion-ion dari duktus koligens ke interstisium medula.
3. Difusi terfasilitasi ureum dari bagian dalam medula duktus koligens ke interstisium medula.
4. Difusi hanya sejumlah kecil air dari tubulus di medula ke interstisium medula; yang lebih sedikit daripada reabsorpsi zat terlarut ke interstisium medula.

**Sifat khas Ansa Henle Menyebabkan Zat Terlarut Terperangkap di Medula Ginjal.** Sifat transpor di ansa Henle dirangkum di Tabel 28-1, bersama sifat tubulus proksimal, tubulus distal, duktus koligens kortikalis, dan duktus koligens medula bagian dalam.

Penyebab terpenting tingginya osmolaritas medula adalah transpor aktif natrium dan ko-transpor kalium, klorida, dan ion-ion lain dari segmen tebal pars asendens ansa Henle ke dalam interstisium. Pompa ini mampu menghasilkan gradien konsentrasi sekitar 200 mOsm antara lumen tubulus dan cairan interstisial. Oleh karena segmen tebal pars asendens impermeabel terhadap air, zat terlarut yang dipompa keluar tak diikuti oleh aliran osmotik air ke interstisium. Jadi, transpor aktif natrium dan ion lain keluar dari segmen tebal pars asendens menambah zat terlarut

**Tabet 28-1 Ringkasan Karakteristik Tubulus Pemekatan Urine**

| | | Permeabilitas | | |
|---|---|---|---|---|
| | Transpor Aktif NaCl | $H_2O$ | NaCl | Urea |
| Tubulus proksimal | ++ | ++ | + | + |
| Segmen tipis desendens | 0 | ++ | + | + |
| Segmen tipis asendens | 0 | 0 | + | + |
| Segmen tebal asendens | ++ | 0 | 0 | 0 |
| Tubulus distal | + | +ADH | 0 | 0 |
| Tubulus koligens kortikahs | + | +ADH | 0 | 0 |
| Tubulus kolugens medula bagian dalam | + | +ADH | 0 | ++ADH |

0, permeabilitas atau transpor aktif tingkat minimal; +, permeabilitas atau transpor aktif tingkat sedang; ++, permeabilitas atau transpor aktif tingkat tinggi; +ADH, permeabilitas terhadap air atau ureum ditingkatkan oleh ADH.

yang dipompa keluar tak diikuti oleh aliran osmotik air ke interstisium. Jadi, transpor aktif natrium dan ion lain keluar dari segmen tebal pars asendens menambah zat terlarut ketimbang air ke interstisium medula ginjal. Ada sedikit reabsorpsi pasif natrium klorida dari segmen tipis pars asendens ansa Henle, yang juga impermeabel terhadap air, yang lebih menambah konsentrasi zat terlarut yang tinggi di interstisium medula ginjal.

Pars desendens ansa Henle, berbeda dengan pars asendens, sangat permeabel terhadap air, dan osmolaritas cairan tubulus dengan cepat menjadi sama dengan osmolaritas medula ginjal. Oleh sebab itu, air berdifusi keluar dari pars desendens ansa Henle masuk ke interstisium, dan osmolaritas cairan tubulus secara bertahap meningkat seiring dengan mengalirnya cairan ke ujung ansa Henle.

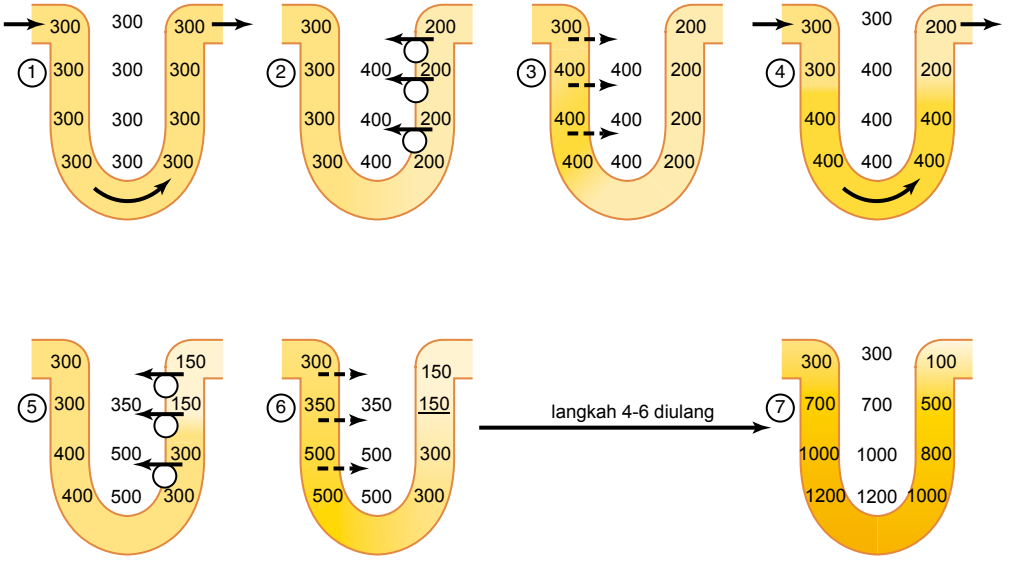
**Langkah-Langkah yang Menyebabkan Interstisium Medula Ginjal Menjadi Hiperosmotik.** Mengingat karakteristik ansa Henle, marilah kita sekarang membahas cara medula ginjal menjadi hiperosmotik. Pertama, anggaplah bahwa ansa Henle diisi oleh cairan dengan konsentrasi 300 mOsm/L, yang sama dengan konsentrasi cairan yang meninggalkan tubulus proksimal (Gambar 28-4, langkah 1). Kemudian, pompa aktif ion dari *pars asendens segmen tebal* ansa Henle menurunkan konsentrasi di dalam tubulus dan meningkatkan konsentrasi interstisial; pompa ini menghasilkan gradien konsentrasi antara cairan tubulus dan cairan interstisial sebesar 200 mOsm/L (langkah 2). Batas gradien adalah sekitar 200 mOsm/L karena ada difusi ion paraselular kembali ke dalam tubulus, sehingga akhirnya akan mengimbangi transpor ion keluar dari lumen saat tercapai gradien konsentrasi sebesar 200 mOsm/L.

Langkah ke-3 adalah cairan tubulus dalam *pars desendens ansa Henle* dan cairan interstisial dengan cepat mencapai keseimbangan osmotik akibat osmosis air yang keluar dari pars desendens. Osmolaritas interstisial dipertahankan pada 400 mOsm/L akibat transpor ion keluar yang terus-menerus dari segmen tebal pars asendens ansa Henle. Jadi, dengan sendirinya, transpor aktif natrium klorida keluar dari segmen tebal asendens hanya mampu mencapai gradien konsentrasi 200 mOsm/L, jauh lebih sedikit daripada yang dicapai oleh sistem *countercurrent*.

Langkah ke-4 adalah tambahan aliran cairan ke ansa Henle dari tubulus proksimal, yang menyebabkan cairan hiperosmotik yang terbentuk sebelumnya di pars desendens mengalir ke pars asendens. Begitu cairan ini berada di dalam pars asendens, ion-ion tambahan akan dipompa ke dalam interstisium, dengan air tetap berada di cairan tubulus, sampai tercapai gradien osmotik sebesar 200 mOsm/L, dengan osmolaritas cairan interstisial yang meningkat sampai 500 mOsm/L (langkah 5). Kemudian sekali lagi, cairan dalam pars desendens mencapai keseimbangan dengan cairan interstisial medula ginjal yang hiperosmotik (langkah 6), dan sewaktu cairan hiperosmotik tubulus mengalir dari pars desendens ansa Henle ke pars asendens, masih banyak zat terlarut yang terus-menerus dipompa keluar dari tubulus dan ditumpuk dalam interstisium medula.

Langkah-langkah ini diulang berkali-kali, dengan efek akhir berupa penambahan zat terlarut yang semakin banyak dibandingkan air di medula; dalam waktu yang cukup, *proses ini secara bertahap menjebak zat terlarut di medula dan meningkatkan gradien konsentrasi yang dicapai oleh pemompaan aktif ion-ion keluar dari segmen tebal pars asendens ansa Henle, yang akhirnya meningkatkan osmolaritas cairan interstisial menjadi 1.200 sampai 1.400 mOsm/L yang diperlihatkan pada langkah ke-7.*

Jadi, reabsorpsi natrium klorida yang berulang-ulang oleh segmen tebal pars asendens ansa Henle dan pemasukan natrium klorida baru yang terus-menerus dari tubulus proksimal ke ansa Henle disebut *countercurrent multiplier*. Natrium klorida yang direabsobsi dari pars asendens ansa Henle tetap menambah jumlah natrium klorida yang baru tiba, sehingga "menggandakan" (*multiply*) konsentrasinya di interstisium medula.



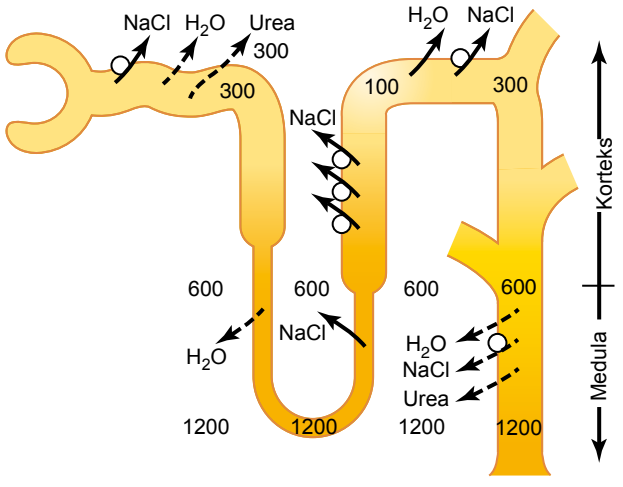

**Gambar 28-4** Sistem countercurrent multiplier di ansa Henle yang menghasilkan medula ginjal yang hiperosmotik (Angka yang tercantum dalam miliosmol per liter).

## Peran Tubulus Distal dan Duktus Koligens dalam Mengekskresi Urine Pekat

Ketika cairan tubulus meninggalkan ansa Henle dan mengalir ke tubulus kontortus distal di korteks ginjal, cairannya menjadi encer, dengan osmolaritas hanya sekitar 100 mOsm/L (Gambar 28-5). Bagian awal tubulus distal kemudian mengencerkan cairan tubulus karena segmen ini, seperti segmen pars asendens ansa Henle, secara aktif mentranspor natrium klorida keluar dari tubulus tetapi relatif impermeabel terhadap air.

Sewaktu cairan mengalir ke duktus koligens kortikalis, jumlah air yang direabsorbsi sangat bergantung pada konsentrasi ADH plasma. Bila ADH tidak ada, segmen ini impermeabel terhadap air dan tidak mereabsorbsi air tetapi tetap mereabsorbsi zat terlarut dan mengencerkan urine lebih lanjut. Saat konsentrasi ADH tinggi, duktus koligens kortikalis menjadi sangat permeabel terhadap air, sehingga sejumlah besar air direaborbsi dari tubulus ke interstisium korteks, di mana air akan diangkut oleh kapiler peritubulus yang arusnya mengalir dengan cepat. *Bahwa sejumlah besar air direabsorbsi ke korteks, dan bukan ke medula ginjal, membantu mempertahankan osmolaritas cairan interstisium medula yang tinggi.*

Sewaktu cairan tubulus mengalir di sepanjang duktus koligens di medula, terjadi reabsorpsi air lebih lanjut dari cairan tubulus ke interstisium, tetapi jumlah total cairan relatif lebih kecil dibandingkan cairan yang ditambahkan ke interstisium korteks. Air yang direabsorbsi dengan cepat dibawa oleh vasa rekta menuju darah vena. Bila kadar ADH tinggi, duktus koligens menjadi permeabel terhadap air, sehingga cairan pada bagian akhir duktus koligens memiliki osmolaritas yang sama




**Gambar 28-5** Pembentukan urine yang pekat bila kadar ADH tinggi. Perhatikan cairan yang meninggalkan ansa Henle bersifat encer namun menjadi pekat sewaktu air diabsorbsi dari tubulus distal dan duktus koligens. Dengan kadar ADH yang tinggi, osmolaritas urine kira-kira sama dengan osmolaritas cairan interstisial medula ginjal di papila, yaitu sekitar 1.200 mOsm/L.. (Angka yang tercantum dalam mOSm/L.)

dengan cairan interstisial medula ginjal sekitar 1.200 mOsm/L (lihat Gambar 28-4). Jadi, dengan mereabsorbsi air sebanyak mungkin, ginjal membentuk urine dengan kepekatan tinggi, dengan mengekskresikan normal zat terlarut dalam urine dan mengembalikan air ke cairan ekstraselular untuk mengompensasi kekurangan cairan tubuh.

### Ureum Berperan pada Interstisium Medula Ginjal yang Hiperosmotik dan Pembentukan Urine yang Pekat

Sejauh ini, kita hanya membahas peran natrium klorida terhadap interstisium medula ginjal yang hiperosmotik. Akan tetapi, ureum berperan menyumbang sekitar 40 sampai 50 persen osmolaritas (500-600 mOsm/L) interstisium medula ginjal saat ginjal membentuk urine dengan kepekatan maksimal. Tidak seperti natrium klorida, ureum direabsorbsi secara pasif dari tubulus. Bila terjadi kekurangan air dan konsentrasi ADH darah tinggi, sejumlah besar ureum direabsorbsi secara pasif dari duktus koligens di medula bagian dalam ke interstisium

Mekanisme reabsorpsi ureum ke medula ginjal adalah sebagai berikut: Sewaktu air mengalir ke atas di pars asendens ansa Henle dan masuk ke tubulus distal dan duktus koligens kortikalis, sedikit ureum akan direabsorbsi karena segmen ini impermeabel terhadap ureum (lihat Tabel 28-1). Dengan konsentrasi ADH yang tinggi, air direabsorbsi secara cepat dari duktus koligens kortikalis dan konsentrasi ureum meningkat dengan cepat karena bagian tubulus ini tidak begitu permeabel untuk ureum.

Sewaktu cairan tubulus mengalir ke duktus koligens medula bagian dalam, reabsorpsi air masih terjadi, yang menghasilkan konsentrasi ureum yang jauh lebih tinggi dalam cairan. Konsentrasi ureum yang tinggi dalam cairan tubulus duktus koligens di medula bagian dalam, menyebabkan ureum berdifusi keluar dari tubulus masuk ke cairan interstisium ginjal. Difusi ini sangat terbantu oleh *transporter ureum* yang spesifik, UT-A1 dan UT-A3 Salah satu pengangkut ureum ini, yaitu UT-A3, diaktifkan oleh ADH, yang akan meningkatkan pengangkutan ureum keluar duktus koligens di medula bagian dalam lebih banyak bila kadar ADH meningkat. Pergerakan bersamaan air dan ureum keluar duktus koligens di medula bagian dalam, akan mempertahankan konsentrasi ureum yang tinggi di dalam cairan tubulus dan, pada akhirnya, dalam urine, walaupun ureum tetap direabsorbsi.

Peran utama ureum pada kemampuan memekatkan urine dibuktikan pada manusia yang mengonsumsi makanan tinggi protein, yang menghasilkan sejumlah besar ureum sebagai produk "buangan" nitrogen, dapat memekatkan urinenya jauh lebih baik daripada orang yang asupan protein dan produksi ureumnya rendah. Malnutrisi dikaitkan dengan konsentrasi ureum yang rendah di interstisium medula dan terjadinya gangguan kemampuan pemekatan urine.

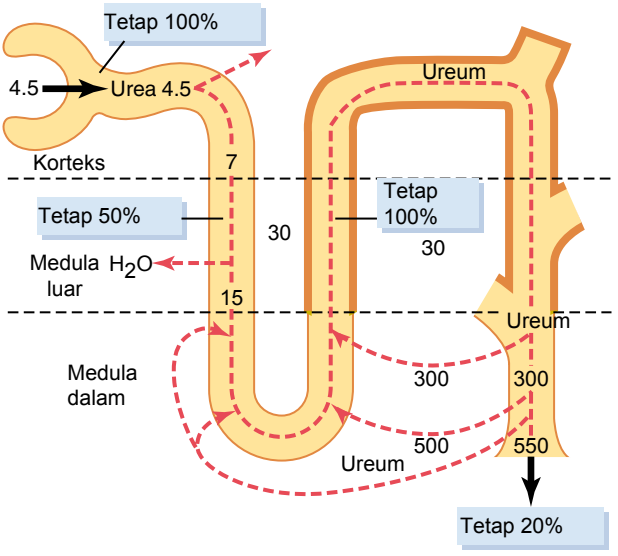
### Resirkulasi Ureum dari Duktus Koligens ke Ansa Henle Berperan pada Pembentukan Hiperosmotik Medula Ginjal.

Seorang manusia sehat biasanya mengekskresikan sekitar 20 sampai 50 persen beban ureum yang telah difiltrasi. Pada umumnya, kecepatan ekskresi ureum terutama ditentukan oleh dua faktor: (1) konsentrasi ureum dalam plasma dan (2) laju

filtrasi glomerulus (LFG). Pada pasien penyakit ginjal yang LFG-nya sangat menurun, konsentrasi ureum plasma sangat meningkat, yang akan mengembalikan muatan ureum yang difiltrasi dan kecepatan ekskresi ureum ke batas normal (sama dengan kecepatan produksi ureum), meskipun LFG menurun.

Di tubulus proksimal, 40 sampai 50 persen ureum yang difiltrasi akan direabsorbsi, meskipun demikian, konsentrasi ureum cairan tubulus meningkat karena ureum tidak sepermeabel air. Konsentrasi ureum terus meningkat sejalan dengan aliran cairan tubulus ke segmen tipis ansa Henle, sebagian akibat reabsorpsi air yang keluar dari pars desendens ansa Henle tetapi juga akibat sekresi ureum ke segmen tipis ansa Henle dan interstisium medula (Gambar 28-6). Sekresi pasif ureum ke segmen tipis ansa Henle difasilitasi oleh transporter ureum *UT-A2*.

Segmen tebal ansa Henle, tubulus distal, dan duktus koligens kortikalis relatif impermeabel terhadap ureum, dan sangat sedikit ureum yang direabsorbsi di segmen-segmen tubulus ini. Ketika ginjal membentuk urine yang pekat dan kadar ADH tinggi, reabsorpsi air dari tubulus distal dan duktus koligens kortikalis akan lebih meningkatkan konsentrasi ureum di cairan tubulus. Sewaktu ureum ini mengalir ke duktus koligens di medula bagian dalam, konsentrasi ureum yang tinggi di cairan tubulus dan transporter ureum yang spesifik akan menyebabkan ureum berdifusi ke interstisium medula. Sebagian ureum yang bergerak ke interstisium medula akhirnya berdifusi ke segmen tipis ansa Henle, dan kemudian naik melalui pars asendens ansa Henle, tubulus distal, duktus koligens kortikalis, dan turun kembali melalui duktus koligens medula. Dengan cara ini, ureum dapat bersirkulasi kembali melalui bagian-bagian akhir dari sistem tubulus ini beberapa kali sebelum dikeluarkan. Setiap kali melakukan sirkulasi, konsentrasi ureum menjadi semakin tinggi.




**Gambar 28-6** Resirkulasi ureum yang diabsorbsi dari duktus koligens medula ke dalam cairan interstisial. Ureum ini berdifusi ke segmen tipis ansa Henle, kemudian melewati tubulus distal, dan akhirnya kembali ke duktus koligens. Resirkulasi ureum membantu menahan ureum di medula ginjal dan ikut membentuk hiperosmolaritas di medula ginjal. Garis abu-abu tebal, dari segmen tebal pars asendens ansa Henle sampai duktus koligens medula, menunjukkan segmen ini tidak terlalu permeabel terhadap ureum. (Angka yang tercantum dalam miliosmol per liter ureum selama antidiuresis berlangsung, ketika hormon ADH ada dalam jumlah besar. Persentase beban ureum yang difiltrasi tetap berada di tubulus ditunjukkan dalam kotak abu-abu.)

Resirkulasi ureum ini merupakan mekanisme tambahan pembentukan medula ginjal yang hiperosmotik. Oleh karena ureum adalah salah satu produk buangan terbanyak yang harus dibuang oleh ginjal, mekanisme tersebut yang akan melakukan pemekatan ureum sebelum dikeluarkan, diperlukan untuk menjaga cairan tubuh bila suplai air hanya sedikit.

Bila ada kelebihan air di tubuh, kecepatan aliran urine biasanya meningkat dan oleh karena itu kadar ureum di duktus koligens medula bagian dalam berkurang, sehingga difusi ureum ke interstisium medula ginjal juga berkurang. Kadar ADH juga berkurang bila ada kelebihan air di tubuh dan ini, selanjutnya akan mengurangi permeabilitas duktus koligens medula bagian dalam untuk air dan ureum, dan lebih banyak ureum diekskresi dalam urine.

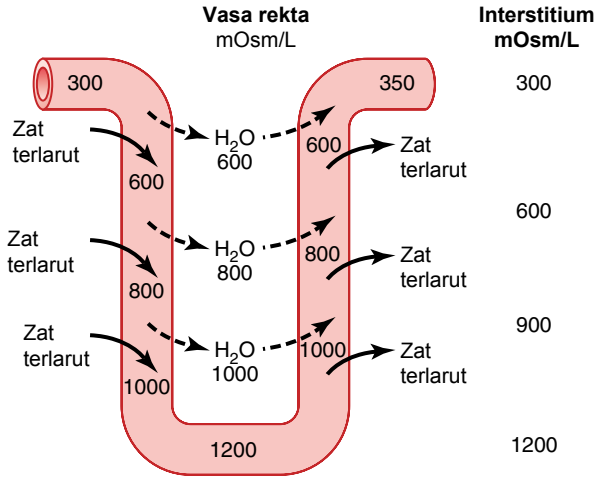
## Countercurrent Exchange di Vasa Rekta Mempertahankan Hiperosmotaritas Medula Ginjal

Untuk memenuhi kebutuhan metabolik sel di medula ginjal, aliran darah harus tersedia ke bagian ginjal ini. Tanpa adanya suatu sistem aliran darah medula yang khusus, zat terlarut yang dipompa ke medula ginjal oleh sistem *countercurrent multiplier*, akan menghilang dengan cepat.

Ada dua ciri khas aliran darah medula ginjal yang berperan mempertahankan konsentrasi zat terlarut yang tinggi:

1. *Aliran darah medula yang lambat*, yang terhadap merupakan kurang dari 5 persen aliran darah ginjal total. Aliran darah yang lambat ini cukup untuk menyuplai kebutuhan metabolik jaringan tetapi membantu mengurangi kehilangan zat terlarut dari interstisium medula.
2. *Vasa rekta berperan sebagai countercurrent exchanger*, yang mengurangi pengeluaran zat terlarut dan interstisium medula.

Mekanisme *countercurrent exchanger* bekerja sebagai berikut (Gambar 28-7): Darah memasuki dan meninggalkan medula melalui vasa rekta pada perbatasan korteks dan medula ginjal. Vasa rekta, seperti kapiler-kapiler lainnya, sangat permeabel terhadap zat terlarut dalam darah, kecuali terhadap protein plasma. Sewaktu darah turun ke medula ke arah papila, darah menjadi lebih pekat dengan cepat, sebagian karena zat terlarut yang masuk dari interstisium dan sebagian karena hilangnya air ke dalam interstisium. Saat darah mencapai ujung vasa rekta, darah sudah memiliki konsentrasi sekitar 1.200 mOsm/L, sama seperti konsentrasi di interstisium medula. Sewaktu darah naik kembali ke arah korteks, kepekatan darah berkurang secara bertahap seiring difusi zat terlarut yang kembali ke interstisium medula dan seiring mengalirnya air ke dalam vasa rekta.




**Gambar 28-7** *Countercurrent exchange* pada vasa rekta. Plasma yang menyusuri vasa rekta segmen desendens menjadi lebih hipoosmotik akibat difusi air keluar dari darah dan difusi zat terlarut dari cairan interstisial ginjal ke dalam darah. Di vasa reakta segmen asendens, zat terlalur berdifusi kembali ke cairan interstisial dan air kembali ke vasa rekta. Sejumlah besar zat terlarut dapat hilang dari medula ginjal jika kapiler vasa rekta tidak terbentuk U. (Angka yang tercantum dinyatakan dalam miliosmol per liter.)

Walaupun terdapat pertukaran sejumlah besar cairan dan zat terlarut yang melewati vasa rekta, hanya sedikit pengenceran akhir dari konsentrasi cairan interstisial di setiap tingkat medula ginjal karena bentuk U dari kapiler kapiler vasa rekta, yang bertindak sebagai *countercurrent exchanger. Jadi vasa rekta tidak membentuk hiperosmolaritas medula, tetapi mempertahankannya agar tidak hilang.*

Struktur pembuluh darah dengan bentuk-U memperkecil hilangnya zat terlarut dari interstisium tetapi tidak mencegah besarnya jumlah cairan dan zat terlarut yang masuk ke dalam darah melalui tekanan osmotik koloid dan tekanan hidrostatik yang cenderung menimbulkan reabsorpsi dalam kapiler-kapiler ini. Dalam kondisi yang mantap dan stabil, vasa rekta hanya membawa keluar zat terlarut dan air sesuai dengan yang diabsorbsi dari tubulus medula, dan tingginya konsentrasi zat terlarut yang dibentuk oleh mekanisme arus balik dipertahankan.

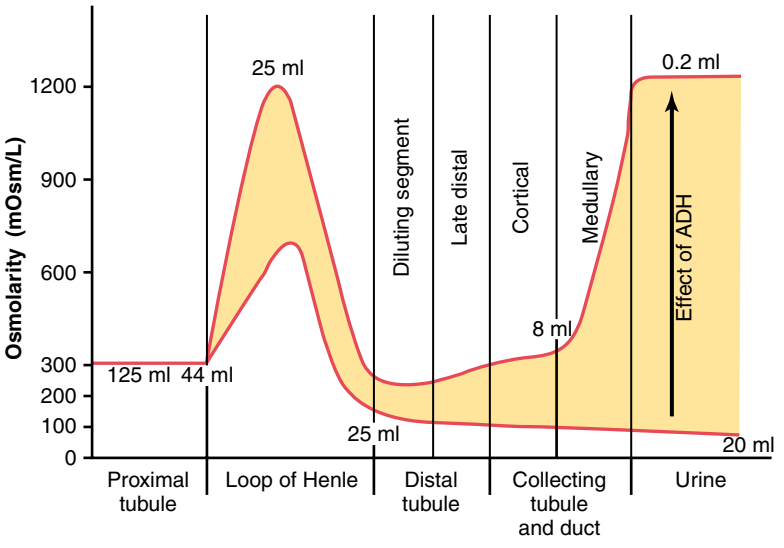
**Peningkatan Aliran Darah Medula Mengurangi Kemampuan Pemekatan Urine.** Beberapa vasodilator tertentu dapat sangat meningkatkan aliran darah medula ginjal, sehingga akan "menguras" beberapa zat terlarut dari medula ginjal dan mengurangi kemampuan maksimal ginjal untuk memekatkan urine. Peningkatan tekanan arteri yang besar juga meningkatkan aliran darah medula ginjal sehingga lebih tinggi daripada di daerah lain ginjal, dan cenderung menghilangkan hiperosmotik interstisium, yang akan mengurangi kemampuan pemekatan urine. Seperti yang sudah dibahas sebelumnya, kemampuan pemekatan maksimal ginjal ditentukan tidak hanya oleh kadar ADH tetapi juga oleh osmolaritas cairan interstisial medula ginjal. Bahkan dengan kadar ADH yang maksimal, kemampuan pemekatan urine akan menurun bila aliran darah medula meningkat sehingga mengurangi hiperosmolaritas di medula ginjal.

## Ringkasan Mekanisme Pemekatan Urine dan Perubahan Osmolaritas di Berbagai Segmen Tubulus

Perubahan osmolaritas dan volume cairan tubulus sewaktu cairan melewati berbagai bagian nefron ditunjukkan di Gambar 28-8.

**Tubulus Proksimal.** Sekitar 65 persen elektrolit yang difiltrasi akan direabsorbsi di tubulus proksimal. Akan tetapi, membran tubulus sangat permeabel terhadap air, sehingga setiap kali zat terlarut direabsorbsi, air juga berdifusi melalui membran tubulus secara osmosis. Oleh sebab itu, osmolaritas cairan yang tersisa kurang lebih sama dengan filtrat glomerulus, yaitu 300 mOsm/L.

**Pars Desendens Ansa Henle.** Sewaktu cairan menuruni pars desendens ansa Henle, air diabsorbsi ke dalam medula. Pars desendens sangat permeabel terhadap air tetapi kurang permeabel terhadap natrium klorida dan ureum. Oleh sebab itu, osmolaritas cairan yang mengalir melalui pars desendens akan meningkat




**Gambar 28-8** Perubahan osmolaritas cairan tubulus sewaktu cairan melewati berbagai segmen tubulus ketika kadar ADH tinggi atau ketika ADH tidak ada. (Angka yang tercantum menunjukkan perkiraan volume dalam mt/menit atau osmolaritas yaitu dalam mOsm/L cairan yang mengalir di berbagai segmen tubulus.)

secara bertahap hingga hampir sama dengan cairan interstisial di sekitarnya, yaitu sekitar 1.200 mOsm/L bila konsentrasi ADH darah tinggi.

Ketika terbentuk urine yang encer, akibat konsentrasi ADH yang rendah, osmolaritas interstisial medula menjadi kurang dari 1.200 mOsm/L; sehingga, osmolaritas cairan tubulus pars desendens juga berkurang. Hal ini sebagian disebabkan oleh ureum yang sedikit diabsorbsi ke interstisium medula dari duktus koligens saat kadar ADH rendah dan ginjal membentuk urine yang encer dalam jumlah besar.

**Segmen Tipis Pars Asendens Ansa Henle**. Segmen tipis pars asendens pada dasarnya impermeabel terhadap air tetapi dapat mereabsorbsi sejumlah natrium klorida. Oleh karena konsentrasi natrium klorida dalam cairan tubulus cukup tinggi, akibat pergerakan air dan pars desendens ansa Henle, terjadi difusi pasif natrium klorida dari segmen tipis pars asendens ke interstisium medula. Jadi, cairan tubulus menjadi lebih encer sewaktu natrium klorida berdifusi keluar dari tubulus dan air tetap tinggal di tubulus.

Sejumlah ureum yang diabsorbsi ke interstisium medula dari duktus koligens juga berdifusi ke pars asendens, dengan demikian akan mengembalikan ureum ke sistem tubulus dan membantu mencegah hilangnya ureum dari medula ginjal. Siklus ureum yang berulang ini merupakan suatu mekanisme tambahan yang ikut membentuk hiperosmolaritas di medula ginjal.

**Segmen Tebal Pars Asendens Ansa Henle**. Segmen tebal pars asendens ansa Henle juga hampir impermeabel terhadap air, tetapi sejumlah besar natrium, klorida, kalium, dan ion-ion lain ditranspor secara aktif dari tubulus ke dalam interstisium medula. Oleh karena itu, cairan di segmen tebal pars asendens ansa Henle menjadi sangat encer, dan konsentrasinya bekurang sampai sekitar 100 mOsm/L.

**Segmen Awal Tubulus Distal**. Segmen awal tubulus distal mempunyai kemampuan yang mirip dengan segmen tebal pars asendens ansa Henle, sehingga terjadi pengenceran cairan tubulus lebih lanjut sampai kira-kira 50 mOsm/L sewaktu zat terlarut direabsorbsi sedangkan air tetap tinggal di tubulus.

**Segmen Akhir Tubulus dan Duktus Koligens Kortikalis.**

Pada segmen akhir tubulus distal dan duktus koligens kortikalis, osmolaritas cairan bergantung pada kadar ADH. Dengan kadar ADH yang tinggi, tubulus-tubulus ini sangat permeabel terhadap air, dan air akan direabsorbsi. Akan tetapi, ureum, tidak begitu permeabel di bagian nefron ini sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi ureum sewaktu air direabsorbsi. Keadaan ini membuat sebagian besar ureum yang dikirim ke tubulus distal dan duktus koligens, masuk ke duktus koligens di medula bagian dalam, dan dari sinilah ureum akhirnya direabsorbsi atau diekskresikan dalam urine. Bila tidak ada ADH, hanya sedikit air yang akan direabsorbsi di segmen akhir tubulus distal dan duktus koligens kortikalis; oleh karena itu, osmolaritas akan lebih menurun lagi akibat reabsorpsi aktif ion yang terus-menerus dari segmen-segmen tersebut.

**Duktuskoligens di Medula Bagian Dalam**. Konsentrasi cairan di duktus koligens medula bagian dalam juga bergantung pada (1) ADH dan (2) osmolaritas interstisium medula sekitarnya yang dibentuk oleh mekanisme *countercurrent*. Bila terdapat ADH dalam jumlah besar, duktus-duktus ini sangat permeabel terhadap air, dan air berdifusi dari tubulus ke cairan interstisium sampai tercapai keseimbangan osmotik, dengan konsentrasi cairan tubulus yang kurang lebih sama dengan interstisium medula ginjal (1.200-1.400 mOsm/L). Jadi, bila kadar ADH tinggi, dihasilkan urine yang sangat pekat tetapi berjumlah sedikit. Oleh karena reabsorpsi air meningkatkan konsentrasi ureum dalam cairan tubulus, dan karena duktus koligens di medula bagian dalam memiliki transporter ureum yang spesifik yang sangat membantu terjadinya difusi, sebagian besar ureum dengan kepekatan tinggi di duktus ini berdifusi akan keluar lumen tubulus ke interstisium medula. Absorpsi ureum ke medula ginjal ini turut membantu membentuk osmolaritas interstisium medula yang tinggi dan kemampuan pemekatan ginjal yang tinggi.

Beberapa hal penting patut dipertimbangkan yang mungkin tidak jelas dalam diskusi ini. Pertama, walaupun natrium klorida adalah salah satu zat terlarut utama yang membentuk hiperosmolaritas interstisium medula, *bila diperlukan, ginjal mampu mengekskresikan urine dengan kepekatan tinggi yangmengandungsedikit natrium klorida*. Hiperosmolaritas urine pada keadaan ini disebabkan oleh tingginya konsentrasi zat terlarut lain, terutama produk buangan seperti ureum dan kreatinin. Satu keadaan yang menyebabkan hal ini adalah dehidrasi yang disertai dengan asupan natrium yang rendah. Seperti yang didiskusikan di Bab 29, asupan natrium yang rendah akan merangsang pembentukan hormon angiotensin II dan aldosteron, yang bersama-sama menimbulkan reabsorpsi natrium yang hebat dari tubulus sambil meninggalkan ureum dan zat terlarut lainnya untuk mempertahankan kepekatan urine yang tinggi.

Kedua, *sejumlah besar urine encer dapat dikeluarkan tanpa meningkatkan pengeluaran natrium*. Keadaan ini dapat dicapai dengan menurunkan sekresi ADH, yang akan mengurangi reabsorpsi air di segmen tubulus yang lebih distal tanpa mengubah reabsorpsi natrium secara bermakna.

Dan akhirnya, ada *volume urine yang harus diekskresikan* (*obligatorik*), yang dihasilkan oleh kemampuan pemekatan maksimum ginjal dan jumlah zat terlarut yang harus diekskresikan. Oleh karena itu, jika sejumlah besar zat terlarut harus diekskresikan, zat tersebut harus disertai dengan jumlah air minimal yang diperlukan untuk mengekskresikan zat-zat tersebut. Misalnya, jika 600 mOsm zat terlarut harus dikeluarkan setiap hari, keadaan ini membutuhkan *paling sedikit* 0,5 L urine bila kemampuan pemekatan urine maksimal adalah 1.200 mOsm/L.

## Penentuan Kepekatan dan Keenceran Urine Ginjal: Bersihan "Air Bebas" dan Osmol

Proses pemekatan dan pengenceran urine mengharuskan ginjal untuk mengekskresikan air dan zat terlarut secara bebas. Bila urine encer, air dikeluarkan lebih banyak daripada zat terlarut. Sebaliknya, bila urine pekat, zat terlarut dikeluarkan lebih banyak daripada air.

Jumlah total bersihan zat terlarut dari darah dapat disebut sebagai bersihan (clearance) osmol (Co,.); ini merupakan volume plasma yang dibersihkan dari zat terlarut setiap menit, dengan cara yang sama seperti bersihan suatu zat tunggal dihitung:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{P}$$

di mana $U_{osm}$ adalah osmolaritas urine, V adalah laju aliran urine, dan $P_{osm}$ adalah osmolaritas plasma. Sebagai contoh, bila osmolaritas plasma 300 mOsm/L, osmolaritas urine 600 mOsm/ L, dan urine 1 ml/menit (0,001 L/menit), laju ekskresi osmol adalah 0,6 mOsm/menit (600 mOsm/L x 0,001 L/menit) dan bersihan osmol adalah 0,6 mOsm/menit dibagi dengan 300 mOsm/L, atau 0,002 L/menit (2,0 ml/ menit). Ini berarti 2 ml plasma dibersihkan dan zat terlarut setiap menit.

### Laju Retatif Ekskresi Zat Terlarut dan Air dapat Dinitai dengan Menggunakan Konsep "Bersihan Air Bebas."

*Bersihan air-bebas* ($C_{H2O}$) dihitung dari perbedaan antara ekskresi air (laju aliran urine) dan bersihan osmol:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times \dot{V})}{(P_{osm})}$$

Jadi, laju bersihan air-bebas merupakan kecepatan ekskresi air-bebas zat terlarut oleh ginjal. Bila bersihan air-bebas positif, air yang berlebihan dikeluarkan oleh ginjal; bila bersihan air-bebas negatif zat terlarut yang berlebihan dikeluarkan dari darah oleh ginjal dan air ditahan.

Dengan menggunakan contoh yang didiskusikan sebelumnya, jika laju aliran urine adalah 1 ml/menit dan bersihan osmol adalah 2 ml/menit, bersihan air-bebas akan menjadi —1 ml/menit. Hal ini berarti bukan air tetapi kelebihan zat terlarut yang dibersihkan dari ginjal, sehingga ginjal mengembalikan air ke sirkulasi sistemik, seperti yang terjadi selama kekurangan air. Jadi, bila osmolaritas urine lebih besar daripada osmolaritas plasma, bersihan air-bebas negatif yang menunjukkan terjadinya konservasi air.

Bila ginjal membentuk urine yang encer (yaitu, osmolaritas urine kurang dari osmolaritas plasma), bersihan air-bebas akan bernilai positif, yang menunjukkan bahwa air sedang dikeluarkan dari plasma oleh ginjal lebih banyak daripada zat terlarut. Jadi, air yang bebas dari zat terlarut, yang disebut "air bebas", hilang dari tubuh dan plasma dipekatkan bila bersihan air bebas bernilai positif.

## Gangguan Kemampuan Pemekatan Urine

Gangguan kemampuan ginjal untuk memekatkan atau mengencerkan urine yang sesuai dan dapat terjadi pada satu atau lebih dari kelainan berikut ini.

1. *Sekresi Aes yang tidak sesuai.* Sekresi ADH yang terlalu banyak atau terlalu sedikit dapat menghasilkan pengaturan cairan yang abnormal oleh ginjal.
2. *Kerusakan mekanisime countercurrent.* Hiperosmotik interstisium medula dibutuhkan untuk kemampuan pemekatan urine yang maksimal. Meskipun banyak ADH yang tersedia, kepekatan urine maksimal dibatasi oleh derajat hiperosmolaritas interstisium medula.
3. *Ketidakmampuan tubulus distal, tubulus koligens, dan duktus koligens untuk berespons ADH.*

**Kegagalan Membentuk ADH: Diabetes Insipidus "Sentral".** Ketidakmampuan untuk menghasilkan atau melepaskan ADH dari hipofisis posterior dapat disebabkan oleh trauma kepala atau infeksi atau dapat juga kongenital. Oleh karena segmen tubulus distal tidak dapat menyerap air tanpa adanya ADH, keadaan yang disebut *diabetes insipidus "sentral"* ini, mengakibatkan pembentukan sejumlah besar urine encer, dengan volume urine yang dapat melebihi 15 L/hari. Mekanisme rasa haus, yang akan didiskusikan kemudian dalam bab ini, akan teraktivasi bila jumlah air yang hilang dari tubuh cukup banyak; oleh sebab itu, selama seseorang meminum air dalam jumlah cukup, tidak akan terjadi penurunan cairan tubuh yang besar. Kelainan primer yang diobservasi secara klinis pada orang dengan keadaan ini adalah volume urine encer yang besar. Akan tetapi, bila asupan air dibatasi, seperti yang dapat terjadi di rumah sakit bila asupan cairan dibatasi atau pasien tidak sadar (misalnya, akibat trauma kepala), dehidrasi berat dapat terjadi dengan cepat.

Pengobatan diabetes insipidus sentral adalah dengan memberikan analog sintetik ADH, yaitu *desmopressin*, yang bekerja secara selektif pada reseptor $V_2$ untuk meningkatkan permeabilitas bagian awal tubulus akhir dan koligens terhadap air. Desmopressin dapat diberikan melalui suntikan, semprot hidung, atau oral, yang dengan cepat akan mengembalikan pengeluaran urine ke keadaan normal.

**Ketidakmampuan Ginjal untuk Merespons ADH: Diabetes Insipidus "Nefrogenik".** Pada beberapa keadaan segmen tubulus ginjal tidak dapat memberi respons yang sesuai meskipun kadar ADH normal atau meningkat. Keadaan ini disebut *diabetes insipidus "nefrogenik"* karena kelainan terletak di ginjal. Kelainan ini dapat disebabkan oleh kegagalan mekanisme *countercurrent* untuk membentuk interstisium medula ginjal yang hiperosmotik atau kegagalan tubulus distal dan koligens serta duktus koligens untuk merespons ADH. Pada kasus-kasus tersebut, terbentuk urine encer dalam jumlah besar, yang cenderung menyebabkan dehidrasi kecuali bila asupan cairan ditingkatkan dengan jumlah yang sama dengan peningkatan volume urine.

Berbagai jenis penyakit ginjal yang dapat mengganggu mekanisme pemekatan, terutama penyakit yang merusak medula ginjal (lihat Bab 31 untuk pembahasan lebih lanjut). Gangguan fungsi ansa Henle, seperti yang terjadi pada pemberian diuretik yang menghambat reabsorpsi elektrolit di segmen ini, seperti furosemid juga dapat mengganggu kemampuan pemekatan urine. Dan obat-obatan tertentu, seperti litium (yang digunakan untuk mengobati gangguan manik-depresif) dan tetrasiklin (yang digunakan sebagai antibiotik), dapat merusak kemampuan segmen nefron distal untuk merespons ADH.

Diabetes insipidus nefrogenik dapat dibedakan dari diabetes insipidus sentral dengan memberikan desmopressin, analog sintetik ADH. Tidak adanya penurunan volume urine yang cepat dan meningkatnya osmolaritas urine dalam waktu 2 jam setelah

desmopressin disuntik, mengindikasikan diagnosis ke arah diabetes insipidus nefrogenik. Pengobatan diabetes insipidus nefrogenilk adalah dengan mengatasi penyakit ginjal yang mendasarinya, jika mungkin. Hipernatremia juga dapat dikurangi dengan diet rendah garam dan pemberian diuretik yang meningkatkan ekskresi natrium ginjal, seperti diuretik tiazid.

## Pengaturan Osmolaritas Cairan Ekstraselular dan Konsentrasi Natrium

Pengaturan osmolaritas cairan ekstraselular berhubungan erat dengan konsentrasi natrium karena natrium merupakan ion terbanyak dalam ruang ekstrasel. Secara Dalam keadaan normal, konsentrasi natrium plasma diatur dalam rentang batas yang sempit 140 sampai 145 mEq/L dengan konsentrasi rata-rata sekitar 142 mEq/L. Osmolaritas rata-rata sekitar 300 mOsm/L (kira-kira 282 mOsm/L bila dikoreksi oleh gaya tarik antar-ion) dan jarang berubah melebihi ± 2 sampai 3 persen. Seperti yang telah didiskusikan di Bab 25, variabel-variabel ini harus dikontrol dikendalikan secara ketat karena variabel tersebut menentukan distribusi cairan antara ruang intrasel dan ekstrasel.

### Memperkirakan Osmolaritas Plasma dan Konsentrasi Natrium Plasma

IPada banyak laboratorium klinik, osmolaritas plasma tidak diukur secara rutin. Akan tetapi, karena natrium dan anion yang terkait dengannya merupakan 94 persen dari zat terlarut dalam ruang ekstrasel, osmolaritas plasma ($P_{osm}$) dapat diperkirakan secara kasar sebagai:

$$P_{osm} = 2.1 \times \text{Plasma sodium concentration}$$

Misalnya, dengan konsentrasi natrium plasma 142 mEq/ L, osmolaritas plasma dapat diperkirakan dari rumus di atas menjadi 298 mOsm/L. Untuk lebih tepatnya, terutama dalam kondisi yang berhubungan dengan penyakit ginjal, kontribusi dua zat terlarut lainnya, yaitu glukosa dan ureum, harus diikutsertakan. Perkiraan osmolaritas plasma cara ini biasanya memiliki ketepatan lebih kurang beberapa persen dari nilai yang diukur secara langsung.

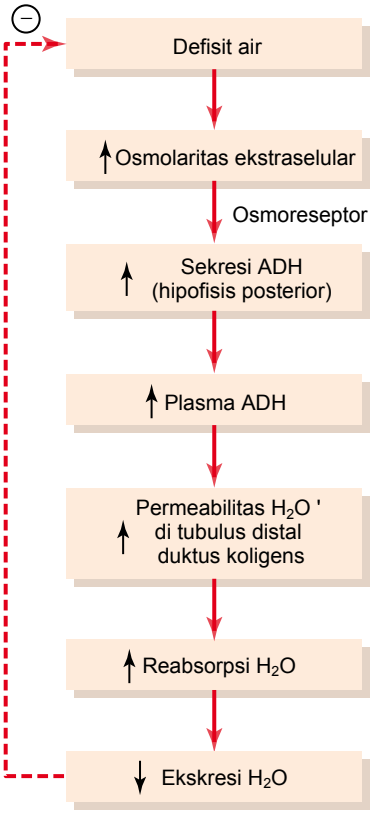
Dalam keadaan normal, ion natrium dan anion yang terkait (terutama bikarbonat dan klorida) mewakili sekitar 94 persen dari osmolalitas ekstrasel, dengan glukosa dan ureum yang turut berperan sekitar 3 sampai 5 persen dari total. Akan tetapi, karena ureum dengan mudah menembus sebagian besar membran sel, ureum memberikan pengaruh tekanan osmotik *efektif* kecil dalam keadaan mantap. Oleh sebab itu, ion natrium di cairan ekstraselular dan anion yang terkait adalah penentu utama pergerakan cairan melewati membran sel. Akibatnya, kita dapat mendiskusikan pengaturan osmolaritas dan pengaturan konsentrasi ion natrium secara bersamaan.

Walaupun terdapat berbagai mekanisme yang mengontrol jumlah ekskresi natrium dan air oleh ginjal, dua sistem primer yang terlibat khusus dalam pengaturan konsentrasi natrium dan osmolaritas cairan ekrtrasel adalah: (1) sistem osmoreseptor-ADH dan (2) mekanisme haus

## Sistem Umpan Balik Osmoreseptor-ADH

Gambar 28-9 menunjukkan komponen-komponen dasar sistem umpan balik osmoreseptor-ADH untuk mengendalikan konsentrasi dan osmolaritas natrium cairan ekstraselular. Bila osmolaritas (konsentrasi natrium plasma) meningkat di atas normal akibat kekurangan air, misalnya, sistem umpan balik ini akan bekerja sebagai berikut.

1. Peningkatan osmolaritas cairan ekstraselular (yang praktis berarti peningkatan konsentrasi natrium plasma) menyebabkan sel saraf khusus yang disebut sel osmoreseptor, yang terletak di hipotalamus anterior dekat nukleus supraoptik, mengkerut.
2. Berkerutnya sel osmoreseptor menyebabkan sel tersebut mengirimkan sinyal saraf ke sel saraf tambahan di nukleus supraoptik, yang kemudian meneruskan sinyal ini menyusuri tangkai hipofisis menuju hipofisis posterior.
3. Potensial aksi yang dihantarkan ke hipofisis posterior akan merangsang pelepasan ADH, yang disimpan dalam granula sekretorik (atau vesikel) di ujung saraf.




Gambar 28-9 Mekanisme umpan balik osmoreseptor-ADH untuk pengaturan osmolaritas cairan ekstraselular sebagai respons terhadap kekurangan air.

4. ADH memasuki aliran darah dan ditranspor ke ginjal, di mana ADH akan meningkatkan permeabilitas air di bagian akhir tubulus distal, tubulus koligens kortikalis, dan duktus koligens medula.
5. Peningkatan permeabilitas air di segmen nefron distal menyebabkan peningkatan reabsorpsi air dan ekskresi sejumlah kecil urine yang pekat.

Jadi, air dikonservasi dalam tubuh sedangkan natrium dan zat terlarut lainnya selanjutnya dikeluarkan dalam urine. Hal ini menyebabkan pengenceran zat terlarut dalam cairan ekstraselular, yang akan memperbaiki cairan ekstraselular yang awalnya sangat pekat.

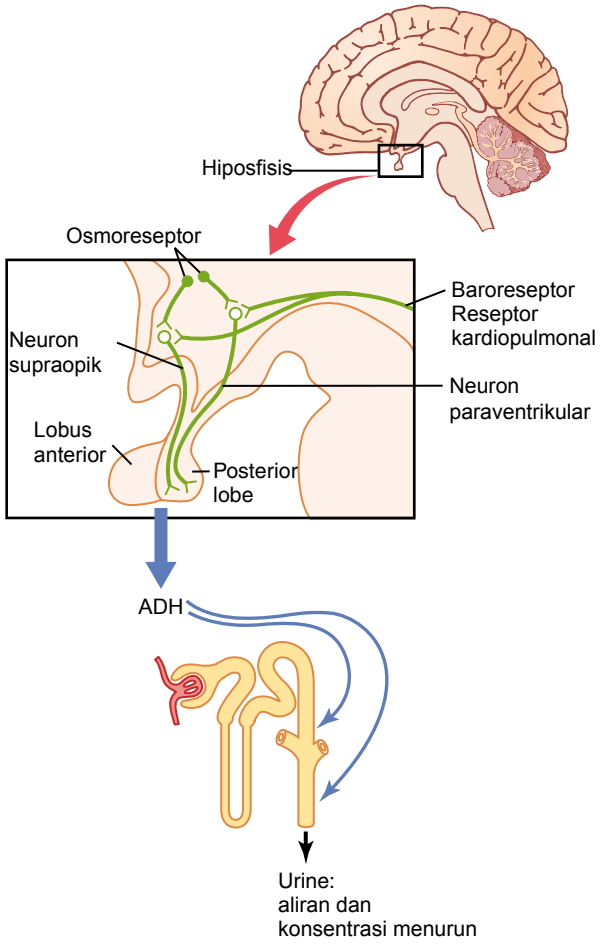
Serangkaian kejadian yang berlawanan terjadi saat cairan ekstraselular menjadi terlalu encer (hipo-osmotik). Misalnya, pada asupan air yang berlebihan dan penurunan osmolaritas cairan ekstraselular, lebih sedikit ADH yang terbentuk, lalu tubulus ginjal mengurangi permeabilitasnya terhadap air, sehingga lebih sedikit air yang direabsorbsi, dan sejumlah besar urine encer dibentuk. Hal tersebut kemudian memekatkan cairan tubuh dan mengembalikan osmolaritas plasma kembali ke nilai normal.

### Sintesis ADH di Nukleus Supraoptik dan Nukleus Paraventrikular Hipotalamus dan Pelepasan ADH dari Hipofisis Posterior

Gambar 28-10 menunjukkan neuroanatomi hipotalamus dan kelenjar hipofisis, tempat ADH disintesis dan dilepaskan. Hipotalamus terdiri atas dua *jenis neuron-neuron magnosel (besar) yang menyintesis ADH di nukleus supraoptik dan nukleus paraventrikular hipotalamus,* kira-kira sebanyak lima perenam di nukleus supraoptik dan seperenam di nukleus paraventrikular. Kedua nukleus ini mempunyai perpanjangan akson sampai ke hipofisis posterior. Setelah disintesis, ADH ditranspor melalui akson-akson neuron ke ujungnya, yang berakhir di kelenjar hipofisis posterior. Bila nukleus supraoptik dan nukleus paraventrikular dirangsang oleh peningkatan osmolaritas atau faktor lain, impuls saraf dihantarkan ke ujung saraf ini, yang akan mengubah permeabilitas membrannya dan meningkatkan pemasukan kalsium. ADH yang disimpan dalam granula sekretorik (juga disebut vesikel) pada ujung-ujung saraf dilepaskan scbagai respons terhadap peningkatan pemasukan kalsium. ADH yang dilepaskan kemudian dibawa oleh kapiler darah hipofisis posterior ke sirkulasi sistemik.

Sekresi ADH sebagai respons terhadap rangsangan osmotik sifatnya cepat, sehingga kadar ADH plasma dapat meningkat beberapa kali lipat dalam beberapa menit. Oleh sebab itu, sekresi ADH merupakan suatu cara cepat untuk menghambat ekskresi air oleh ginjal.

Daerah persarafan kedua yang penting dalam mengendalikan osmolaritas dan sekresi ADH terletak di sepanjang *regio anteroventral ventrikel ketiga*, yang disebut *regio AV3V*. Pada bagian atas regio ini terdapat suatu struktur yang disebut organ subfornikal, dan pada bagian inferior terdapat struktur lain yang disebut *organum vaskulosum lamina terminalis.* Di antara kedua organ ini terdapat *nukleus preoptik median*, yang mempunyai banyak hubungan persarafan dengan kedua organ sebagaimana halnya dengan nukleus supraoptik dan pusat




**Gambar 28-10** Neuroanatomi hipotalamus, tempat hormon antidiuretik (ADH) disintesis, dan kelenjar hipofisis posterior, tempat ADH dilepaskan.

pengaturan tekanan darah di medula otak. Lesi regio AV3V menyebabkan berbagai kekurangan dalam pengaturan sekresi ADH, rasa haus, keinginan akan natrium (*sodium appetite*), dan tekanan darah. Perangsangan listrik daerah ini atau perangsangan oleh angiotensin II dapat meningkatkan sekresi ADH, rasa haus, dan perangsangan keinginan akan natrium

Di sekitar daerah AV3V dan nukleus supraoptik terdapat sel-sel saraf yang dirangsang oleh peningkatan kecil osmolaritas cairan ekstraselular; oleh sebab itu, istilah *osmoreseptor* telah digunakan untuk neuron-neuron ini. Sel-sel ini mengirim sinyal saraf ke nukleus supraoptik untuk mengatur perangsangannya dan sekresi ADH. Sel-sel tersebut agaknya juga menginduksi rasa haus sebagai respons terhadap peningkatan osmolaritas cairan ekstraselular.

Organ subfornikal dan organum vaskulosum lamina terminalis memiliki pembuluh darah yang sedikit mengandung sawar darah otak, yang dapat menghalangi difusi sebagian besar ion dari darah ke dalam jaringan otak. Hal ini membuat ion dan zat terlarut lainnya dapat melintas antara darah dan cairan interstisial di sekitar daerah ini. Akibatnya, osmoreseptor dengan cepat merespons perubahan osmolaritas cairan ekstraselular, yang memberi pengaruh besar terhadap sekresi ADH dan rasa haus, seperti yang didiskusikan kemudian.

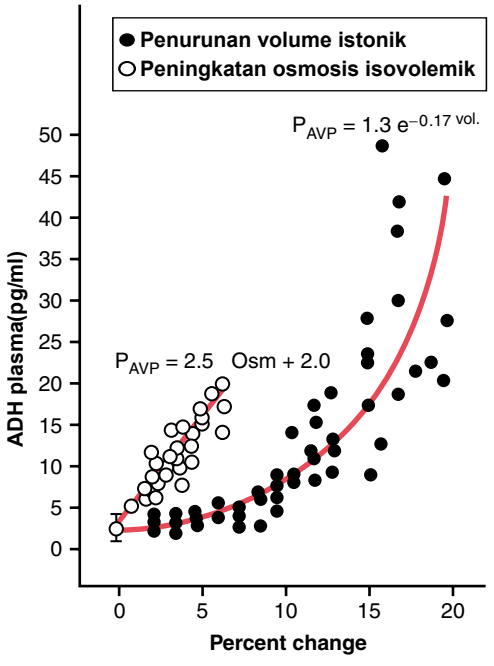
### Rangsang Pelepasan ADH oleh Penurunan Tekanan Arteri dan/atau Penurunan Volume Darah

Pelepasan ADH juga dikontrol oleh refleks-refleks kardiovaskular yang merespons penurunan tekanan darah dan/atau volume darah, meliputi (1) *refleks baroreseptor arterial* dan (2) *refleks kardiopulmonal*, yang keduanya dibahas di Bab 18. Jalur refleks ini berasal dari daerah sirkulasi bertekanan tinggi, seperti arkus aorta dan sinus karotikus, dan dari daerah bertekanan rendah, terutama di atrium jantung. Rangsang aferen dibawa oleh nervus vagus dan nervus glosofaringeus dengan sinaps-sinaps di nukleus traktus solitarius. Proyeksi dari nukleus ini meneruskan sinyal menuju nukleus hipotalamik yang mengatur sintesis dan sekresi ADH.

Jadi, selain untuk meningkatkan osmolaritas, dua rangsang berikut dapat meningkatkan sekresi ADH: (1) penurunan tekanan arteri dan (2) penurunan volume darah. Bilamana tekanan darah dan volume darah berkurang, seperti yang terjadi pada perdarahan. peningkatan sekresi ADH akan menyebabkan peningkatan reabsorpsi cairan oleh ginjal, yang membantu mengembalikan tekanan darah dan volume darah ke keadaan normal.

### Kepentingan Kuantitatif Refleks-Refleks Osmolaritas dan Kardiovaskular dalam Merangsang Sekresi ADH

Seperti yang ditunjukkan Gambar 28-11, penurunan volume darah efektif maupun peningkatan osmolaritas cairan ekstraselular akan merangsang sekresi ADH. Akan tetapi, ADH dianggap lebih sensitif terhadap perubahan osmolaritas yang kecil daripada persentase perubahan yang sama volume darah. Misalnya, perubahan osmolaritas plasma sebesar 1 persen saja sudah cukup untuk meningkatkan kadar ADH. Sebaliknya, setelah kehilangan darah, kadar ADH plasma tidak berubah seperti yang diharapkan sampai volume darah berkurang sekitar 10 persen. Dengan penurunan volume darah lebih lanjut, kadar ADH akan meningkat dengan cepat. Jadi, pada penurunan volume darah yang besar, refleks kardiovaskular memainkan peran penting dalam merangsang sekresi ADH. Pengaturan sekresi ADH sehari-hari selama dehidrasi ringan, terutama dipengaruhi oleh perubahan osmolaritas plasma. Akan tetapi, penurunan volume darah sangat meningkatkan respons ADH terhadap peningkatan osmolaritas.




**Gambar 28-11** Efek peningkatan osmolaritas plasma atau penurunan volume darah terhadap kadar hormon antidiuretik (ADH) plasma (P), yang juga disebut *arginin vasopresin* (AVP). (Digambar ulang dari Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE: *The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 52( 2)VC212*, 1973. Atas izin American Society of Clinical Investigation.)

### Rangsang Lain untuk Sekresi ADH

Sekresi ADH dapat juga ditingkatkan atau diturunkan oleh rangsang lain pada sistem saraf pusat dan oleh berbagai obat dan hormon, seperti yang tercantum pada Tabel 28-2. Misalnya, mual adalah rangsang kuat untuk pelepasan ADH, yang dapat meningkat sampai sebanyak 100 kali normal setelah muntah. Juga, obat-obatan seperti nikotin dan morfin merangsang pelepasan ADH, sedangkan beberapa obat, seperti alkohol, menghambat pelepasan ADH. Diuresis berat yang terjadi setelah meminum alkohol sebagian diakibatkan oleh hambatan pelepasan ADH.

## Pentingnya Rasa Haus dalam Mengatur Osmolaritas Cairan Ekstraselular dan Konsentrasi Natrium

Ginjal menekan kehilangan cairan selama kekurangan air, melalui sistem umpan balik osmoreseptor-ADH. Akan tetapi, asupan cairan yang adekuat diperlukan untuk mengimbangi kehilangan cairan yang terjadi melalui keringat dan napas serta melalui saluran pencernaan. Asupan cairan diatur oleh mekanisme rasa haus, yang, bersama dengan mekanisme osmoreseptor-ADH, mempertahankan osmolaritas cairan ekstraselular dan konsentrasi natrium secara tepat.

Banyak faktor sama yang merangsang sekresi ADH juga akan meningkatkan rasa haus, yang didefinisikan sebagai keinginan sadar terhadap air.

**Tabel 28-2** Pengaturan Sekresi ADH

| Peningkatan ADH | Penurunan ADH |
|---|---|
| ↑ Osmolaritas plasma | ↓ Osmolaritas plasma |
| ↓ Volume darah | ↑ Volume darah |
| ↓ Tekanan darah | ↑ Tekanan darah |
| Nausea (muat) | |
| Hipoksia | |
| Obat:<br>Morfin<br>Nikotin<br>Siklofosfamida | Obat:<br>Alkohol<br>Klonidin (obat antihipertensi)<br>Haloperidol (dopamine blocker) |

## Pusat Rasa Haus di Sistem Saraf Pusat

Dengan merujuk kembali pada Gambar 28-10, daerah yang sama di sepanjang dinding anteroventral ventrikel ketiga yang meningkatkan pelepasan ADH juga merangsang rasa haus. Ada juga suatu daerah kecil yang terletak anterolateral nukleus preoptik, yang bila dirangsang secara listrik, segera menyebabkan kegiatan minum yang berlanjut selama rangsangan berlangsung. Semua daerah ini disebut *pusat rasa haus*.

Neuron-neuron di pusat rasa haus memberi respons terhadap penyuntikan larutan garam hipertonik dengan cara merangsang perilaku minum. Sel-sel ini hampir pasti berfungsi sebagai osmoreseptor untuk mengaktivasi mekanisme rasa haus, dengan cara yang sama saat osmoreseptor merangsang pelepasan ADH.

Peningkatan osmolaritas cairan serebrospinal di ventrikel ketiga memberi pengaruh yang pada dasarnya sama, yaitu menimbulkan keinginan untuk minum. *Organum vaskulosum lamina terminalis* yang terletak tepat di bawah permukaan ventrikel pada ujung inferior daerah AV3V, agaknya ikut memperantarai respons tersebut.

## Rangsang terhadap Rasa Haus

Tabel 28-3 merangkum beberapa rangsang rasa haus yang diketahui. Salah satu yang terpenting adalah *peningkatan osmolaritas cairan ekstraselular yang menyebabkan dehidrasi intrasel di pusat rasa haus*, yang akan merangsang sensasi rasa haus. Kegunaan respons ini sangat jelas: membantu mengencerkan cairan ekstraselular dan mengembalikan osmolaritas ke keadaan normal.

*Penurunan volume cairan ekstraselular dan tekanan arteri juga merangsang rasa haus* melalui suatu jalur yang tidak bergantung pada jalur yang dirangsang oleh peningkatan osmolaritas plasma. Jadi, kehilangan volume darah melalui perdarahan akan merangsang rasa haus walaupun mungkin tidak terjadi perubahan osmolaritas plasma. Hal ini mungkin terjadi akibat masukan saraf dari baroreseptor kardiopulmonal dan baroreseptor arteri sistemik di sirkulasi.

*Rangsang rasa haus ketiga yang penting adalah angiotensin II. Penelitian pada binatang menunjukkan angiotensin II* bekerja pada organ subfornikal dan pada organum vaskulosum lamina terminalis. Daerah-daerah ini berada di luar sawar darah otak, dan peptida-peptida seperti angiotensin II berdifusi ke dalam jaringan. Oleh karena angiotensin II juga dirangsang oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan hipovolemia dan tekanan darahrendah, pengaruhnya pada rasa haus membantu memulihkan volume darah dan tekanan darah kembali normal,

**Tabel 28-3** Pengaturan Rasa Haus

| Rasa Haus Meninglcat | Rasa Haus Menurun |
|---|---|
| ↑ Osmotaritas | ↓ Osmolaritas plasma |
| ↓ Volume darah | ↑ Volume darah |
| ↓ Tekanan darah | ↑ Tekanan darah |
| ↑ Tekanan darah | ↓ Tekanan darah |
| Mulut kering | Distensi lambung |

bersama dengan kerja lain dari angiotensin II pada ginjal untuk menurunkan ekskresi cairan.

*Kekeringan pada mulut dan membran mukosa esofagus* dapat memberi sensasi rasa haus. Akibatnya, seseorang yang kehausan dapat segera melepaskan rasa dahaganya setelah dia minum air, walaupun air tersebut belum diabsorbsi dari saluran pencernaan dan belum memberi efek terhadap osmolaritas cairan ekstraselular.

*Rangsang gastrointestinal dan faring memengaruhi timbulnya rasa haus*. Pada binatang yang esofagusnya membuka ke arah luar, sehingga air tidak pernah diabsorbsi ke dalam darah, ada kepuasan sebagian setelah minum, walaupun kepuasan itu bersifat sementara. Distensi saluran pencernaan juga dapat sedikit mengurangi rasa haus; contohnya, peniupan sebuah balon dalam lambung dapat menghilangkan rasa haus. Akan tetapi, penurunan sensasi rasa haus melalui mekanisme gastrointestinal atau faringeal hanya bertahan singkat; keinginan untuk minum hanya dapat dipuaskan sepenuhnya bila osmolaritas plasma dan/atau volume darah kembali normal.

Kemampuan binatang dan manusia untuk "mengukur" asupan cairan sangat penting karena dapat mencegah hidrasi yang berlebihan. Setelah seseorang minum air, mungkin dibutuhkan waktu 30 sampai 60 menit agar air direabsorbsi dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Bila sensasi rasa haus tidak hilang sementara setelah minum air, orang tersebut akan terus minum lebih banyak lagi, yang akhirnya menimbulkan hidrasi dan pengenceran cairan tubuh yang berlebihan. Penelitian dan percobaan berulang kali menunjukkan binatang meminum jumlah air yang hampir sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan untuk mengembalikan osmolaritas dan volume plasma ke keadaan normal.

## Ambang Rangsang Osmol untuk Minum

Ginjal harus terus-menerus mengekskresikan sejumlah air yang bersifat obligatorik, bahkan pada seseorang yang dehidrasipun, untuk membersihkan tubuh dari kelebihan zat terlarut yang dikonsumsi atau yang dihasilkan oleh metabolisme. Air juga hilang melalui evaporasi dari paru dan saluran pencernaan serta melalui evaporasi dan keringat dari kulit. Oleh karena itu, selalu ada kecenderungan dehidrasi, dengan akibat peningkatan osmolaritas dan konsentrasi natrium cairan ekstraselular.

Bila konsentrasi natrium hanya meningkat sekitar 2 mEq/L di atas normal, mekanisme rasa haus diaktifkan, yang menimbulkan keinginan untuk minum air. Keadaan ini disebut *ambang rangsang untuk minum*. Jadi, peningkatan osmolaritas plasma yang sedikit saja biasanya diikuti oleh asupan air, yang akan memulihkan osmolaritas dan volume cairan ekstraselular kembali normal. Dengan cara ini, osmolaritas cairan ekstraselular dan konsentrasi natrium diatur dengan tepat.

### Integrasi Respons Osmoreseptor-ADH dan Mekanisme Rasa Haus dalam Pengaturan Osmolaritas Cairan Ekstraselular dan Konsentrasi Natrium

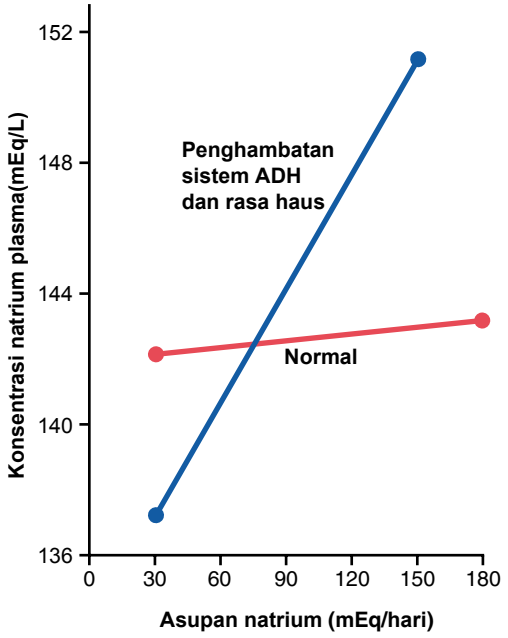
Pada seseorang yang sehat, mekanisme osmoreseptor-ADH dan rasa haus bekerja secara paralel untuk mengatur osmolaritas cairan ekstraselular dan konsentrasi natrium dengan tepat, walaupun rangsangan dehidrasi bersifat konstan. Bahkan dengan perangsangan tambahan, seperti konsumsi garam tinggi, sistem

umpan balik ini mampu mempertahankan osmolaritas plasma agar tetap konstan. Gambar 28-12 menunjukkan peningkatan asupan natrium sampai enam kali normal hanya memberi sedikit pengaruh terhadap konsentrasi natrium plasma selama mekanisme ADH dan rasa haus berfungsi normal.

Bila mekanisme ADH atau mekanisme rasa haus gagal, mekanisme yang lain biasanya masih dapat mengatur osmolaritas ekstrasel dan konsentrasi natrium dengan cukup efektif, selama tersedia asupan cairan yang cukup untuk mengimbangi volume urine obligatorik dan kehilangan air melalui pernapasan, keringat, atau saluran pencernaan. Akan tetapi, bila mekanisme ADH dan rasa haus sekaligus gagal, konsentrasi natrium dan osmolaritas plasma tidak dapat dikontrol dengan baik; jadi, bila asupan natrium meningkat setelah menghambat sistem ADHrasa haus, terjadi perubahan konsentrasi natrium plasma yang relatif besar. Bila mekanisme ADH-rasa haus tidak ada, tidak ada mekanisme umpan balik lain yang mampu mengatur konsentrasi natrium dan osmolaritas plasma secara cukup baik.

## Peran Angiotensin II dan Aldosteron dalam Mengatur Osmolaritas Cairan Ekstraselular dan Konsentrasi Natrium

Seperti yang didiskusikan di Bab 27, angiotensin II dan aldosteron memainkan peran penting dalam mengatur reabsorpsi natrium oleh tubulus ginjal. Bila asupan natrium rendah, peningkatan kadar kedua hormon itu akan merangsang reabsorpsi natrium oleh ginjal, sehingga akan mencegah kehilangan natrium dalam jumlah yang besar, walaupun asupan natrium mungkin menurun sampai 10 persen dari normal. Sebaliknya, dengan asupan natrium yang tinggi, penurunan pembentukan kedua hormon ini memungkinkan ginjal mengekskresikan natrium dalam jumlah besar.

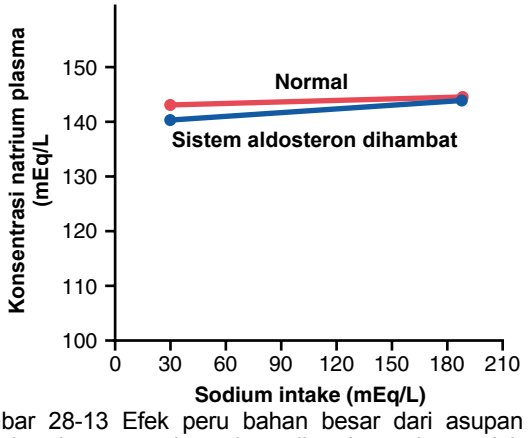



**Gambar 28-12** Efek perubahan besar dari asupan natrium terhadap konsentrasi natrium di cairan ekstraselular anjing pada keadaan normal (*garis hitam*) dan setelah sistem umpan balik ADH dan rasa haus dihambat (*garis abu-abu*). Perhatikan pengaturan konsentrasi natrium cairan ekstrasi lemah tanpa sistem umpan balik ini. (Sumbangan Dr. David B.Young.)

Oleh karena pentingnya angiotensin II dan aldosteron dalam mengatur ekskresi natrium oleh ginjal, seseorang dapat salah menduga bahwa kedua hormon tersebut juga memainkan peran penting dalam mengatur konsentrasi natrium cairan ekstraselular. Walaupun hormon-hormon ini meningkatkan jumlah natrium dalam cairan ekstraselular, hormon-hormon itu juga meningkatkan volume cairan ekstraselular dengan meningkatkan reabsorpsi air bersama dengan natrium. Oleh karena itu, *angiotensin II dan aldoseron mempunyai pengaruh yang kecil terhadap konsentrasi natrium, kecuali dalam kondisi-kondisi ekstrem.*

Ketidakpentingan relatif aldosteron dalam mengatur konsentrasi natrium cairan ekstraselular diperlihatkan melalui percobaan pada Gambar 28-13. Gambar ini menunjukkan pengaruh perubahan asupan natrium lebih dari enam kali lipat pada dua keadaan konsentrasi natrium plasma: (1) pada kondisi normal dan (2) sesudah sistem umpan balik aldosteron dihambat dengan mengangkat kelenjar adrenal, dan binatang tersebut diberi aldosteron pada kecepatan konstan sehingga kadar plasma tidak berubah naik atau turun. Perhatikan bahwa sewaktu asupan natrium mencapai enam kali lipat, konsentrasi plasma hanya berubah sekitar 1 sampai 2 persen pada kedua kasus. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun tanpa sistem umpan balik aldosteron yang fungsional, konsentrasi natrium plasma dapat diatur dengan baik. Jenis percobaan yang sama telah dilakukan setelah menghambat pembentukan angiotensin II, dengan hasil yang sama.

Ada dua alasan utama mengapa perubahan angiotensin II dan aldosteron tidak memberi pengaruh besar terhadap konsentrasi natrium plasma. Pertama, seperti yang didiskusikan sebelumnya, angiotensin II dan aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium dan air oleh tubulus ginjal, yang menghasilkan peningkatan volume cairan ekstraselular dan *jumlah* natrium tetapi sedikit perubahan pada *kadar* natrium. Kedua, selama mekanisme ADH-rasa haus berfungsi, kecenderungan apapun yang meningkatkan konsentrasi natrium plasma akan dikompensasi oleh peningkatan asupan air atau peningkatan sekresi ADH plasma, yang cenderung mengencerkan cairan ekstraselular kembali ke arah normal. Sistem ADH-rasa haus mengalahkan sistem angiotensin II dan aldosteron dalam mengatur konsentrasi natrium pada kondisi normal. Bahkan pada pasien dengan *aldosteronisme* primer, yang memiliki kadar aldosteron sangat tinggi, konsentrasi natrium plasma biasanya hanya meningkat sekitar 3 sampai 5 mEq/L di atas normal.




Gambar 28-13 Efek peru bahan besar dari asupan natrium terhadap konsentrasi natrium di cairan ekstraselular anjing pada keadaan normal (*garis hitam*) dan setelah sistem umpan balik aldosteron dihambat (*garis abu-abu*). Perhatikan konsentrasi natrium dipertahankan relatif konstan pada kisaran asupan natrium yang lebar, dengan atau tanpa sistem umpan balik aldosteron. (Seizin Dr. David B. Young.)

Dalam kondisi ekstrem, yang disebabkan oleh hilangnya sekresi aldosteron secara menyeluruh akibat adrenalektomi atau pada pasien dengan penyakit Addison (gangguan sekresi aldosteron yang berat atau tidak ada aldosteron sama sekali), terdapat kehilangan natrium yang sangat hebat oleh ginjal, yang dapat menimbulkan penurunan konsentrasi natrium plasma. Salah satu alasannya adalah kehilangan natrium yang banyak, pada akhirnya akan menyebabkan penurunan volume dan penurunan tekanan darah yang hebat, yang dapat mengaktifkan mekanisme rasa haus melalui refleks kardiovaskular. Hal ini menimbulkan pengenceran konsentrasi natrium plasma lebih lanjut, walaupun peningkatan asupan air membantu memperkecil penurunan volume cairan tubuh dalam kondisi tersebut.

Jadi, terdapat keadaan-keadaan ekstrem yang mungkin menyebabkan perubahan konsentrasi natrium plasma secara bermakna, bahkan dengan mekanisme ADH-rasa haus yang fungsional. Walaupun demikian, mekanisme ADH-rasa haus merupakan sistem umpan balik yang terbaik di tubuh untuk mengatur osmolaritas cairan ekstraselular dan konsentrasi natrium.

## Mekanisme Keinginan Akan Garam untuk Mengatur Konsentrasi dan Volume Natrium Cairan Ekstraselular

Pemeliharaan volume cairan ekstraselular dan konsentrasi natrium yang normal membutuhkan suatu keseimbangan antara ekskresi natrium dan asupan natrium. Dalam kehidupan modern sekarang ini, asupan natrium hampir selalu lebih besar daripada kebutuhan untuk homeostasis. Memang, asupan natrium rata-rata untuk setiap orang dalam budaya industrialisasi yang memakan makanan yang telah diproses berkisar antara 100 dan 200 mEq/ hari, padahal manusia dapat bertahan dan berfungsi normal pada 10 sampai 20 mEq/hari. Jadi, kebanyakan orang makan natrium jauh lebih banyak daripada yang dibutuhkan untuk homeostasis tubuh, dan ada bukti bahwa kebiasaan asupan natrium kita yang tinggi dapat ikut berperan terhadap timbulnya kelainan-kelainan kardiovaskular, seperti hipertensi.

Keinginan akan garam adalah sebagian akibat kenyataan bahwa binatang dan manusia menyukai garam dan memakannya tanpa memperhatikan apakah binatang atau manusia tersebut mengalami defisiensi garam. Selain itu, terdapat komponen pengatur keinginan akan garam yang menimbulkan dorongan perilaku untuk memperoleh garam bila terdapat defisiensi natrium dalam tubuh. Keadaan ini terutama penting pada herbivora, yang secara alami mengonsumsi sedikit natrium, tetapi keinginan terhadap garam mungkin juga penting pada manusia yang mengalami defisiensi natrium yang ekstrem, seperti yang terjadi pada penyakit Addison. Pada penyakit tersebut terjadi pada penyakit Addison. Pada penyakit tersebut, terdapat defisiensi sekresi aldosteron, yang menyebabkan kehilangan natrium yang banyak dalam urine dan menimbulkan penurunan volume cairan ekstraselular dan penurunan konsentrasi natrium; kedua perubahan ini membangkitkan keinginan akan garam.

*Pada umumnya, rangsang utama yang meningkatkan keinginan akan garam adalah yang berkaitan dengan kekurangan natrium dan penurunan volume darah atau tekanan darah, yang berkaitan dengan insufisiensi sirkulasi.*

Mekanisme persarafan untuk keinginan akan garam dapat disamakan dengan mekanisme rasa haus. Beberapa pusat persarafan yang sama di daerah AV3V otak mungkin terlibat, karena lesi-lesi pada daerah ini sering kali memengaruhi keinginan akan garam dan rasa haus dalam saat yang bersamaan di binatang. Refleks-refleks sirkulasi yang dibangkitkan oleh tekanan darah rendah atau penurunan volume darah juga memengaruhi rasa haus dan keinginan akan garam pada waktu yang bersamaan.

## Daftar Pustaka


Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.

Bourque CW: Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation, *Nat Rev Neurosci* 9:519–531, 2008.

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, et al: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.

Dwyer TM, Schmidt-Nielsen B: The renal pelvis: machinery that concentrates urine in the papilla, *News Physiol Sci* 18:1, 2003.

Fenton RA, Knepper MA: Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium, *Physiol Rev* 87:1083, 2007.

Finley JJ 4th, Konstam MA, Udelson JE: Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia, *Circulation* 118:410, 2008.

Geerling JC, Loewy AD: Central regulation of sodium appetite, *Exp Physiol* 93:177, 2008.

Kozono D, Yasui M, King LS, et al: Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine, *J Clin Invest* 109:1395, 2002.

Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:213, 2008.

McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake, *News Physiol Sci* 19:1, 2004.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.

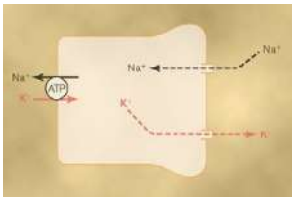
Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus, *Ann Intern Med* 144:186, 2006.

Schrier RW: Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration, *J Am Soc Nephrol* 17:1820, 2006.

Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, et al: Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release, *Kidney Int* 73:811, 2008.

# Pengaturan Ginjal terhadap Kalium, Kalsium, Fosfat, dan Magnesium; Integrasi Mekanisme Ginjal untuk Pengaturan Volume Darah dan Volume Cairan Ekstaselular






## Pengaturan Konsentrasi Kalium Cairan Ekstrasel dan Ekskresi Kalium

Konsentrasi kalium cairan ekstraselular normal diatur dengan tepat kira-kira 4,2 mEq/L, jarang sekali naik atau turun lebih dari ± 0,3 mEq/L. Pengaturan yang tepat ini perlu karena banyak fungsi sel yang sangat sensitif terhadap perubahan konsentrasi kalium cairan ekstraselular. Sebagai contoh, peningkatan konsentrasi kalium plasma hanya sebesar 3 hingga 4 mEq/L dapat menyebabkan aritmia jantung, dan konsentrasi yang lebih tinggi lagi dapat menimbulkan henti jantung atau fibrilasi jantung.

Kesulitan khusus dalam mengatur konsentrasi kalium ekstraselular karena lebih dari 98 persen kalium tubuh total terkandung di dalam sel dan hanya 2 persen dalam cairan ekstraselular (Gambar 29-1). Untuk orang dewasa dengan berat 70 kilogram yang memiliki sekitar 28 L cairan intraselular (40 persen dari berat badan) dan 14 L cairan ekstraselular (20 persen dari berat badan), sekitar 3.920 mEq kalium terdapat di dalam sel dan hanya sekitar 59 mEq di cairan ekstraselular. Juga, kalium yang terkandung dalam satu kali makan sering kali sebanyak 50 mEq dan asupan harian biasanya berkisar antara 50 dan 200 mEq/ hari; oleh karena itu, kegagalan untuk membuang dengan cepat cairan ekstraselular yang mengandung kalium yang dimakan dapat menyebabkan hiperkalemia (peningkatan konsentrasi kalium plasma) yang membahayakan jiwa. Demikian juga, kehilangan sedikit kalium dari cairan ekstraselular dapat menyebabkan *hipokalemia* (konsentrasi kalium plasma yang rendah) yang berat bila tidak ada respons kompensasi yang cepat dan tepat.

Pemeliharaan imbangan antara asupan dan keluaran kalium terutama bergantung pada ekskresi ginjal karena jumlah yang diekskresikan dalam feses hanya sekitar 5-10 persen dari asupan kalium. Oleh karena itu, pengaturan imbangan kalium yang normal membutuhkan penyesuaian ginjal terhadap ekskresi kaliumnya dengan cepat dan tepat sebagai jawaban atas variasi asupan yang besar, seperti juga yang terjadi pada kebanyakan elektrolit lain.

Pengaturan distribusi kalium antara kompartemen ekstrasel dan intrasel juga berperan penting dalam homeostasis kalium. Oleh karena lebih dari 98 persen kalium tubuh total terdapat dalam sel, sel-sel tersebut dapat menjadi tempat penampungan kelebihan kalium cairan ekstraselular selama hiperkalemia atau menjadi sumber kalium pada hipokalemia. Oleh karena itu, redistribusi kalium antara kompartemen cairan ekstraselular dan intraselular merupakan garis pertahanan pertama terhadap perubahan konsentrasi kalium dalam cairan ekstraselular.

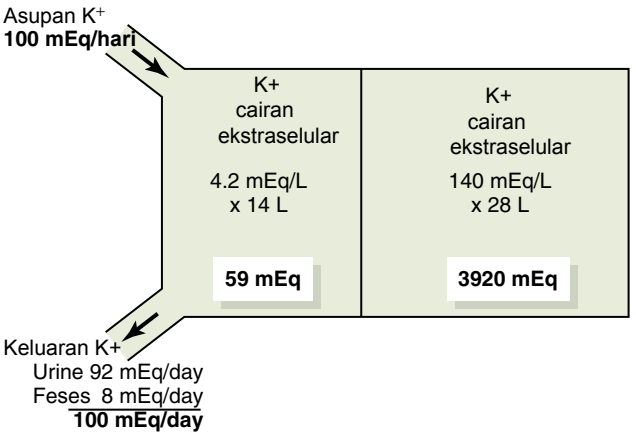
### Pengaturan Distribusi Kalium Internal

Sesudah makan makanan biasa, konsentrasi kalium cairan ekstraselular akan meningkat mencapai kadar yang membahayakan bila kalium yang dimakan tidak dipindahkan secara cepat ke dalam sel. Sebagai contoh, absorpsi 40 mEq kalium (jumlah yang terkandung di dalam makanan yang banyak mengandung sayuran dan buah-buahan) ke dalam cairan ekstraselular yang bervolume 14 liter akan meningkatkan konsentrasi kalium plasma menjadi sekitar 2,9 mEq/L. Untungnya, sebagian besar kalium yang makan akan cepat berpindah ke dalam sel sampai ginjal dapat membuang kelebihan kalium tersebut. Tabel 29-1 merangkum beberapa faktor yang dapat memengaruhi distribusi kalium antara kompartemen cairan ekstraselular dan intraselular.

**Insulin Merangsang Ambilan Kalium ke dalam Sel**. Insulin merupakan faktor penting untuk meningkatkan ambian kali-um sel setelah makan. Pada orang dengan defisiensi insulin aki-bat diabetes melitus, peningkatan konsentrasi kalium plasma sesudah makan lebih besar daripada orang normal. Namun, penyuntikan insulin dapat membantu mengoreksi hiperkalemia.

**Aldosteron Meningkatkan Ambilan Kalium ke dalam Sel.** Peningkatan asupan kalium juga merangsang sekresi aldosteron, yang meningkatkan ambilan kalium ke dalam sel. Sekresi aldosteron yang berlebihan (sindrom Conn) hampir selalu terkait dengan hipokalemia, yang sebagian berhubungan dengan perpindahan kalium ekstrasel ke dalam sel. Sebaliknya, pasien yang produksi aldosteronnya berkurang (penyakit Addison) sering kali mengalami hiperkalemia yang secara klinis berarti akibat akumulasi kalium di ruang ekstrasel dan juga retensi kalium oleh ginjal.

**Rangsangan β-Adrenergik Meningkatkan Ambilan Kalium Sel.** Peningkatan sekresi katekolamin, khususnya epinefrin-




**Gambar 29-1** Asupan kalium normal, distribusi kalium dalam cairan tubuh, dan keluaran kalium dari tubuh.

**Tabel 29-1** Faktor-Faktor yang Dapat Mengubah Distribusi Kalium Antara Caftan Intraselular dan Ekstraselular

| Faktor yang Memindahkan $K^+$ ke Dalam Sel (Menurunkan $[K^+]$ Ekstraselular) | Faktor yang Memindahkan $K^+$ ke Dalam Sel (Menurunkan $[K^+]$ Ekstraselular) |
|---|---|
| • Insulin | • Defisiensi insulin (diabetes melitus |
| • Aldosteron | • Defisiensi Aldosteron (penyakit Addison) |
| • Perangsangan $\beta$ −adrenergik | • Penyakit $\beta$ -adrenergik |
| • Alkalosis | • Asidosis |
| | • Lisis sel |
| | • Kerja berat |
| | • Kenaikan osmolaritas cairan ekstraselular |

dapat menyebabkan perpindahan kalium dari cairan ekstraselular ke intrasel, terutama oleh aktivasi reseptor β2-adrenergik. Pengobatan hipertensi menggunakan penghambat reseptor β-adrenergik, seperti propranolol, menyebabkan kalium keluar dari sel dan menimbulkan kecenderungan terjadinya hiperkalemia.

### Gangguan Asam-Basa Dapat Menyebabkan Perubahan Distribusi Kalium.

Asidosis metabolik meningkatkan konsentrasi kalium ekstrasel, sebagian dengan menyebabkan kehilangan kalium dari sel, sedangkan alkalosis metabolik menurunkan konsentrasi kalium cairan ekstraselular. Walaupun mekanisme yang bertanggung jawab atas pengaruh konsentrasi ion hidrogen pada distribusi internal kalium tidak sepenuhnya dipahami, salah satu efek peningkatan konsentrasi ion hidrogen adalah penuruan aktivitas pompa natriumkalium adenosin trifosfatase (ATPase). Hal ini kemudian menurunkan ambilan kalium sel dan meningkatkan konsentrasi kalium ekstrasel.

**Lisis Sel Menyebabkan Peningkatan Konsentrasi Kalium Ekstrasel.** Apabila sel rusak, sebagian besar kalium yang berada dalam sel, dilepaskan ke kompartemen ekstrasel. Hal ini dapat menyebabkan hiperkalemia-yang berarti bila ada sebagian besar jaringan rusak, seperti yang terjadi pada trauma otot berat atau pada lisis sel darah merah.

**Olahraga Berat Dapat Menyebabkan Hiperkalemia dengan Melepaskan Kalium dari Otot Rangka.** Selama olahraga yang lama, kalium dilepaskan dari otot rangka ke cairan ekstraselular. Biasanya terjadi hiperkalemia ringan, namun dapat menjadi berarti secara klinis setelah melakukan kerja berat khususnya pada pasien yang diobati dengan penghambat β-adrenergik atau pada orang yang mengalami defisiensi insulin. Hiperkalemia sesudah olahraga dapat cukup berat untuk menyebabkan aritmia jantung dan kematian yang mendadak (*sudden death*), meskipun jarang sekali terjadi.

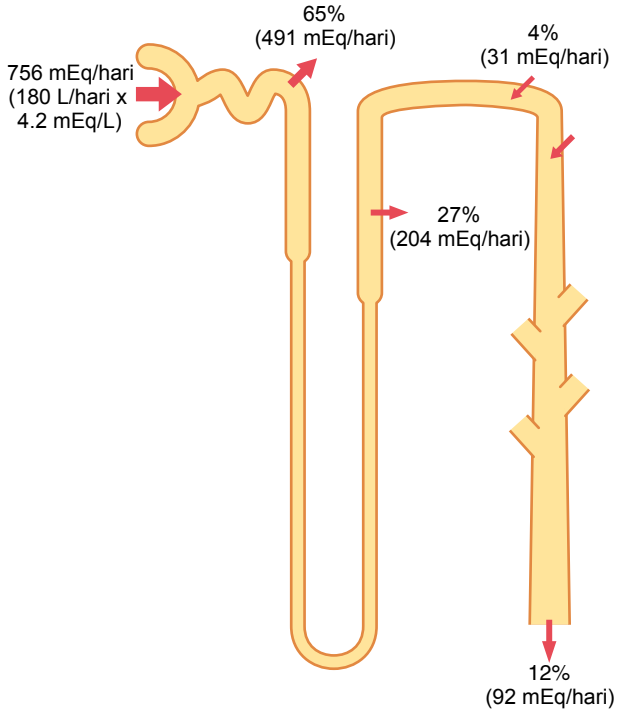
**Peningkatan Osmolaritas Cairan Ekstraselular Menyebabkan Redistribusi Kalium dari Sel ke Cairan** Peningkatan osmolaritas cairan ekstraselular menyebabkan aliran osmosis air keluar dari sel. Dehidrasi sel meningkatkan konsentrasi kalium intrasel, dengan demikian meningkatkan difusi kalium keluar dari sel dan meningkatkan konsentrasi kalium ekstrasel. Penurunan osmolaritas cairan ekstraselular mempunyai efek yang berlawanan.

## Intisari Ekskresi Kalium Ginjal

Ekskresi kalium ginjal ditentukan oleh jumlah ketiga proses berikut: (1) laju filtrasi kalium (LFG dikalikan konsentrasi kalium plasma), (2) laju reabsorpsi kalium oleh tubulus, dan (3) laju sekresi kalium oleh tubulus. Laju filtrasi kalium normal oleh kapiler glomerulus adalah sekitar 756 mEq/hari (LFG; 180 L/hari dikalikan kalium plasma; 4,2 mEq/L); laju filtrasi ini biasanya relatif konstan pada orang sehat karena mekanisme autoregulasi untuk LFG yang sudah dibahas sebelumnya dan ketepatan pengaturan konsentrasi kalium plasma. Namun, penurunan LFG yang hebat pada penyakit ginjal tertentu dapat menyebabkan akumulasi kalium yang berbahaya dan terjadinya hiperkalemia.

Gambar 29-2 adalah ringkasan perlakuan kalium oleh tubulus dalam keadaan normal. Sekitar 65 persen dari kalium yang difiltrasi akan direabsorbsi di tubulus proksimal. Sekitar 25 sampai 30 persen sisanya direabsorbsi di ansa Henle, terutama pada segmen tebal pars asendens tempat kalium mengalami kotranspor aktif dengan natrium dan klorida. Baik di tubulus proksimal dan ansa Henle, fraksi beban kalium yang difiltrasi, akan direabsorbsi dalam jumlah relatif konstan. Perubahan reabsorpsi kalium pada segmen-segmen ini dapat memengaruhi ekskresi kalium, tetapi sebagian besar variasi ekskresi kalium dari hari ke hari tidak disebabkan oleh perubahan reabsorpsi di tubulus proksimal atau ansa Henle.

**Sebagian Besar Variasi Harian Ekskresi Kalium Terutama Disebabkan oleh Perubahan Sekresi Kalium di Tubulus Distal dan Koligens.** Tempat yang paling penting untuk pengaturan ekskresi kalium adalah sel-sel prinsipalis di tubulus distal bagian akhir dan tubulus koligens kortikalis. Pada segmen-segmen tubulus ini, kalium dapat direabsorbsi atau disekresi, bergantung pada kebutuhan tubuh. Dengan asupan kalium yang normal sebesar 100 mEq/hari, ginjal harus mengelu-




**Gambar 29-2** Tempat-tempat reabsorpsi dan sekresi kalium di tubulus ginjal. Kalium direabsorbsi di tubulus proksimal dan di pars asendens ansa Henle, sehingga hanya sekitar 8 persen dari beban filtrasi sampai di tubulus distal. Sekresi kalium ke dalam tubulus distal bagian akhir dan duktus koligens menambah jumlah kalium yang sampai, jadi ekskresi sehari sekitar 12 persen dari kalium yang difiltrasi di kapiler glomerulus. Persentase yang tertera menunjukkan banyaknya beban terfiltrasi yang direabsorpsi atau disekresi ke berbagai segmen tubulus.

-arkan sekitar 92 mEq/ hari (8 mEq sisanya diekskresikan dalam feses). Sekitar 31 mEq/hari kalium ini disekresikan ke dalam tubulus distal dan tubulus koligens yang merupakan sepertiga kalium yang diekskresi.

Dengan asupan kalium yang tinggi, ekskresi kalium tambahan sebagian besar dicapai dengan meningkatkan sekresi kalium ke dalam tubulus distal dan tubulus koligens. Bahkan, dengan diet kalium yang sangat tinggi, laju ekskresi kalium dapat melebihi jumlah kalium yang difiltrasi glomerulus, yang menunjukkan mekanisme sekresi kalium yang kuat.

Bila asupan kalium rendah, laju sekresi kalium di tubulus distal dan tubulus koligens menurun, sehingga menyebabkan pengurangan sekresi kalium pada urine. Dengan pengurangan asupan kalium yang sangat besar, terjadi reabsorpsi akhir kalium di segmen distal nefron dan ekskresi kalium dapat turun sampai 1 persen dari kalium filtrat glomerulus (< 10 mEq/hari). Dengan asupan kalium di bawah batas ini, dapat timbul hipokalemia berat.

Jadi, sebagian besar pengaturan ekskresi kalium hari per hari terjadi di tubulus distal bagian akhir dan tubulus koligens kortikalis, di mana kalium dapat direabsorbsi atau disekresi, bergantung pada kebutuhan tubuh. Pada bagian berikutnya, kita akan membahas mekanisme dasar sekresi kalium dan faktor-faktor yang mengatur proses ini.

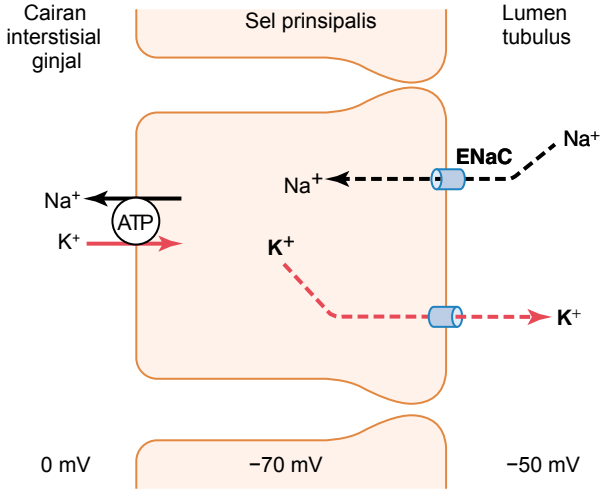
## Sekresi Kalium oleh Sel Prinsipalis di Tubulus Distal Bagian Akhir dan Tubulus Koligens Kortikalis

Sel-sel di tubulus distal bagian akhir dan tubulus koligens kortikalis yang menyekresi kalium disebut sel prinsipalis dan membentuk sekitar 90 persen sel epitel di daerah ini. Gambar 29-3 menunjukkan mekanisme sel dasar dari sekresi kalium oleh sel-sel prinsipalis.

Sekresi kalium dari darah ke lumen tubulus adalah proses dua langkah, dimulai dengan ambilan dari interstisium ke sel oleh pompa natrium-kalium ATPase di membran basolateral sel; pompa ini memindahkan natrium keluar dari sel dan masuk ke interstisium dan pada waktu yang bersamaan, memindahkan kalium ke dalam sel.

Langkah kedua dari proses ini adalah difusi pasif kalium dari dalam sel ke cairan tubulus. Pompa natrium-kalium ATPase membentuk konsentrasi kalium intrasel yang tinggi, yang menyediakan tenaga pendorong untuk difusi pasif kalium dari sel ke dalam lumen tubulus. Membran luminal sel prinsipalis sangat permeabel terhadap kalium. Salah satu penyebab permeabilitas yang tinggi ini adalah kanal-kanal khusus bersifat permeabel terhadap ion-ion kalium, sehingga memungkinkan ion-ion ini berdifusi secara cepat melewati membran.

**Pengaturan Sekresi Kalium oleh Sel Prinsipalis.** Faktor-faktor utama yang mengatur sekresi kalium oleh sel prinsipalis tubulus distal bagian akhir dan tubulus koligens kortikalis adalah (1) aktivitas pompa natrium-kalium ATPase, (2) gradien elektrokimia untuk sekresi kali-um dari darah ke lumen tubulus, dan (3) permeabilitas membran luminal terhadap kalium. Ketiga faktor penentu sekresi kalium ini diatur oleh faktor-faktor yang akan dibahas kemudian.




**Gambar 29-3** Mekanisme sekresi kalium dan reabsorpsi natrium oleh sel prinsipalis di tubulus distal bagian akhir dan tubulus koligens.

**Sel interkalatus Dapat Mereabsorbsi Kalium Selama Kekurangan Kalium.** Pada keadaan yang terkait dengan kehilangan kalium yang berat, terdapat penghentian sekresi kalium dan reabsorpsi akhir kalium yang sebenarnya pada tubulus distal bagian akhir dan tubulus koligens. Reabsorpsi ini terjadi melalui sel interkalatus; walaupun proses reabsorpsi ini tidak sepenuhnya dipahami, satu mekanisme yang dipercaya turut berperan adalah mekanisme transpor *hidrogen-kalium ATPase* yang terletak di membran luminal. Transporter ini mereabsorbsi kalium melalui pertukaran dengan ion hidrogen yang disekresi ke dalam lumen tubulus, dan kemudian kalium berdifusi melewati membran basolateral dari sel ke dalam darah. Transporter ini diperlukan untuk memungkinkan reabsorpsi kalium selama terjadi kekurangan kalium cairan ekstraselular, tetapi dalam kondisi normal, transporter ini hanya sedikit berperan dalam mengatur ekskresi kalium.

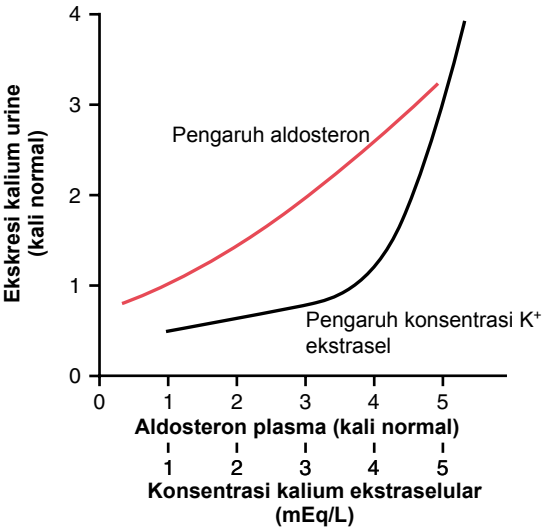
## Ringkasan Faktor-Faktor yang Mengatur Sekresi Kalium: Konsentrasi Kalium Plasma, Aldosteron, Laju Aliran Tubulus, dan Konsentrasi Ion Hidrogen

Oleh karena pengaturan ekskresi kalium yang normal terjadi terutama sebagai akibat perubahan dalam sekresi kalium oleh sel prinsipalis di tubulus distal bagian akhir dan tubulus koligens, pada bab ini kita membahas faktor-faktor utama yang memengaruhi sekresi oleh sel ini. Faktor-faktor paling penting yang merangsang sekresi kalium oleh sel prinsipalis meliputi (1) peningkatan konsentrasi kalium cairan ekstraselular, (2) peningkatan aldosteron, dan (3) peningkatan laju aliran tubulus.

Satu faktor yang *menurunkan* sekresi kalium adalah peningkatan konsentrasi ion hidrogen (asidosis).

**Peningkatan Konsentrasi Kalium Cairan Ekstraselular Merangsang Sekresi Kalium.** Laju sekresi kalium dalam tubulus distal bagian akhir dan tubulus koligens kortikalis dirangsang langsung oleh peningkatan konsentrasi kalium cairan ekstraselular, yang menimbulkan peningkatan ekskresi kalium, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 29-4. Efek ini terutama jelas ketika konsentrasi kalium cairan ekstraselular meningkat di atas 4,1 mEq/L, sedikit di bawah konsentrasi normal. Oleh karena itu, peningkatan konsentrasi kalium plasma berperan sebagai salah satu mekanisme yang paling penting untuk meningkatkan sekresi kalium dan mengatur konsentrasi ion kalium cairan ekstraselular.

Peningkatan konsentrasi kalium cairan ekstraselular meningkatkan sekresi kalium melalui tiga mekanisme: (1) Peningkatan konsentrasi kalium cairan ekstraselular merangsang pompa natrium-kalium ATPase, sehingga peningkatan ambilan kalium melewati membran basotateral. Hal ini kemudian meningkatkan konsentrasi ion kalium intrasel, yang menyebabkan kalium berdifusi melewati membran luminal masuk ke dalam tubulus. (2) Peningkatan konsentrasi kalium ekstrasel meningkatkan gradien kalium dari cairan interstisial ginjal ke dalam sel epitel; hal ini mengurangi kebocoran ion kalium dari dalam sel melalui membran basolateral(3) Peningkatan konsentrasi kalium me-



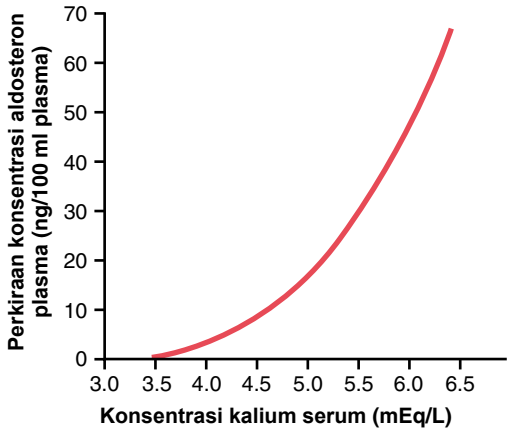

**Gambar 29-4** Efek konsentrasi aldosteron plasma (garis abu-abu) dan konsentrasi ion kalium ekstrasel (garis hitam) pada kecepatan ekskresi kalium urine. Faktor-faktor ini merangsang sekresi kalium oleh set prinsipalis di tubulus koligens kortikalis (Digambar dari data dalam Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am J Physiol 244:F28, 1983.)

-rangsang sekresi aldosteron oleh korteks adrenal, yang kemudian lebih merangsang sekresi kalium, seperti yang akan dibahas kemudian.

**Aldosteron Merangsang Sekresi Kalium.** Aldosteron merangsang reabsorpsi aktifion natrium oleh sel prinsipalis pada tubulus distal bagian akhir dan tubulus koligens (lihat Bab 27). Pengaruh ini diperantarai melalui pompa natrium-kalium ATPase yang mentranspor natrium keluar melalui membran basolateral sel dan masuk ke dalam darah pada saat yang bersamaan memompa kalium ke dalam sel. Jadi, aldosteron juga mempunyai efek yang kuat untuk mengontrol laju sel prinsipalis menyekresi kalium.

Pengaruh kedua aldosteron adalah meningkatkan permeabilitas membran luminal untuk kalium, yang lebih menambah efektivitas aldosteron dalam merangsang sekresi kalium. Oleh karena itu, aldosteron memiliki pengaruh yang kuat untuk meningkatkan ekskresi kalium, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 29-4.

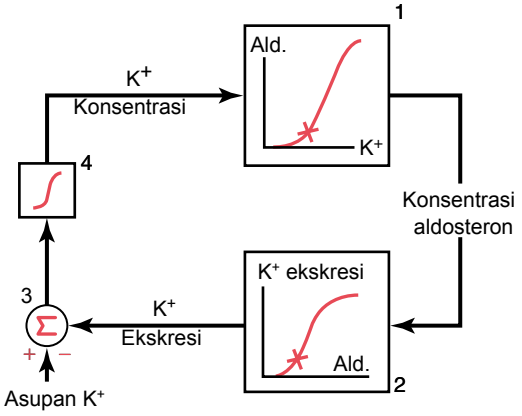
**Peningkatan Konsentrasi Ion Kalium Ekstrasel Merangsang Sekresi Aldosteron.** Dalam sistem kontrol umpan balik negatif, faktor yang dikontrol biasanya memiliki pengaruh umpan balik terhadap pengontrol. Pada sistem kontrol aldosteron-kalium, laju sekresi aldosteron oleh kelenjar adrenal diatur secara kuat oleh konsentrasi ion kalium cairan ekstraselular. Gambar 29-5 memperlihatkan peningkatan konsentrasi-



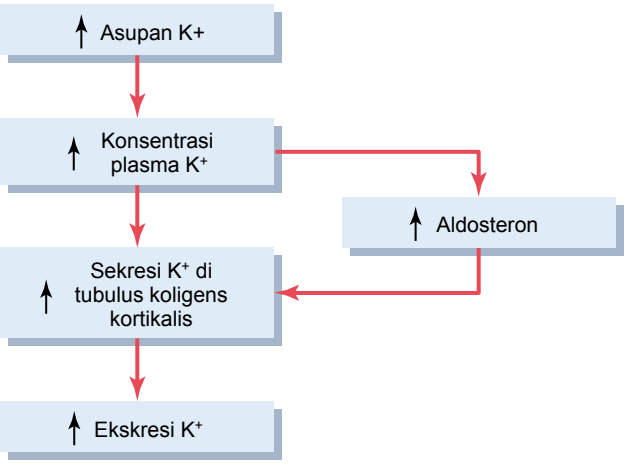

**Gambar 29-5** Pengaruh konsentrasi ion kalium cairan ekstraselular pada konsentrasi aldosteron plasma. Perhatikan perubahan kecil pada konsentrasi kalium menyebabkan perubahan besar pada konsentrasi aldosteron.

kalium plasma sekitar 3 mEq/L dapat meningkatkan konsentrasi konsentrasi aldosteron plasma. aldosteron plasma dari hampir 0 sampai 60 ng/100 ml, suatu konsentrasi hampir 10 kali normal.

Efek konsentrasi ion kalium yang merangsang sekresi aldosteron adalah bagian dari sistem umpan balik yang kuat untuk mengatur ekskresi kalium, seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 29-6. Dalam sistem umpan balik ini, peningkatan konsentrasi kalium plasma merangsang sekresi aldosteron, sehingga meningkatkan kadar aldosteron dalam darah (Kotak 1). Peningkatan aldosteron darah kemudian menyebabkan peningkatan yang nyata pada ekskresi kalium oleh ginjal (Kotak 2). Peningkatan ekskresi kalium kemudian menurunkan konsentrasi kalium cairan ekstraselular kembali ke normal (Kotak 3 dan 4). Jadi, mekanisme umpan balik ini bekerja secara sinergis dengan efek langsung peningkatan konsentrasi kalium ekstrasel untuk meningkatkan ekskresi kalium saat asupan kalium meningkat (Gambar 29-7).




**Gambar 29-6** Mekanisme umpan batik dasar untuk mengatur konsentrasi kalium cairan ekstrasel oleh aldosteron (Aid).




**Gambar 29-7** Mekanisme utama peningkatan ekskresi kalium akibat asupan kalium yang tinggi. Perhatikan peningkatan konsentrasi kalium plasma secara langsung meningkatkan sekresi kalium oleh tubulus koligens kortikalis dan secara tidak langsung meningkatkan sekresi kalium dengan meningkatkan

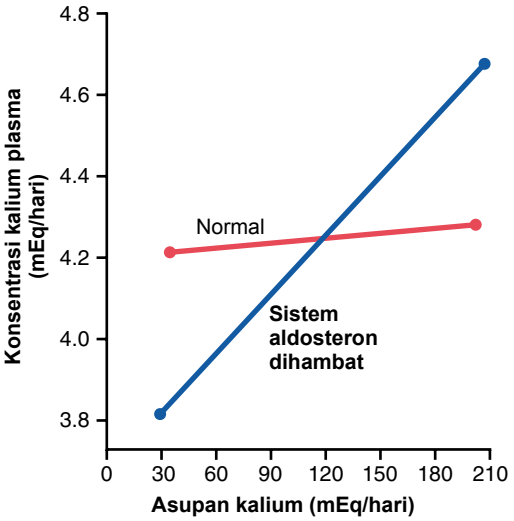
**Penghambatan Sistem Umpan Batik Aldosteron Sangat Mengganggu Kontrol Konsentrasi Kalium.** Bila tidak ada sekresi aldosteron, seperti yang terjadi pada orang dengan penyakit Addison, sekresi kalium ginjal terganggu, sehingga menyebabkan konsentrasi kalium cairan ekstraselular meningkat sampai kadar tinggi yang membahayakan. Sebaliknya, dengan sekresi aldosteron yang berlebihan (aldosteronisme primer), sekresi kalium menjadi sangat meningkat, menyebabkan hilangnya kalium oleh ginjal dan menimbulkan hipokalemia.

Selain efek stimulasi pada sekresi kalium ginjal, aldosteron juga meningkatkan ambilan kalium oleh sel, dan menambah pengaruh pada sistem umpan balik aldosteron-kalium yang kuat itu, seperti yang telah dibahas sebelumnya.

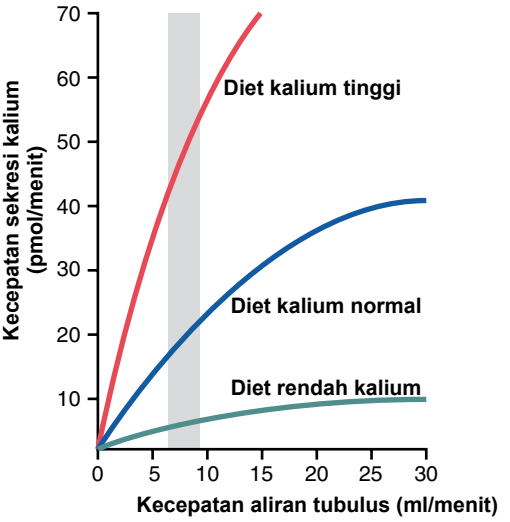
Kepentingan kualitatif khusus sistem umpan balik aldosteron dalam mengatur konsentrasi kalium ditunjukkan dalam Gambar 29-8. Pada percobaan ini, asupan kalium ditingkatkan hampir tujuh kali lipat pada anjing dalam dua kondisi: (1) dalam kondisi normal dan (2) setelah sistem umpan balik aldosteron dihambat dengan mengangkat kelenjar adrenalnya dan memberi hewan-hewan tersebut infus aldosteron dengan kecepatan yang tetap sehingga konsentrasi aldosteron plasma tidak dapat meningkat maupun menurun.

Perhatikan pada hewan yang normal, peningkatan asupan kalium sebanyak tujuh kali lipat hanya menyebabkan sedikit peningkatan konsentrasi kalium, dan 4,2 menjadi 4,3 mEq/L. Jadi, bila sistem umpan balik aldosteron berfungsi normal, konsentrasi kalium dikontrol dengan tepat, walaupun terdapat perubahan besar pada asupan kalium.

Bila sistem umpan balik aldosteron dihambat, peningkatan asupan kalium yang sama akan meningkatkan konsentrasi kalium yang lebih besar, dari 3,8 menjadi hampir 4,7 mEq/L. Jadi, pengaturan konsentrasi kalium menjadi sangat terganggu bila sistem umpan balik aldosteron dihambat. Gangguan pengaturan kalium yang serupa ada pada manusia dengan sistem umpan balik aldosteron yang kurang berfungsi, seperti yang terjadi pada pasien aldosteronisme primer (terlalu banyak aldosteron) atau penyakit Addison (terlalu sedikit aldosteron).




**Gambar 29-8** EPengaruh perubahan besar asupan kalium pada konsentrasi kalium cairan ekstrasel datam kondisi normal (garis abu-abu) dan setelah umpan batik aldosteron dihambat (garis hitam). Perhatikan bahwa setelah penghambatan sistem atdosteron, pengaturan konsentrasi kalium menjadi sangat terganggu. (Sumbangan Dr. David B. Young.)



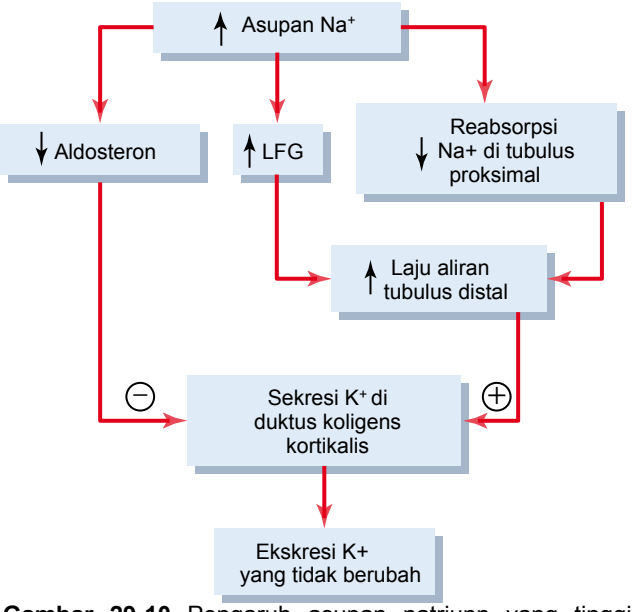

**Gambar 29-9** Hubungan antara laju aliran di tubulus kotigens kortikal dan sekresi kalium dan pengaruh perubahan asupan katium. Perhatikan bahwa asupan makanan tinggi kalium sangat membantu pengaruh laju aliran tubulus yang meningkat untuk meningkatkan sekresi kalium. Kotak yang diarsir menunjukkan perkiraan laju aliran tubulus normal pada sebagian besar kondisi fisiologis. (Data dari Malnic G, Berliner RW, Giebisch G. Am I Physiol 256:F932, 1989.)

**Peningkatan Laju Aliran Tubulus Distal Merangsang Sekresi Kalium.** Peningkatan laju aliran tubulus distal, seperti yang terjadi pada peningkatan volume, asupan natrium yang tinggi, atau pengobatan dengan beberapa diuretik, akan merangsang sekresi kalium (Gambar 29-9). Sebaliknya, penurunan laju aliran tubulus distal, seperti yang ditimbulkan oleh kehilangan natrium, akan mengurangi sekresi kalium.

Efek laju aliran tubulus pada sekresi kalium di tubulus distal dan koligens sangat dipengaruhi oleh asupan kalium. Bila asupan kalium tinggi, peningkatan laju aliran tubulus memberi pengaruh yang lebih besar untuk merangsang sekresi kalium daripada bila asupan kalium rendah (Iihat Gambar 29-9).

Mekanisme untuk pengaruh laju aliran volume yang tinggi adalah sebagai berikut: Bila kalium disekresikan ke dalam cairan tubulus, konsentrasi kalium luminal meningkat, sehingga mengurangi tenaga pendorong untuk difusi kalium melewati membran luminal. meningkatnya laju aliran tubulus, kalium yang disekresikan ke dalam tubulus langsung terbilas, sehingga peningkatan konsentrasi kalium tubulus menjadi minimal. Oleh karena itu, sekresi kalium akhir dirangsang oleh peningkatan laju aliran tubulus.

Pengaruh peningkatan laju aliran tubulus terutama penting dalam membantu mempertahankan ekskresi kalium normal selama terjadi perubahan asupan natrium. Sebagai contoh, pada asupan natrium yang tinggi, terjadi penurunan sekresi aldosteron, yang tentunya akan cenderung menurunkan laju sekresi kalium, sehingga mengurangi ekskresi kalium dalam urine. Walaupun demikian, laju aliran tubulus distal yang tinggi yang terjadi pada asupan natrium tinggi cenderung meningkatkan sekresi kalium (Gambar 29-10), seperti yang dibahas pada paragraf sebelumnya. Oleh karena itu, dua efek asupan natriumyang tinggi, penurunan sekresi aldosteron dan




**Gambar 29-10** Pengaruh asupan natriunn yang tinggi pada ekskresi kalium oleh ginjal. Perhatikan makanan tinggi natrium menurun-kan aldosteron plasma,yang cenderung menurunkan sekresi katium oleh tubulus koligens kortikalis. Akan tetapi, makanan tinggi-natrium secara simultan akan meningkatkan pengiriman cairan ke duktus koligens kortikalis, yang cenderung meningkatkan sekresi katium. Efek bertawanan dari makanan tinggi-natrium sating meniadakan, sehingga hanya terjadi perubahan kecil ekskresi kalium.

laju alirantubulus yang tinggi, saling mengimbangi, sehingga hanya terjadi perubahan kecil ekskresi kalium. Demikian juga, dengan asupan natrium yang rendah, terjadi sedikit perubahan ekskresi kalium karena pengaruh imbangan dari peningkatan sekresi aldosteron dan penurunan laju aliran tubulus pada sekresi kalium.

Asidosis Akut Menurunkan Sekresi Kalium.

Peningkatan akut konsentrasi ion hidrogen cairan ekstraselular (asidosis) mengurangi sekresi kalium, sedangkan penurunan konsentrasi ion hidrogen (alkalosis) meningkatkan sekresi kalium. Mekanisme utama peningkatan konsentrasi ion hidrogen menghambat sekresi kalium adalah dengan mengurangi aktivitas pompa natrium-kalium ATPase. Hal ini kemudian menurunkan konsentrasi kalium intrasel dan selanjutnya diikuti oleh difusi pasif kalium melewati membran luminal ke dalam tubulus.

Dengan asidosis yang berkepanjangan, berlangsung selama beberapa hari, terjadi peningkatan ekskresi kalium urine. Mekanisme untuk efek ini sebagian disebabkan oleh efek asidosis kronis yang menghambat reabsorpsi natrium klorida dan air di tubulus proksimal, yang meningkatkan penyampaian volume di nefron distal, sehingga merangsang sekresi kalium. Efek ini meniadakan efek penghambatan dari ion hidrogen pada pompa natrium-kalium ATPase. *Jadi, asidosis kronis menyebabkan hilangnya kalium, sedangkan asidosis akut menyebabkan penurunan ekskresi kalium.*

**Pengaruh Manfaat Diet Berkadar Tinggi Kalium dan Rendah Natrium.** Dalam sebagian besar sejarah manusia, diet yang lazim adalah rendah kandungan natrium dan tinggi kalium, dibandingkan dengan diet modern yang lazim. Dalam populasi terisolasi yang belum mengalami industrialisasi, seperti suku Yanomamo yang hidup di Amazon Brazil Utara, asupan natrium dapat serendah 10 sampai 20 mmol/hari sementara asupan kalium dapat setinggi 200 mmol/hari. Hal ini karena konsumsi diet mereka yang sebagian besar buah-buahan dan sayuran dan tidak ada makanan olahan. Populasi yang mengonsumsi jenis makanan ini tidak mengalami peningkatan tekanan darah dan penyakit jantung yang berhubungan dengan usia.

Dengan industrialisasi dan peningkatan konsumsi makanan olahan, yang sering kali memiliki kandungan natrium tinggi dan kalium yang rendah, telah terjadi peningkatan besar peningkatan asupan natrium dan penurunan asupan kalium. Di sebagian besar negara industri, rata-rata konsumsi kalium hanya 30-70 mmol/hari, sementara rata-rata asupan natrium 140-180 mmol/hari.

Penelitian eksperimental dan klinis telah menunjukkan gabungan asupan natrium tinggi dan kalium yang rendah meningkatkan risiko hipertensi dan jantung dan penyakit ginjal terkait. Namun diet kaya potasium tampaknya melindungi terhadap efek buruk dari diet tinggi natrium, menurunkan tekanan darah dan risiko stroke, penyakit arteri koroner, dan penyakit ginjal. Efek manfaat asupan kalium yang meningkat terutama terlihat ketika dikombinasikan dengan diet rendah natrium.

Pedoman diet yang diterbitkan oleh US National Academy of Sciences, American Heart Association, dan organisasi lainnya menganjurkan untuk mengurangi asupan natrium klorida makanan menjadi sekitar 65 mmol/hari (sesuai dengan 1,5 g/hari natrium atau 3,8 g/ hari natrium klorida), sekaligus meningkatkan asupan kalium 120 mmol/hari (4,7 g/hari) untuk orang dewasa yang sehat.

## Pengaturan Ekskresi Kalsium oleh Ginjal dan Konsentrasi Ion Kalsium Ekstraset

Mekanisme untuk mengatur konsentrasi ion kalsium dibahas lebih detail pada Bab 79, bersama dengan endokrinologi hormon pengatur kalsium, hormon paratiroid (PTH), dan kalsitonin. Oleh karena itu, pengaturan ion kalsium hanya dibahas secara singkat dalam bab ini.

Konsentrasiion kalsium cairan ekstraselular normalnya diatur dengan ketat dalam beberapa persentase dari nilai normalnya, 2,4 mEq/L. Bila konsentrasi ion kalsium turun hingga kadar yang rendah (*hipokalsemia*), kepekaan sel-sel saraf dan otot sangat meningkat dan pada beberapa keadaan ekstrem, dapat mengakibatkan tetapi hipokalsemik.

Keadaan ini ditandai oleh kontraksi spastis otot rangka. *Hiperkalsemia* (peningkatan konsentrasi kalsium) menekan kepekaan neuromuskular dan dapat mengakibatkan aritmia jantung.

Sekitar 50 persen kalsium total dalam plasma (5 mEq/L) berada dalam bentuk terionisasi, yaitu bentuk yang memiliki aktivitas biologis pada membran sel. Sisanya terikat pada protein plasma (sekitar 40 persen) atau dalam ikatan kompleks dalam bentuk nonionisasi dengan anion-anion seperti fosfat dan sitrat (sekitar 10 persen).

Perubahan konsentrasi ion hidrogen plasma dapat memengaruhi derajat ikatan kalsium dengan protein plasma. Pada asidosis, lebih sedikit kalsium berikatan dengan protein plasma. Sebaliknya, pada alkalosis, sebagian besar kalsium terikat pada protein plasma. Oleh karena itu, *pasien dengan alkalosis lebih rentan terhadap tetani hipokalsemik.*

Seperti zat-zat lain dalam tubuh, asupan kalsium harus diimbangi dengan kehilangan neto kalsium dalam waktu yang lama. Akan tetapi, tidak seperti ion-ion natrium dan klorida, sebagian besar ekskresi kalsium terjadi melalui feses. Nilai asupan kalsium dalam makanan normalnya sekitar 1.000 mg/hari, dengan sekitar 900 mg/hari kalsium diekskresikan di dalam feses. Dalam kondisi tertentu, ekskresi kalsium di feses dapat melebihi kalsium yang dimakan karena kalsium juga dapat disekresi ke dalam lumen usus. Oleh karena itu, traktus gastrointestinal dan mekanisme regulasi yang memengaruhi absorpsi dan sekresi kalsium intestinal berperan penting dalam homeostasis kalsium, seperti yang akan dibahas dalam Bab 79.

Hampir semua kalsium dalam tubuh (99 persen) disimpan dalam tulang, dan hanya 0,1 persen dalam cairan ekstraselular, dan 1 persen dalam cairan intraselular dan organel sel. Oleh karena itu, tulang, berperan sebagai reservoir penampung yang besar untuk menyimpan kalsium dan sebagai sumber kalsium bila konsentrasi kalsium cairan ekstraselular cenderung menurun.

*Salah satu pengatur ambilan dan pelepasan kalsium tulang yang paling penting adalah PTH.* Bila konsentrasi kalsium cairan ekstraselular turun di bawah normal, kelenjar paratiroid langsung dirangsang oleh kadar kalsium yang rendah untuk meningkatkan sekresi PTH. Hormon ini kemudian bekerja langsung pada tulang untuk meningkatkan resorpsi garam-garam tulang (pelepasan garam dari tulang) dan melepaskan sejumlah besar kalsium ke dalam cairan ekst-

-raselular, sehingga mengembalikan kadar kalsium kembali normal. Bila konsentrasi ion kalsium meningkat, sekresi PTH menurun, sehingga hampir tidak terjadi resorpsi tulang; kalsium yang berlebihan justru dideposit dalam tulang. Jadi, pengaturan konsentrasi ion kalsium dari hari ke hari sebagian besar diperantarai oleh pengaruh PTH pada resorpsi tulang.

Namun, tulang tidak mempunyai persediaan kalsium yang tak habis-habis. Oleh karena itu, dalam jangka panjang, asupan kalsium harus diimbangi dengan ekskresi kalsium oleh traktus gastrointestinal dan ginjal. Pengatur reabsorpsi kalsium yang paling penting di kedua tempat ini adalah PTH. *Jadi, PTH mengatur konsentrasi kalsium plasma melalui tiga efek utama: (1) dengan merangsang resorpsi tulang; (2) dengan merangsang aktivasi vitamin D, yang kernudian meningkatkan reabsorpsi kalsium intestinal; dan (3) dengan meningkatkan secara langsung reabsorpsi kalsium oleh tubulus ginjal* (Gambar 29-11). Pengaturan reabsorpsi kalsium gastrointestinal dan pertukaran kalsium dalam tulang dibahas di tempat lain, dan sisa dari bagian ini akan difokuskan pada mekanisme yang mengatur ekskresi kalsium oleh ginjal.

## Kontrol Ekskresi Kalsium oleh Ginjal

Kalsium difiltrasi dan direabsorbsi oleh ginjal tetapi tidak disekresikan. Oleh karena itu, laju ekskresi kalsium ginjal dihitung sebagai berikut.

**Ekskresi kalsium ginjal =Kalsium yang difiltrasi-Kalsium yang direabsorbsi**

Hanya sekitar 50 persen kalsium plasma yang terionisasi, dan sisanya terikat pada protein plasma atau dalam ikatan kompleks dengan anion seperti fosfat. Oleh karena itu, hanya sekitar 50 persen kalsium plasma dapat difiltrasi di glomerulus. Normalnya, sekitar 99 persen kalsium yang difiltrasi akan direabsorbsi oleh tubulus, dan hanya sekitar 1 persen kalsium yang difiltrasi akan diekskresikan. Sekitar 65 persen kalsium yang difiltrasi akan direabsorbsi dalam tubulus proksimal, 25 sampai 30 persen direabsorpsi di ansa Henle, dan 4 sampai 9 persen direabsorbsi di tubulus distal dan tubulus koligens. Pola reabsorpsi ini mirip dengan pola reabsorpsi pada natrium.

Seperti halnya dengan ion-ion lain, ekskresi kalsium disesuaikan dengan kebutuhan tubuh. Dengan peningkatan asupan kalsium, terdapat juga peningkatan ekskresi kalsium ginjal, walaupun sebagian besar peningkatan asupan kalsium dibuang dalam feses. Dengan hilangnya kalsium, ekskresi kalsium oleh ginjal menurun sebagai akibat dari peningkatan reabsorpsi tubulus.

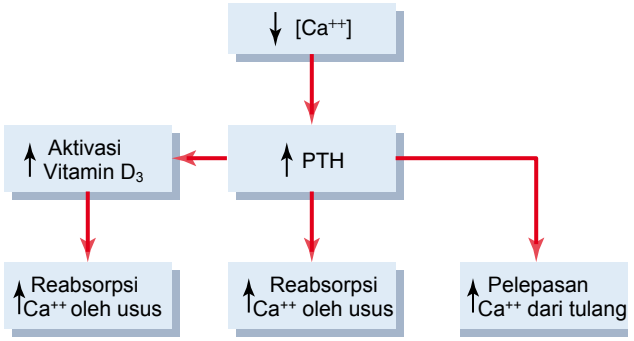
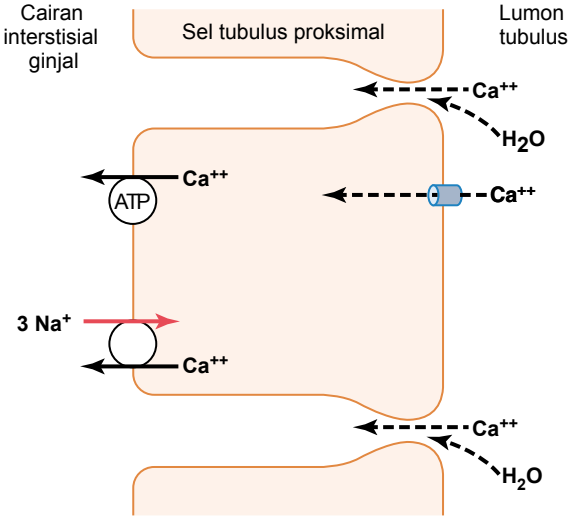



**Figure 29-11** Respons kompensasi penurunan konsentrasi kalsium terionisasi plasma yang diperantai oleh hormon paratiroid (PTH) dan vitamin D.

**Reabsorpsi Kalsium di Tubulus Proksimal.** Sebagian besar reabsorpsi kalsium di tubulus proksimal terjadi melalui jalur parasel, dilarutkan dalam air dan dibawa dengan cairan yang direabsorpsi saat mengalir di antara sel-sel. Hanya sekitar 20 persen dari reabsorpsi kalsium proksimal tubular melalui jalur transel dalam dua langkah: (1) kalsium berdifusi dari lumen tubulus ke dalam sel mengikuti gradien elektrokimia karena konsentrasi yang kalsium jauh lebih tinggi dalam lumen tubular, dibandingkan dengan sitoplasma sel epitel, dan karena intrasel relatif negatif terhadap lumen tubular, (2) kalsium keluar dari sel melintasi membran basolateral melalui pompa kalsium-ATPase dan dengan natrium-kalsium konter-transporter (Gambar 29-12).

**Reabsorpsi Kalsium di Ansa Henle dan Tubulus Distal.** Di ansa Henle, kalsium reabsorpsi terbatas pada bagian tebal pars asendens. Sekitar 50 persen dari reabsorpsi kalsium di bagian tebal pars asendens terjadi melalui jalur parasel oleh difusi pasif karena muatan positif kecil lumen tubular relatif dibandingkan cairan interstisial. Sisanya 50 persen dari reabsorpsi kalsium di bagian tebal pars asendens terjadi melalui jalur transel, sebuah proses yang dirangsang oleh PTH.

Di tubulus distal, hampir seluruh reabsorpsi kalsium terjadi oleh transpor aktif melalui membran sel. Mekanisme transpor aktif ini mirip dengan yang di tubulus proksimal dan bagian tebal pars asendens dan melibatkan difusi melintasi membran luminal melalui kanal kalsium dan keluar melintasi membran basolateral oleh pompa kalsium-ATPase, serta konter transpor natrium-kalsium mekanisme. Di segmen ini, serta di ansa Henle, PTH merangsang reabsorpsi kalsium. Vitamin D (kalsitrol) dan kalsitonin juga merangsang reabsorpsi kalsium di bagian tebal pars as-




**Gambar 29-12** Mekanisme reabsorpsi kalsium oleh jalur paraselular dan transelular di sel tubulus proksimal.

-endens ansa Henle dan di tubulus distal, walaupun hormon-hormon ini secara kuantitatif tidak sepenting PTH dalam mengurangi ekskresi kalsium ginjal.

### Faktor-Faktor yang Mengatur Reabsorpsi Kalsium di Tubulus.

Salah satu pengatur utama reabsorpsi kalsium tubulus ginjal adalah PTH. Peningkatan kadar PTH, merangsang reabsorpsi kalsium di segmen tebal pars asendens ansa Henle dan tubulus distal, yang mengurangi ekskresi kalsium dalam urine. Sebaliknya, penurunan PTH meningkatkan ekskresi kalsium dengan menurunkan reabsorpsi di ansa Henle dan tubulus distal.

Di tubulus proksimal, reabsorpsi kalsium biasanya mengikuti reabsorpsi natrium dan air dan tidak bergantung kepada PTH. Oleh karena itu, pada peningkatan volume ekstrasel atau peningkatan tekanan arteri yang keduanya menurunkan reabsorpsi natrium dan air di proksimalakan terjadi juga penurunan reabsorpsi kalsium dan akibatnya, ekskresi kalsium dalam urine meningkat. Sebaliknya, dengan pengurangan volume ekstrasel atau penurunan tekanan darah, ekskresi kalsium menurun terutama karena peningkatan reabsorpsi di tubulus proksimal.

Faktor lain yang memengaruhi reabsorpsi kalsium adalah konsentrasi fosfat plasma. Peningkatan fosfat plasma merangsang PTH, yang meningkatkan reabsorpsi kalsium oleh tubulus ginjal, dengan demikian mengurangi ekskresi kalsium. Hal yang berlawanan terjadi bila konsentrasi fosfat plasma menurun.

Reabsorpsi kalsium juga dirangsang oleh asidosis metabolik dan dihambat oleh alkalosis metabolik. Sebagian besar efek konsentrasi ion hidrogen pada ekskresi kalsium berasal dari perubahan reabsorpsi kalsium di tubulus distal.

Rangkuman faktor-faktor yang diketahui memengaruhi ekskresi kalsium oleh tubulus ginjal ditunjukkan pada label 29-2.

## Pengaturan Ekskresi Fosfat Ginjal

Ekskresi fosfat oleh ginjal terutama diatur oleh mekanisme kelebihan yang dapat dijelaskan sebagai berikut: Tubulus ginjal memiliki transpor maksimum normal untuk mereabsorbsi fosfat sekitar 0,1 mM/menit. Bila jumlah fosfat kurang dari nilai ini difiltrat glomerulus, hampir semua fosfat yang difiltrasi akan direabsorbsi. Bila lebih banyak, *kelebihannya* akan diekskresikan. Oleh karena itu, secara normal fosfat mulai bocor ke dalam urine saat konsentrasinya dalam cairan ekstraselular meningkat di atas kadar ambang sekitar 0,8 mM/L, yang memberikan beban fosfat pada tubulus sekitar 0,1 mM/L, bila dianggap LFG sebesar 125 ml/menit. Oleh karena kebanyakan orang makan jumlah besar fosfat dari produk susu dan daging, konsentrasi fosfat biasanya dipertahankan di atas 1 mM/L, suatu kadar yang menyebabkan terjadi ekskresi fosfat yang terus-menerus ke dalam urine.

Tubulus proksimal biasanya mereabsorpsi 75 sampai 80 persen dari fosfat yang difiltrasi. Tubulus distal merabsorpsi sekitar 10 persen dari beban filtrasi, dan hanya sebagian yang sangat kecil direabsorpsi dalam ansa Henle, tubulus koligens, dan duktus koligens. Sekitar 10 persen dari fosfat yang difiltrasi diekskresikan dalam urine.

Di tubulus proksimal, reabsorpsi fosfat terjadi terutama melalui jalur transel. Fosfat memasuki sel dari lumen melalui ko-transpor natrium-fosfat dan keluar sel melintasi membran basolateral dengan proses yang tidak dipahami dengan baik tetapi mungkin melibatkan mekanisme konter transpor yang menukar fosfat dengan anion.

Perubahan kemampuan reabsorpsi fosfat tubulus dapat juga terjadi pada keadaan berbeda dan memengaruhi ekskresi fosfat. Sebagai contoh, diet rendah fosfat yang lama dapat meningkatkan transpor maksimum reabsorpsi untuk fosfat, sehingga mengurangi kecenderungan kebocoran fosfat ke dalam urine.

PTH dapat berperan penting dalam mengatur konsentrasi fosfat melalui dua efek: (1) PTH meningkatkan resorpsi tulang, sehingga melimpahkan sejumlah besar ion fosfat ke dalam cairan ekstraselular yang berasal dari garam-garam tulang, dan (2) PTH menurunkan transpor maksimum untuk fosfat oleh tubulus ginjal, sehingga sebagian besar fosfat tubulus terbuang dalam urine. *Jadi, bilamana PTH plasma meningkat, reabsorpsi fosfat tubulus berkurang dan lebih banyak fosfat diekskresikan.* Saling berhubungan ini antara fosfat, PTH, dan kalsium dibahas lebih terperinci pada Bab 79.

**Tabel 29-2** Faktor-faktor yang Mengubah Ekskresi Kalsium oleh Ginjal

| ↓ Ekskresi Kalsium | ↑ Ekskresi Kalsium |
|---|---|
| ↑ Hormon paratiroid (PTH) | ↓ PTH |
| ↓ Volume cairan ekstraselular | ↑ Volume cairan ekstraselular |
| ↓ Tekanan darah | ↑ Tekanan darah |
| ↑ Fosfat plasma | ↓ Fosfat plasma |
| Alkalosis metabolik | Alkalosis metabolik |
| Vitamin $D_3$ | |

## Pengaturan Ekskresi Magnesium Ginjal dan Konsentrasi Ion Magnesium Ekstrasel

Lebih dari separuh magnesium tubuh disimpan dalam tulang. Sebagian besar dari sisanya tersimpan dalam sel, dengan kurang dari 1 persennya terdapat dalam cairan ekstraselular. Walaupun konsentrasi magnesium plasma total sekitar 1,8 mEq/L, lebih dari separuhnya terikat pada protein plasma. Oleh karena itu, konsentrasi magnesium terionisasi yang bebas hanya sekitar 0,8 mEq/L.

Asupan harian normal magnesium adalah sekitar 250-300 mg/hari, tetapi hanya sekitar separuh dari asupan ini yang diabsorbsi oleh traktus gastrointestinalis. Untuk mempertahankan imbangan magnesium, ginjal harus mengekskresikan magnesium yang diabsorbsi ini yaitu sekitar separuh dari asupan-

-magnesium harian atau 125 sampai 150 mg/hari. Normalnya ginjal mengekskresikan sekitar 10-15 persen magnesium dalam filtrat glomerulus.

Ekskresi magnesium oleh ginjal dapat meningkat dengan nyata bila magnesium berlebihan, atau menurun sampai hampir nol selama kehilangan magnesium. Oleh karena magnesium terlibat dalam banyak proses biokimia dalam tubuh, termasuk aktivasi berbagai enzim, konsentrasinya harus diatur secara ketat.

Pengaturan ekskresi magnesium terutama dicapai melalui pengubahan reabsorpsi tubulus. Tubulus proksimal biasanya hanya mereabsorbsi sekitar 25 persen dari magnesium yang difiltrasi. Tempat utama reabsorpsi adalah ansa Henle, tempat sekitar 65 persen dari beban magnesium yang difiltrasi akan direabsorbsi. Hanya sejumlah kecil (biasanya < 5 persen) dari magnesium yang difiltrasi akan direabsorbsi dalam tubulus distal dan tubulus koligens.

Mekanisme yang mengatur ekskresi magnesium tidak diketahui dengan baik, tetapi gangguan-gangguan berikut ini menimbulkan peningkatan ekskresi magnesium:(1) peningkatan konsentrasi magnesium cairan ekstraselular, (2) peningkatan volume ekstrasel, dan (3) peningkatan konsentrasi kalsium cairan ekstraselular.

## Integrasi Mekanisme Ginjal untuk Mengatur Cairan Ekstraselular

Volume cairan ekstraselular terutama ditentukan oleh imbangan antara asupan serta keluaran air dan garam. Pada beberapa keadaan, asupan garam dan air terutama lebih ditentukan oleh kebiasaan seseorang daripada oleh mekanisme pengaturan fisiologis. Oleh sebab itu, beban pengaturan volume ekstrasel biasanya terletak pada ginjal, yang harus menyesuaikan ekskresi garam dan airnya dengan asupan garam dan air dalam keadaan mantap.

Dalam pembahasan mengenai pengaturan volume cairan ekstraselular, kita mempertimbangkan faktor-faktor yang mengatur jumlah natrium klorida dalam cairan ekstraselular, karena perubahan kadar natrium klorida dalam cairan ekstraselular biasanya menyebabkan perubahan volume cairan ekstraselular, asalkan mekanisme hormon antidiuretik (ADH)-rasa haus bekerja. Bila mekanisme ADH-rasa haus berfungsi normal, perubahan jumlah natrium klorida dalam cairan ekstraselular disesuaikan dengan perubahan yang serupa pada jumlah air ekstrasel, sehingga osmolalitas dan konsentrasi natrium dipertahankan relatif konstan.

### Asupan dan Ekskresi Natrium Disesuaikan secara Tepat pada Keadaan Mantap

Salah satu hal yang perlu diperhatikan dalam keseluruhan pengaturan ekskresi natrium atau sebenarnya ekskresi sebagian besar elektrolit adalah pada keadaan mantap, ekskresi melalui ginjal ditentukan oleh asupannya. Untuk mempertahankan hidup, seseorang, dalam jangka panjang, harus mengekskresikan sejumlah natrium dengan hampir tepat sama dengan jumlah asupannya. Oleh karena itu, meskipun pada gangguan yang menyebabkan perubahan besar fungsi ginjal, imbangan antara asupan dan keluaran natrium biasanya pulih dalam waktu beberapa hari.

Jika gangguan fungsi ginjal tidak terlalu berat, keseimbangan natrium dapat dicapai terutama melalui penyesuaian intrarenal dengan perubahan volume cairan ekstraselular yang minimal atau penyesuaian sistemik lainnya. Namun bila gangguan pada ginjal bersifat berat dan kompensasi intrarenal sudah jenuh, penyesuaian sistemik harus berjalan, seperti perubahan tekanan darah, perubahan hormon yang beredar, dan perubahan aktivitas sistem saraf simpatis.

Penyesuaian ini merugikan untuk keseluruhan homeostasis karena penyesuaian ini menyebabkan perubahan lain di seluruh tubuh yang pada akhirnya bersifat merusak. Misalnya, gangguan fungsi ginjal dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah, yang selanjutnya membantu mempertahankan ekskresi natrium yang normal. Dalam jangka panjang tekanan darah yang tinggi dapat merusak pembuluh darah, jantung, dan organ lainnya. Walaupun begitu, kompensasi ini diperlukan karena ketidakseimbangan terus-menerus antara asupan serta keluaran cairan dan elektrolit akan cepat menyebabkan elektrolit dan air terakumulasi atau hilang, yang dapat menyebabkan kolaps jantung dan pembuluh darah dalam waktu beberapa hari. Jadi, kita dapat melihat penyesuaian sistemik yang terjadi sebagai respons terhadap abnormalitas fungsi ginjal merupakan suatu pertukaran yang harus dilakukan agar ekskresi elektrolit dan cairan seimbang kembali dengan asupannya.

### Ekskresi Natrium Diatur oleh Perubahan Laju Filtrasi Glomerulus atau Kecepatan Reabsorpsi Natrium Tubulus

Dua variabel yang memengaruhi ekskresi natrium dan air adalah laju filtrasi glomerulus dan kecepatan reabsorpsi tubulus:

**Ekskresi = Filtrasi Glomerulus – Reabsorpsi Tubulus**

LFG normalnya adalah sekitar 180 L/hari, reabsorpsi tubulus adalah 178,5 L/hari, dan ekskresi urine adalah 1,5 L/hari. Jadi, perubahan LFG atau reabsorpsi tubulus yang kecil berpotensi menyebabkan perubahan besar dalam ekskresi ginjal. Sebagai contoh, peningkatan LFG sebesar 5 persen (menjadi 189 L/hari) akan menyebabkan peningkatan volume urine sebesar 9 L/hari, bila kompensasi tubulus tidak terjadi; hal ini akan dengan cepat menyebabkan perubahan volume cairan tubuh yang membahayakan. Demikian juga, perubahan kecil pada reabsorpsi tubulus, tanpa penyesuaian kompensasi LFG, juga akan menimbulkan perubahan volume urine dan ekskresi natrium yang hebat. Reabsorpsi tubulus dan LFG biasanya diatur dengan tepat, sehingga ekskresi oleh ginjal dapat disesuaikan secara tepat dengan asupan air dan elektrolit.

Bahkan pada gangguan yang mengubah LFG atau reabsorpsi tubulus, perubahan dalam ekskresi urine diperkecil oleh berbagai mekanisme penyangga. Sebagai contoh, bila ginjal mengalami vasodilatasi hebat dan LFG meningkat (yang dapat terjadi akibat obat-obat tertentu atau pada demam tinggi), terjadi peningkatan penyampaian natrium klorida ke tubulus, yang kemudian menimbulkan sedikitnya dua kompensasi intrarenal: (1) meningkatnya reabsorpsi tubulus terhadap sebagian besar natrium klori-

-da tambahan yang difiltrasi, yang disebut *imbangan glomerulo-tubular,* dan (2) *umpan balik makula densa,* meningkatnya penyampaian natrium klorida ke tubulus distal menyebabkan konstriksi anteriol aferen dan mengembalikan LFG ke nilai normal. Demikian juga, gangguan reabsorpsi tubulus di tubulus proksimal atau ansa Henle sebagian dikompensasi oleh umpan balik intrarenal ini.

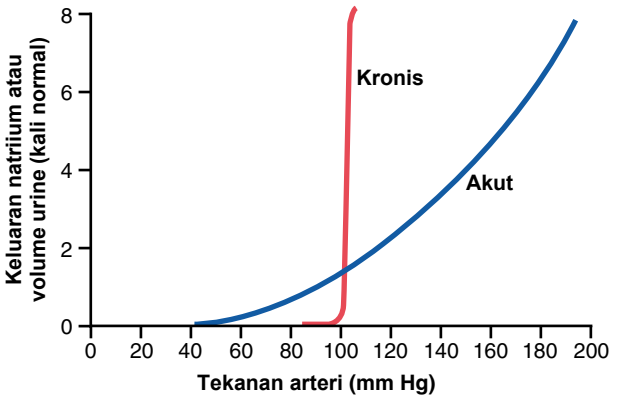
Oleh karena tidak satu pun dari kedua mekanisme ini bekerja secara sempurna untuk memulihkan penyampaian distal natrium klorida kembali normal sepenuhnya, perubahan pada LFG atau reabsorpsi tubulus dapat menimbulkan perubahan yang bermakna pada ekskresi natrium dan air dalam urine. Bila keadaan ini terjadi, mekanisme umpan balik lain turut berperan, seperti perubahan tekanan darah dan perubahan berbagai hormon, dan akhirnya mengembalikan ekskresi natrium menjadi sama dengan asupan natrium. Dalam beberapa bagian berikutnya, kita akan membahas kembali bagaimana mekanisme ini bekerja sama untuk mengatur keseimbangan natrium dan air dan sekaligus mengatur volume cairan ekstraselular. Semua mekanisme umpan balik ini mengatur ekskresi natrium dan air dengan mengubah LFG atau reabsorpsi tubulus.

## Pentingnya Natriuresis Tekanan dan Diuresis Tekanan dalam Mempertahankan Keseimbangan Natrium dan Cairan Tubuh

Salah satu mekanisme yang paling dasar dan kuat untuk mempertahankan imbangan natrium dan cairan, sekaligus mengendalikan volume darah dan volume cairan ekstraselular adalah pengaruh tekanan darah terhadap ekskresi natrium dan air masing-masing disebut mekanisme *natriuresis tekanan* dan *diuresis tekanan.* Seperti yang dibahas dalam Bab 19, umpan balik antara ginjal dan sistem sirkulasi ini juga mempunyai peran yang dominan dalam pengaturan tekanan darah jangka panjang.

Diuresis tekanan merujuk pada pengaruh peningkatan tekanan darah untuk meningkatkan ekskresi volume urine, sedangkan natriuresis tekanan merujuk pada peningkatan ekskresi natrium yang terjadi pada peningkatan tekanan darah. Oleh karena diuresis dan natriuresis tekanan biasanya berlangsung paralel, maka dalam pembahasan selanjutnya kita menyebut mekanisme ini secara sederhana sebagai "natriuresis tekanan".

Gambar 29-13 menunjukkan pengaruh tekanan arteri terhadap keluaran natrium dalam urine. Perhatikan bahwa peningkatan cepat tekanan darah dari 30 ke 50 mm Hg menyebabkan peningkatan keluaran natrium dalam urine sebesar dua sampai tiga kali lipat. Pengaruh ini tidak bergantung pada perubahan aktivitas sistem saraf simpatis atau berbagai hormon, seperti angiotensin II, ADH, atau aldosteron, karena natriuresis tekanan dapat diperlihatkan pada ginjal yang diisolasi yang telah dilepaskan dari pengaruh faktor-faktor ini. Pada peningkatan tekanan darah yang kronis, efektivitas natriuresis tekanan menjadi sangat meningkat karena setelah beberapa saat, peningkatan tekanan darah juga menekan pelepasan renin dan, oleh karena itu, menurunkan pembentukan angiotensin II dan aldosteron. Seperti yang telah dibahas sebelumnya, penurunan kadar angio-




**Gambar 29-13** Pengaruh akut dan kronis tekanan arteri pada keluaran natrium oleh ginjal (natriuresis tekanan). Perhatikan bahwa peningkatan kronis tekanan arteri menyebabkan peningkatan keluaran natrium yang jauh lebih besar daripada yang diukur selama peningkatan tekanan arteri mendadak.

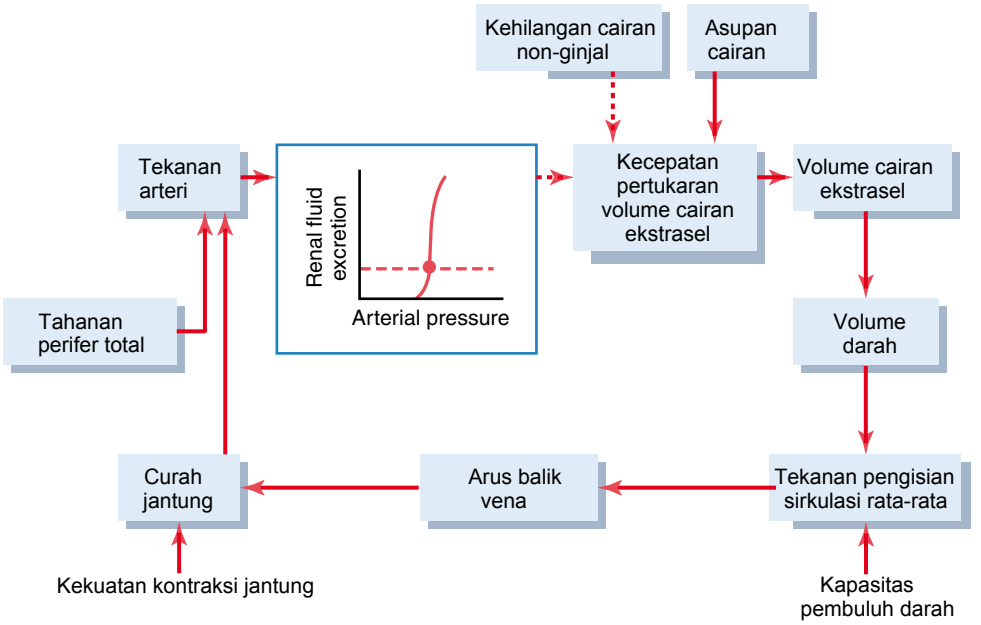
-tensin II dan aldosteron menghambat reabsorpsi natrium oleh tubulus ginjal, sehingga memperkuat pengaruh langsung peningkatan tekanan darah yang meningkatkan ekskresi natrium dan air.

### Natriuresis dan Diuresis Tekanan adalah Komponen Kunci dari Umpan Batik Cairan Tubuh Ginjal dalam Mengatur Volume Cairan Tubuh dan Tekanan Arteri

Pengaruh peningkatan tekanan darah untuk meningkatkan keluaran urine adalah bagian dari sistem umpan balik kuat yang bekerja untuk mempertahankan asupan dan keluaran cairan, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 29-14. Mekanisme ini sama seperti mekanisme yang dibahas pada Bab 19 untuk pengaturan tekanan arteri. Volume cairan ekstraselular, volume darah, curah jantung, tekanan arteri, dan keluaran urine semuanya dikontrol pada saat yang bersamaan sebagai bagian terpisah dari mekanisme umpan balik dasar ini.

Selama terjadi perubahan pada asupan natrium dan cairan, mekanisme umpan balik ini membantu mempertahankan imbangan cairan dan memperkecil perubahan volume darah, volume cairan ekstraselular, dan tekanan arteri sebagai berikut.

1. Peningkatan asupan cairan (dianggap bahwa natrium menyertai asupan cairan) di atas batas keluaran urine menyebabkan akumulasi sementara cairan di dalam tubuh.
2. Selama asupan cairan melebihi keluaran urine, cairan berakumulasi dalam darah dan ruang interstisial, menyebabkan peningkatan yang sama pada volume darah dan volume cairan ekstraselular. Seperti akan dibahas kemudian, peningkatan yang sebenarnya dari variabel-variabel ini biasanya kecil karena efektivitas umpan balik ini.
3. Peningkatan volume darah meningkatkan tekanan pengisian sirkulasi rata-rata.
4. Peningkatan tekanan pengisian sirkulasi rata-rata meningkatkan gradien tekanan untuk arus balik vena.
5. Peningkatan gradien tekanan untuk arus balik vena meningkatkan curah jantung.
6. Peningkatan curah jantung meningkatkan tekanan arteri.



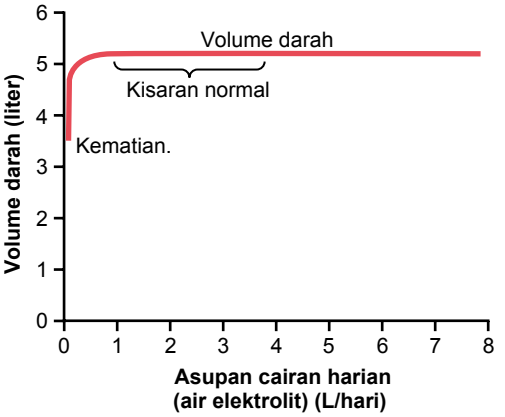

**Gambar 29-14** Mekanisme umpan batik dasar cairan tubuh-ginjal untuk pengaturan volume darah, volume cairan ekstrasel, dan tekanan arteri. *Garis yang utuh* menunjukkan pengaruh positif dan *garis putus-putus* menunjukkan pengaruh negatif.

7. Peningkatan tekanan arteri meningkatkan keluaran urine melalui diuresis tekanan. Kecuraman hubungan natriuresis tekanan yang normal menunjukkan hanya dibutuhkan peningkatan tekanan darah kecil saja untuk meningkatkan ekskresi urine menjadi beberapa kali lipat.
8. Peningkatan ekskresi cairan mengimbangi peningkatan asupan, dan mencegah akumulasi cairan lebih jauh.

Jadi, mekanisme umpan balik cairan tubuh ginjal bekerja untuk mencegah akumulasi garam dan air terus-menerus dalam tubuh selama terjadi peningkatan asupan garam dan air. Selama ginjal berfungsi normal dan mekanisme diuresis tekanan bekerja secara efektif, perubahan besar pada asupan garam dan air dapat disesuaikan dengan hanya sedikit perubahan volume darah, volume cairan ekstraselular, curah jantung, dan tekanan arteri.

Rangkaian kejadian yang berlawanan terjadi bila asupan cairan menurun di bawah normal. Dalam hal ini, ada kecenderungan terjadi penurunan volume darah dan volume cairan ekstraselular, dan juga penurunan tekanan arteri. Bahkan penurunan tekanan darah yang kecil sekali pun dapat menyebabkan penurunan keluaran urine yang besar, sehingga memungkinkan imbangan cairan dapat dipertahankan dengan hanya perubahan kecil tekanan darah, volume darah, atau volume cairan ekstraselular. Efektivitas mekanisme ini dalam mencegah perubahan volume darah yang besar ditunjukkan oleh Gambar 29-15, yang menunjukkan bahwa perubahan volume darah hampir tidak terlihat walaupun terjadi variasi asupan air dan elektrolit yang besar setiap harinya, kecuali bila asupan menjadi sangat rendah sehingga tidak cukup untuk menggantikan kehilangan cairan yang disebabkan oleh evaporasi atau kehilangan yang tidak dapat dihindari lainnya.

Seperti yang akan dibahas nanti, terdapat sistem saraf dan hormonal, selain mekanisme intrarenal, yang dapat meningkatkan ekskresi natrium untuk menyesuaikan dengan peningkatan asupan natrium meskipun tanpa peningkatan arteri yang berar-




**Gambar 29-15** Perkiraan pengaruh perubahan asupan cairan harian pada volume darah. Perhatikan bahwa volume darah tetap relatif konstan dalam kisaran normal asupan cairan sehari-hari.

-ti pada banyak orang. Pada orang-orang lain yang lebih "peka garam" terjadi peningkatan tekanan arteri yang bermakna pada peningkatan asupan natrium yang sedang saja. Dengan asupan natrium-tinggi berkepanjangan, selama beberapa tahun, tekanan darah tinggi dapat terjadi meskipun orang tersebut pada awalnya tidak peka garam. Bila tekanan darah naik, natriuresis tekanan memberikan cara yang penting untuk mempertahankan imbangan antara asupan natrium dan ekskresi natrium urine.

## Ketepatan Pengaturan Volume Darah dan Volume Cairan Ekstraselular

Dengan mempelajari Gambar 29-14, kita dapat mengerti mengapa volume darah tetap hampir benar-benar konstan walaupun terjadi perubahan yang besar pada asupan cairan harian. Alasan untuk hal ini adalah sebagai berikut: (1) perubahan kecil volume darah menyebabkan perubahan curah jantung yang nyata, (2) perubahan kecil curah jantung menyebabkan peruba-

-han tekanan darah yang besar, dan (3) perubahan kecil tekanan darah menyebabkan perubahan keluaran urine yang besar. Semua faktor ini bekerja bersama untuk memberikan pengaturan umpan balik yang efektif terhadap volume darah.

Mekanisme pengaturan yang sama bekerja bila terjadi kehilangan darah akibat perdarahan. Dalam hal ini, penurunan tekanan darah bersama faktor persarafan dan hormon cairan yang dibahas nanti menyebabkan retensi cairan oleh ginjal. Proses paralel lainnya terjadi untuk membentuk kembali sel-sel darah merah dan protein plasma dalam darah. Bila kelainan volume sel darah merah menetap, seperti yang terjadi bila terdapat defisiensi eritropoietin atau faktor-faktor lain yang dibutuhkan untuk merangsang produksi sel darah merah, volume plasma akan memperbaiki perbedaan ini dan keseluruhan volume darah akan kembali normal walaupun jumlah sel darah merah rendah.

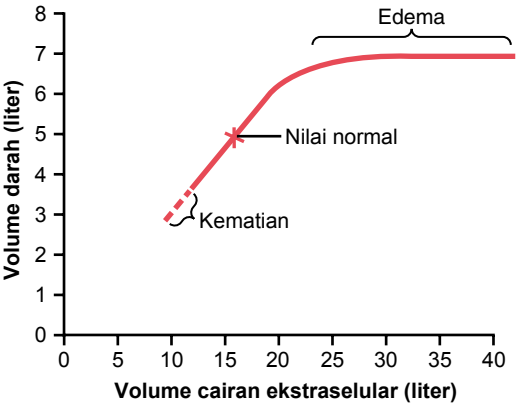
## Distribusi Cairan Ekstrasekdar Antara Ruang Interstisial dan Sistem Vaskular

Dari Gambar 29-14, tampak jelas bahwa volume darah dan volume cairan ekstraselular biasanya diatur secara paralel satu sama lain. Air yang ditelan mula-mula masuk ke dalam darah, tetapi secara cepat didistribusikan ke ruang interstisial dan plasma. Oleh karena itu, volume darah dan volume cairan ekstraselular biasanya diatur secara bersamaan.

Akan tetapi, terdapat keadaan ketika distribusi cairan ekstraselular antara ruang interstisial dan darah dapat sangat berbeda. Seperti yang dibahas dalam Bab 25, *faktor-faktor utama yang dapat menyebabkan akumulasi cairan dalam ruang interstisial antara lain (1) peningkatan tekanan hidrostatik kapiler, (2) penurunan tekanan osmotik koloid plasma, (3) peningkatan permeabilitas kapiler dan (4) obstruksi pembuluh limfatik.* Pada semua kondisi ini, sebagian besar cairan ekstraselular terdistribusi ke ruang interstisial.

Gambar 29-16 menunjukkan distribusi normal cairan antara ruang interstisial dan sistem vaskular serta distribusi yang terjadi pada keadaan edema. Bila sejumlah kecil cairan terkumpul dalam darah sebagai akibat dari terlalu banyaknya asupan cairan atau penurunan keluaran cairan oleh ginjal, sekitar 20 sampai 30 persen akan tetap berada dalam darah dan meningkatkan volume darah. Sisanya didistribusikan ke ruang interstisial. Bila volume cairan ekstraselular meningkat lebih dari 30 sampai 50 persen di atas normal, hampir semua cairan tambahan masuk ke ruang interstisial dan hanya sedikit berada di dalam darah. Hal ini terjadi karena sekali tekanan cairan interstisial meningkat dari nilai normalnya yang negatif menjadi positif, ruang interstisial jaringan menjadi tunduk dan sejumlah besar cairan masuk ke dalam jaringan tanpa menimbulkan lebih banyak peningkatan tekanan cairan interstisial. Dengan kata lain, faktor keamanan terhadap edema, karena peningkatan tekanan cairan interstisial yang meniadakan akumulasi cairan dalam jaringan, menjadi hilang sewaktu jaringan menjadi sangat tunduk.

Jadi, dalam kondisi normal, ruang interstisial bertindak sebagai penampung "luapan" cairan yang berlebih, kadang-kadang meningkatkan volume sebanyak 10-30 liter. Hal ini me-




**Gambar 29-16** Perkiraan hubungan antara volume cairan ekstrasel dan volume darah, menunjukkan hubungan yang hampir tinier dalam kisaran normal tetapi juga menunjukkan kegagalan volume darah untuk terus meningkat sewaktu volume cairan ekstrasel menjadi berlebihan. Bila keadaan ini terjadi, volume cairan ekstrasel tambahan menempati ruang interstisial dan terjadilah edema.

-nyebabkan edema, seperti yang dijelaskan pada Bab 25, tetapi ruang interstisial juga bertindak sebagai katup pelepas aliran berlebihan yang penting untuk sirkulasi, sehingga melindungi sistem kardiovaskular terhadap bahaya kelebihan beban yang dapat menimbulkan edema paru dan gagal jantung.

Sebagai ringkasan, volume cairan ekstraselular dan volume darah diatur secara bersamaan, tetapi jumlah kuantitatif distribusi cairan antara ruang interstisium dan darah bergantung pada sifat fisik sirkulasi dan ruang interstisial serta dinamika pertukaran cairan melalui membran kapiler.

## Faktor Saraf dan Hormon Meningkatkan Efektivitas Pengaturan Umpan Batik Cairan Tubuh-Ginjal

Pada Bab 27, kita membahas faktor saraf dan hormon yang memengaruhi LFG dan reabsorpsi tubulus, dan dengan demikian ekskresi garam dan air oleh ginjal. Mekanisme saraf dan hormon ini biasanya bekerja bersama dengan mekanisme natriuresis tekanan dan diuresis tekanan, yang membuat mekanisme tersebut lebih efektif lagi dalam memperkecil perubahan volume darah, volume cairan ekstraselular, dan tekanan arteri yang terjadi sebagai respons terhadap perubahan sehari-hari. Akan tetapi, kelainan fungsi ginjal atau berbagai faktor saraf dan hormon yang memengaruhi ginjal dapat menimbulkan perubahan tekanan darah dan volume cairan tubuh yang berat, seperti yang akan dibahas kemudian.

### Pengaturan Ekskresi Ginjal oleh Sistem Saraf Simpatis: Refleks Baroreseptor Arteri dan Refleks Reseptor Regangan Tekanan Rendah

Oleh karena ginjal menerima persarafan simpatis yang luas, perubahan aktivitas simpatis dapat mengubah ekskresi natrium dan air oleh ginjal, dan juga pengaturan volume cairan ekstraselular dalam beberapa kondisi. Sebagai contoh, bila volume darah berkurang karena perdarahan, tekanan dalam pembuluh

-darah paru dan daerah bertekanan rendah lainnya pada toraks akan menurun, menyebabkan aktivasi refleks sistem saraf simpatis. Hal ini kemudian meningkatkan aktivitas saraf simpatis ginjal, yang mempunyai beberapa efek yang menurunkan ekskresi natrium dan air: (1) konstriksi anteriola ginjal, dengan hasil penurunan LFG akibat aktivasi simpatis, bila berat; (2) peningkatan reabsorpsi garam dan air oleh tubulus; dan (3) perangsangan pelepasan renin dan peningkatan pembentukan angiotensin II dan aldosteron, yang selanjutnya meningkatkan reabsorpsi tubulus. Bila pengurangan volume darah cukup besar untuk menurunkan tekanan arteri sistemik, aktivasi sistem saraf simpatis selanjutnya terjadi akibat penurunan regangan baroreseptor arteri yang terletak di sinus karotikus dan arkus aorta. Semua refleks ini bersama-sama memainkan peran penting dalam pemulihan volume darah secara cepat yang terjadi dalam kondisi akut seperti perdarahan. Begitu pula, penghambatan refleks aktivitas simpatis ginjal mungkin turut juga berperan dalam pengeluaran kelebihan cairan dalam sirkulasi secara cepat yang terjadi setelah makan makanan yang mengandung banyak garam dan air.

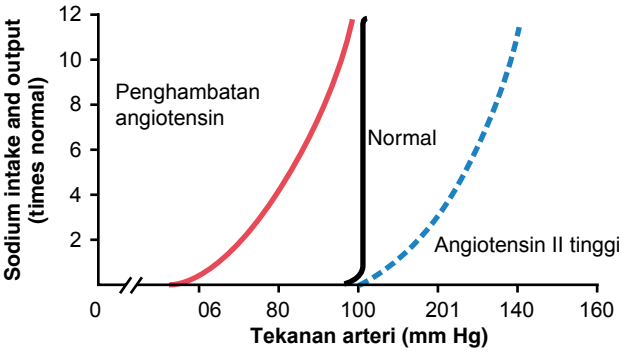
## Peran Angiotensin II dalam Mengatur Ekskresi Ginjal

Salah satu pengatur ekskresi natrium yang paling kuat dalam tubuh adalah angiotensin II. Perubahan asupan natrium dan cairan berhubungan dengan perubahan timbal balik pada pembentukan angiotensin II, dan hal ini kemudian sangat membantu mempertahankan keseimbangan natrium dan cairan tubuh. Artinya, bila asupan natrium meningkat di atas normal, sekresi renin menurun, menyebabkan penurunan pembentukan angiotensin II. Oleh karena angiotensin II memiliki beberapa pengaruh penting untuk meningkatkan reabsorpsi natrium oleh tubulus, seperti yang dijelaskan pada Bab 27, penurunan kadar angiotensin II menurunkan reabsorpsi natrium dan air oleh tubulus, sehingga meningkatkan ekskresi natrium dan air oleh ginjal. Hasil akhirnya adalah memperkecil peningkatan volume cairan ekstraselular dan tekanan arteri yang akan terjadi bila asupan natrium meningkat.

Sebaliknya, bila asupan natrium menurun di bawah normal, peningkatan kadar angiotensin II menyebabkan retensi natrium dan air, dan melawan penurunan tekanan darah arteri yang akan terjadi. Jadi, perubahan aktivitas sistem renin-angiotensin berperan sebagai penguat mekanisme natriuresis tekanan yang sangat ampuh untuk mempertahankan tekanan darah dan volume cairan tubuh yang stabil.

**Pentingnya Perubahan Angiotensin II dalam Mengubah Natriuresis Tekanan.** Pentingnya angiotensin II dalam membuat mekanisme natriuresis tekanan menjadi lebih efektif ditunjukkan dalam Gambar 29-17. Perhatikan bahwa bila pengontrolan angiotensin terhadap natriuresis berfungsi sempurna, kurva natriuresis tekanan menjadi curam (kurva normal), yang menunjukkan bahwa hanya diperlukan sedikit perubahan tekanan darah untuk meningkatkan ekskresi natrium bila asupan natrium meningkat.

Sebaliknya, bila kadar angiotensin tidak dapat diturunkan sebagai respons terhadap peningkatan asupan natrium (kurva-




**Gambar 29-17** Pengaruh pembentukan angiotensin II yang berlebihan dan penghambatan pembentukan angiotensin II pada kurva natriuresis tekanan ginjal. Perhatikan bahwa pembentukan angiotensin II yang tinggi mengurangi kemiringan natriuresis tekanan, membuat tekanan darah menjadi sangat peka terhadap perubahan asupan natrium. Penghambatan pembentukan angiotensin II menggeser natriuresis tekanan ke tekanan darah yang lebih rendah.

ngiotensin II tinggi), seperti yang terjadi pada pasien hipertensi yang mengalami gangguan kemampuan menurunkan sekresi renin, kurva natriuresis tekanan tidak begitu curam. Oleh karena itu, bila asupan natrium meningkat, diperlukan peningkatan tekanan arteri yang lebih besar untuk meningkatkan ekskresi natrium dan mempertahankan keseimbangan natrium. Sebagai contoh, pada sebagian besar orang, peningkatan asupan natrium sebesar 10 kali lipat hanya menyebabkan peningkatan beberapa milimeter air raksa pada tekanan darah, sedangkan pada orang yang tidak dapat menekan pembentukan angiotensin II dengan tepat sebagai respons terhadap natrium yang berlebihan, peningkatan asupan natrium dalam jumlah yang sama akan menyebabkan tekanan darah meningkat sebanyak 50 mm Hg. Jadi, ketidak mampuan untuk menekan pembentukan angiotensin II bila terdapat natrium yang berlebihan akan menurunkan kemiringan kurva natriuresis tekanan dan membuat tekanan arteri menjadi sangat sensitif terhadap garam, seperti yang dibahas pada Bab 19.

Penggunaan obat untuk menghambat pengaruh angiotensin II telah terbukti penting secara klinis dalam memperbaiki kemampuan ginjal untuk mengekskresikan garam dan air. Bila pembentukan angiotensin II dihambat dengan penghambat enzim pengonversi angiotensin (lihat Gambar 29-17) atau dengan antagonis reseptor angiotensin II, kurva natriuresis tekanan ginjal bergeser ke tekanan rendah; hal ini menunjukkan peningkatan kemampuan ginjal untuk mengekresikan natrium karena kadar normal ekskresi natrium sekarang dapat dipertahankan pada tekanan arteri yang yang lebih rendah. Pergeseran natriuresis tekanan ini menjadi dasar untuk efek penurunan tekanan darah kronis pada pasien hipertensi dengan menggunakan penghambat enzim pengonversi angiotensin dan antagonis reseptor angiotensin II.

**Angiotensin II yang Berlebihan Biasanya Tidak Menyebabkan Peningkatan Volume Cairan Ekstraselular yang Besar Karena Peningkatan Tekanan Arteri Mengimbangi Retensi Natrium yang Diperantarai-Angiotensin.** Walaupun angiotensin II adalah salah satu hormon penahan air dan natrium yang paling kuat dalam tubuh, penurunan maupun peningkatan angiotensin II yang bersirkulasi tidak berpengaruh besar terhadap volume cairan ekstraselular atau volume darah selama tidak terjadi kegagalan jantung atau kegagalan ginjal. Hal ini karena dengan peningkatan kadar angiotensin II yang besar, seperti yang-

terjadi pada tumor ginjal yang menyekresikan renin, kadar angiotensin II yang tinggi pada mulanya menyebabkan retensi natrium dan air oleh ginjal dan peningkatan kecil pada volume cairan ekstraselular. Hal ini juga mengawali peningkatan tekanan arteri, yang dengan cepat meningkatkan ekskresi natrium dan air oleh ginjal, dengan demikian mengatasi pengaruh penahanan air dan natrium oleh angiotensin II dan membuat suatu keseimbangan kembali antara asupan dan keluaran natrium pada tekanan darah yang lebih tinggi. Sebaliknya, setelah penghambatan pembentukan angiotensin II, seperti yang terjadi bila diberi penghambat enzim pengonversi angiotensin, mula-mula terjadi kehilangan natrium dan air, tetapi penurunan tekanan darah melawan pengaruh ini dan ekskresi natrium kembali normal.

Bila jantung melemah atau ada penyakit jantung, kemampuan pompa jantung mungkin tidak cukup besar untuk meningkatkan tekanan arteri untuk dapat mengatasi retensi natrium akibat kadar tinggi angiotensin II; pada keadaan ini angiotensin II dapat menyebabkan retensi natrium dan air yang besar sehingga berlanjut menjadi *gagal jantung kongestif*. Hambatan pembentukan angiotensin II dapat, pada beberapa kasus, sedikit mengurangi retensi natrium dan air dan meredam peningkatan volume cairan ekstraselular yang besar yang dikaitkan dengan kegagalan jantung.

### Peran Aldosteron dalam Mengatur Ekskresi Ginjal

Aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium, terutama pada tubulus koligens kortikalis. Peningkatan reabsorpsi natrium juga berkaitan dengan peningkatan reabsorpsi air dan sekresi kalium. Oleh karena itu, pengaruh akhir aldosteron adalah membuat ginjal meretensi natrium dan air tetapi meningkatkan ekskresi kalium dalam urine.

Fungsi aldosteron dalam mengatur keseimbangan natrium berhubungan erat dengan yang telah dijelaskan mengenai angiotensin II. Jadi, dengan penurunan asupan natrium, peningkatan kadar angiotensin II yang terjadi merangsang sekresi aldosteron, yang kemudian membantu menurunkan ekskresi natrium urine dan, oleh karena itu, mempertahankan keseimbangan natrium. Sebaliknya, pada asupan natrium yang tinggi, hambatan pembentukan aldosteron menurunkan reabsorpsi tubulus, memungkinkan ginjal mengekskresikan natrium dalam jumlah yang lebih besar. Dengan demikian, perubahan pembentukan aldosteron juga membantu mekanisme natriuresis tekanan dalam mempertahankan keseimbangan natrium selama variasi asupan natrium.

**Selama Kelebihan Sekresi Aldosteron Kronis, Ginjal "Lepas" dari Retensi Natrium Sewaktu Tekanan Arteri Meningkat.** Walaupun aldosteron memiliki pengaruh yang kuat terhadap reabsorpsi natrium, bila terdapat pemberian aldosteron yang berlebihan atau pembentukan aldosteron yang berlebihan, seperti yang terjadi pada pasien dengan tumor kelenjar adrenal (sindrom Conn), peningkatan reabsorpsi natrium dan penurunan ekskresi natrium oleh ginjal bersifat sementara. Setelah retensi air dan natrium yang berlangsung 1 sampai 3 hari, volume cairan ekstraselular meningkat sekitar 10 sampai 15 persen dan terdapat peningkatan tekanan darah arteri secara bersamaan. Bila tekanan arteri cukup meningkat, ginjal "lepas" dari retensi air dan natrium dan kemudian mengekskresikan natrium dalam jumlah yang sama dengan asupan sehari-hari, walaupun masih terdapat kadar aldosteron yang tinggi. Penyebab utama lepas ini adalah-natriuresis dan diuresis tekanan yang terjadi saat tekanan arteri meningkat.

Pada pasien dengan insufisiensi adrenal yang tidak dapat menyekresi aldosteron dalam jumlah cukup (penyakit Addison), terjadi peningkatan ekskresi natrium dan air, penurunan volume cairan ekstraselular, dan kecenderungan penurunan tekanan darah. Pada keadaan yang benar-benar tidak ada aldosteron, penurunan volume yang terjadi mungkin hebat kecuali orang tersebut diperbolehkan makan garam dalam jumlah besar dan minum banyak air untuk mengimbangi peningkatan keluaran garam dan air dalam urine.

### Peran ADH dalam Mengatur Ekskresi Air Ginjal

Seperti yang dibahas dalam Bab 28, ADH memainkan peran penting pada ginjal untuk membentuk volume urine pekat yang sedikit dan mengeluarkan garam dalam jumlah normal. Pengaruh ini sangat penting selama kehilangan air, yang dengan kuat merangsang peningkatan kadar ADH plasma yang kemudian meningkatkan reabsorpsi air oleh ginjal dan membantu memperkecil penurunan volume cairan ekstraselular dan tekanan arteri yang akan terjadi. Kehilangan air selama 24 sampai 48 jam biasanya hanya menyebabkan penurunan volume cairan ekstraselular dan tekanan arteri yang kecil saja. Akan tetapi, bila pengaruh ADH dihambat dengan obat yang bersifat antagonis terhadap kerja ADH untuk meningkatkan reabsorpsi air di tubulus distal dan tubulus koligens, masa kehilangan air yang sama akan menyebabkan penurunan volume cairan ekstraselular dan tekanan arteri yang besar. Sebaliknya, bila terdapat volume ekstrasel yang berlebihan, penurunan kadar ADH mengurangi reabsorpsi air oleh ginjal, jadi membantu menghilangkan volume yang berlebihan dari tubuh.

**Sekresi ADH yang Berlebihan Biasanya Hanya Menyebabkan Sedikit Peningkatan pada Volume Cairan Ekstraselular Tetapi Menyebabkan Penurunan yang Besar pada Konsentrasi Natrium.** Walaupun ADH penting dalam pengaturan volume cairan ekstraselular, kadar ADH yang berlebihan jarang menyebabkan peningkatan yang besar pada tekanan arteri atau volume cairan ekstraselular. Pemberian infus ADH dalam jumlah besar kepada hewan pada awalnya menyebabkan retensi air oleh ginjal dan peningkatan volume cairan ekstraselular sebesar 10 sampai 15 persen. Sewaktu tekanan arteri meningkat sebagai respons terhadap peningkatan volume ini, sebagian besar kelebihan volume ini diekskresikan akibat mekanisme diuresis tekanan. Selain itu, peningkatan tekanan darah menyebabkan natriuresis tekanan dan kehilangan natrium dari cairan ekstraselular. Setelah pemberian infus ADH selama beberapa hari, volume darah dan volume cairan ekstraselular meningkat tidak lebih dari 5 sampai 10 persen dan tekanan arteri juga meningkat kurang dari 10 mm Hg. Hal yang sama terjadi pada pasien dengan *sindrom ADH yang tidak sesuai (inappropriate ADH syndrome),* yang kadar ADH-nya mungkin meningkat beberapa kali lipat.

Jadi, kadar ADH yang tinggi tidak menyebabkan peningkatan yang besar baik pada volume cairan tubuh maupun tekanan arteri, walaupun kadar ADH yang tinggi dapat menyebabkan penurunan dapat menyebabkan penurunan konsentrasi ion natrium ekstrasel yang berat. Alasan untuk kejadian ini adalah-

peningkatan reabsorpsi air oleh ginjal akan mengencerkan natrium ekstrasel, dan pada waktu yang bersamaan, sedikit peningkatan tekanan darah yang terjadi menyebabkan hilangnya natrium dan cairan ekstraselular dalam urine melalui natriuresis tekanan.

Pasien yang telah kehilangan kemampuannya untuk menyekresi ADH karena kerusakan nukleus supraoptik, volume urine mungkin menjadi 5-10 kali normal. Hal ini biasanya hampir selalu dikompensasi oleh minum cukup banyak air untuk mempertahankan keseimbangan cairan. Bila jumlah pemberian air dihambat, ketidakmampuan untuk menyekresi ADH dapat menimbulkan penurunan volume darah dan tekanan arteri yang nyata.

### Peran Peptida Natriuretik Atrium dalam Mengatur Ekskresi Ginjal

Sejauh ini, kita telah membahas terutama mengenai peran hormon-hormon yang meretensi natrium dan air dalam mengatur volume cairan ekstraselular. Akan tetapi, beberapa hormon natriuretik mungkin juga berperan dalam pengaturan volume. Salah satu hormon natriuretik yang paling penting adalah peptida yang disebut *peptida natriuretik atrium (atrial natriuretic peptide [ANP]),* yang dilepaskan oleh serat-serat otot atrium jantung. Rangsang untuk melepaskan peptida ini tampaknya berupa peningkatan peregangan atrium, yang dapat ditimbulkan oleh volume darah yang berlebihan. Sekali dilepaskan oleh atrium jantung, ANP memasuki sirkulasi dan bekerja pada ginjal untuk menyebabkan sedikit peningkatan LFG dan penurunan reabsorpsi natrium oleh duktus koligens. Gabungan kerja ANP ini menyebabkan peningkatan ekskresi garam dan air, yang membantu mengompensasi kelebihan volume darah.

Perubahan kadar ANP mungkin membantu memperkecil perubahan volume darah selama terjadinya berbagai gangguan, seperti peningkatan asupan garam dan air. Akan tetapi, produksi ANP yang berlebihan atau bahkan tidak adanya ANP sama sekali tidak menyebabkan perubahan besar dalam volume darah karena efek-efek ini dengan mudah dapat diatasi oleh perubahan kecil pada tekanan darah, melalui kerja natriuresis tekanan. Sebagai contoh, pemberian infus ANP dalam jumlah besar pada awalnya meningkatkan ekskresi garam dan air dalam urine dan menyebabkan volume darah sedikit menurun. Dalam waktu kurang dari 24 jam, efek ini telah teratasi oleh sedikit penurunan pada tekanan darah yang mengembalikan keluaran urine kembali normal, walaupun ANP terus berlebihan.

## Respons yang Terintegrasi untuk Mengubah Asupan Natrium

Integrasi dari berbagai sistem kontrol yang mengatur ekskresi natrium dan cairan dalam kondisi normal dapat diringkas dengan membahas respons homeostasis terhadap asupan natrium dalam makanan yang makin meningkat. Seperti yang telah dibahas sebelumnya, ginjal memiliki kemampuan yang mengagumkan dalam menyesuaikan ekskresi garam dan air terhadap asupan yang dapat berkisar dari sepersepuluh nilai normal sampai 10 kali normal.

### Asupan Natrium yang Tinggi Menekan Sistem Antinatriuretik dan Mengaktivasi Sistem Natriuretik.

Sewaktu asupan natrium meningkat, pada awalnya keluaran-natrium sedikit tertinggal di belakang asupan. Keterlambatan waktu tersebut mengakibatkan sedikit peningkatan pada keseimbangan natrium yang kumulatif, yang menyebabkan sedikit peningkatan pada volume cairan ekstraselular. Peningkatan volume cairan ekstraselular yang kecil inilah yang terutama memicu berbagai mekanisme dalam tubuh untuk meningkatkan ekskresi natrium. Mekanisme-mekanisme ini adalah sebagai berikut.

1. *Aktivasi refleks reseptor bertekanan rendah* yang berasal dari reseptor regang pada atrium kanan dan pembuluh darah paru. Sinyal dari reseptor regang menuju batang otak dan di sana menghambat aktivitas saraf simpatis ginjal untuk menurunkan reabsorpsi natrium oleh tubulus. Mekanisme ini merupakan mekanisme yang paling penting pada beberapa jam pertama atau mungkin pada hari pertama setelah peningkatan asupan garam dan air yang besar.
2. *Hambatan pembentukan angiotensin ll,* disebabkan oleh peningkatan tekanan arteri dan peningkatan volume cairan ekstraselular, yang menurunkan reabsorpsi natrium di tubulus dengan menghilangkan pengaruh normal dari angiotensin II untuk meningkatkan reabsorpsi natrium. Pengurangan angiotensin II juga menurunkan sekresi aldosteron, sehingga kemudian menurunkan reabsorpsi natrium di tubulus.
3. *Perangsangan sistem natriuretik,* terutama ANP, yang turut berperan meningkatkan ekskresi natrium. Jadi, gabungan kerja sistem natriuretik dan penekanan sistem retensi natrium dan air akan menimbulkan peningkatan eksresi natrium bila asupan natrium meningkat. Hal yang berlawanan terjadi bila asupan natrium menurun di bawah kadar normal.
4. *Peningkatan tekanan arteri yang kecil,* yang disebabkan oleh peningkatan volume, dapat terjadi akibat peningkatan asupan natrium yang besar; hal ini meningkatkan ekskresi natrium melalui natriuresis tekanan. Seperti yang telah dibahas sebelumnya, bila mekanisme saraf, hormon, dan intrarenal bekerja efektif, peningkatan tekanan darah yang berarti mungkin tidak terjadi meskipun peningkatan asupan natrium besar selama beberapa hari. Namun demikian, bila asupan natrium tinggi dipertahankan selama beberapa bulan atau tahun, ginjal mungkin rusak dan kurang efektif dalam mengekskresi natrium, sehingga memerlukan peningkatan tekanan darah untuk mempertahankan imbangan natrium melalui mekanisme natriuresis tekanan.

## Keadaan yang Menyebabkan Peningkatan yang Besar dari Volume Darah dan Volume Cairan Ekstraselular

Walaupun mekanisme pengaturan kuat yang mempertahankan volume darah dan volume cairan ekstraselular biasanya konstan, ada keadaan abnormal yang dapat menyebabkan peningkatan besar pada kedua variabel ini. Hampir semua kondisi tersebut adalah akibat dari kelainan sirkulasi.

### Peningkatan Volume Darah dan Volume Cairan Ekstraselular yang Disebabkan oleh Penyakit Jantung

Pada gagal jantung kongestif, volume darah dapat meningkat 15 sampai 20 persen dan volume cairan ekstraselular kadang-kadang meningkat sampai 200 persen atau lebih. Alasan kejadian ini dapat dimengerti dengan melihat kembali Gambar 29-14. Pa-

-da awalnya, gagal jantung menurunkan curah jantung dan, akibatnya, menurunkan tekanan arteri. Hal ini kemudian mengaktifkan berbagai sistem retensi natrium, terutama sistem-sistem renin angiotensin, aldosteron, dan saraf simpatis. Selain itu, tekanan darah yang rendah itu sendiri menyebabkan ginjal meretensi garam dan air. Oleh karena itu, ginjal meretensi volume sebagai usaha untuk mengembalikan tekanan arteri dan curah jantung agar kembali normal.

Bila gagal jantung tidak terlalu berat, peningkatan volume darah sering dapat mengembalikan curah jantung dan tekanan arteri hampir kembali normal, dan ekskresi natrium pada akhirnya akan meningkat kembali normal, walaupun akan terdapat peningkatan volume cairan ekstraselular dan volume darah untuk mempertahankan pemompaan jantung yang lemah secara adekuat. Akan tetapi, bila jantung sangat melemah, tekanan arteri mungkin tidak akan dapat cukup meningkat untuk memulihkan ekskresi urine kembali normal. Bila hal ini terjadi, ginjal terus meretensi volume sampai orang tersebut berkembang mengalami kongesti sirkulasi yang berat dan mungkin akhirnya meninggal karena edema paru.

Pada gagal miokard, penyakit katup jantung, dan kelainan kongenital jantung, peningkatan volume darah merupakan suatu kompensasi sirkulasi yang penting, yang membantu mengembalikan curah jantung dan tekanan darah kembali normal. Hal ini bahkan memungkinkan jantung yang melemah untuk memompa curah jantung dalam kadar yang dapat mempertahankan hidup.

### Peningkatan Volume Darah yang Disebabkan oleh Peningkatan Kapasitas Sirkulasi

Kondisi apapun yang meningkatkan kapasitas pembuluh darah juga akan menyebabkan peningkatan volume darah untuk mengisi kapasitas ekstra ini. Peningkatan kapasitas vaskular mula-mula mengurangi tekanan pengisian sirkulasi rata-rata (lihat Gambar 29-14), yang menyebabkan penurunan curah jantung dan penurunan tekanan arteri. Penurunan tekanan menyebabkan retensi garam dan air oleh ginjal sampai volume darah cukup meningkat untuk mengisi kapasitas ekstra. Pada kehamilan, peningkatan vaskular uterus, plasenta, dan organ-organ lain yang membesar pada tubuh wanita biasanya akan meningkatkan volume darah 15 sampai 25 persen.

Demikian juga, pada pasien yang memiliki varises pembuluh vena besar di kaki, yang pada saat tertentu mungkin menahan beberapa liter darah ekstra, maka volume darah akan meningkat untuk mengisi vaskular ekstra. Pada kasus-kasus ini, garam dan air diretensi oleh ginjal sampai seluruh jaringan pembuluh darah cukup terisi untuk meningkatkan tekanan darah sampai batas yang dibutuhkan untuk mengimbangi keluaran cairan oleh ginjal dengan asupan cairan sehari-hari.

## Keadaan yang Menyebabkan Peningkatan Besar pada Volume Cairan Ekstraselular tetapi Volume Darahnya Normal

Pada beberapa keadaan, volume cairan ekstraselular meningkat dengan nyata tetapi volume darahnya tetap normal atau bahkan berkurang sedikit. Keadaan ini biasanya diawali oleh bocornya cairan dan protein masuk ke in-

-terstisium, yang cenderung menurunkan volume darah. Respons ginjal pada keadaan ini mirip dengan respons ginjal sesudah terjadi perdarahan. Pada keadaan ini, ginjal meretensi garam dan air sebagai usaha untuk memulihkan volume darah kembali normal. Akan tetapi, sebagian besar dari cairan tambahan, bocor ke dalam interstisium, yang selanjutnya menyebabkan terjadinya edema lebih lanjut.

### Sindrom Nefrotik—Hilangnya Protein Plasma dalam Urine dan Retensi Natrium oleh Ginjal

Mekanisme umum yang menimbulkan edema ekstrasel dibahas pada Bab 25. Salah satu penyebab klinis edema yang paling penting adalah *sindrom nefrotik.* Pada sindrom nefrotik, kapiler glomerulus membocorkan protein dalam jumlah besar ke dalam filtrat dan urine akibat peningkatan permeabiltas kapiler glomerulus. Tiga puluh sampai 50 gram protein plasma-dapat hilang dalam urine setiap harinya, kadang-kadang menyebabkan konsentrasi protein plasma turun sampai kurang dari sepertiga normal. Sebagai akibat dari penurunan konsentrasi protein plasma, tekanan osmotik koloid plasma turun sampai tingkat yang rendah. Hal ini menyebabkan kapiler di seluruh tubuh memfiltrasi sejumlah besar cairan ke dalam berbagai jaringan, yang kemudian menyebabkan edema dan menurunkan volume plasma.

Retensi natrium oleh ginjal pada sindrom nefrotik terjadi melalui berbagai mekanisme yang diaktivasi oleh kebocoran protein dan cairan dari plasma ke cairan interstisial, termasuk perangsangan berbagai sistem retensi natrium seperti sistem renin-angiotensin, aldosteron, dan sistem saraf simpatis. Ginjal terus meretensi natrium dan air sampai volume plasma kembali mendekati normal. Akan tetapi, akibat retensi sejumlah besar natrium dan air, konsentrasi plasma menjadi lebih encer, menyebabkan lebih banyak lagi cairan yang bocor ke dalam jaringan tubuh. Hasil akhir adalah retensi cairan yang sangat banyak oleh ginjal sampai terjadi edema ekstrasel yang hebat kecuali bila diberikan pengobatan untuk memulihkan protein plasma.

### Sirosis Hati—Penurunan Sintesis Protein Plasma oleh Hati dan Retensi Natrium oleh Ginjal

Serangkaian kejadian yang serupa terjadi pada sirosis hati seperti pada sindrom nefrotik, hanya pada sirosis hati, penurunan konsentrasi protein plasma disebabkan oleh kerusakan sel hati, sehingga mengurangi kemampuan hati untuk membuat protein plasma yang cukup. Sirosis juga menyebabkan terjadinya jaringan fibrosa yang luas dalam jaringan hati. Hal ini kemudian meningkatkan tekanan kapiler di seluruh jaringan pembuluh darah portal, yang juga turut berperan pada kebocoran cairan dan protein ke dalam ruang peritoneal, suatu keadaan yang disebut asites.

Sekali cairan dan protein hilang dari sirkulasi, respons ginjal mirip dengan respons yang terlihat pada keadaan lain yang berhubungan dengan penurunan volume plasma. Pada keadaan ini, ginjal terus meretensi garam dan air sampai volume plasma dan tekanan arteri kembali normal. Pada beberapa kasus, volume plasma dapat benar-benar meningkat-

di atas normal akibat peningkatan kapasitas vaskular pada sirosis; tingginya tekanan dalam sirkulasi portal dapat sangat melebarkan vena sehingga meningkatkan kapasitas vaskular.

## Daftar Pustaka


Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association, *Hypertension* 47:296, 2006.

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial pressure, *Physiol Rev* 72:231, 1992.

Giebisch G, Hebert SC, Wang WH: New aspects of renal potassium *transport, Pflugers Arch 446:289, 2003.*

Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body *fluids, Science 252:1813, 1991.*

Granger JP, Hall JE: Role of the kidney in hypertension. In Lip GYH, Hall JE, eds: *Comprehensive Hypertension*, Philadelphia, 2008, Mosby-Elsevier, pp 241-264.

Hall JE, Granger JP, Hall ME, et al: Pathophysiology of hypertension. In *Hurst's The Heart*, ed 12, New York, 2008, McGraw-Hill Medical, pp 1570-1609.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, *eds: The Kidney—Physiology and Pathophysiology,* ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 1009-1046.

Hall JE:Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):s258, 1999.

Hebert SC, Desir G, Giebisch G, et al: Molecular diversity and regulation of *renal potassium channels, Physiol Rev 85:319, 2005.*

Hoenderop JG, Bindels RJ: Epithelial Ca2+ and Mg2+ channels in health *and disease, J Am Soc Nephrol 16:15, 2005.*

Huang CL, Kuo E: Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency, J *Am Soc Nephrol 18:2649, 2007.*

Murer H, Hernando N, Forster I, et al: Regulation of Na/Pi transporter in *the proximal tubule, Annu Rev Physiol 65:531, 2003.*

Schrier RW: Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? J Am Soc Nephrol 18:2028, 2007.

Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium magnesium and phosphate. In: Brenner BM, ed: The Kidney, ed 6, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 520-574.

Suzuki Y, Landowski CP, Hediger MA: Mechanisms and regulation of epithelial Ca2+ absorption in health and disease, *Annu Rev Physiol* 70:257, 2008.

Wall SM: Recent advances in our understanding of intercalated cells, Curr Opin Nephrol Hypertens 14:480, 2005

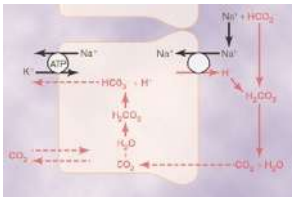
Warnock DG: Renal genetic disorders related to K+ and Mr, Annu Rev Physiol 64:845, 2002.

Worcester EM, Coe FL: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria, Semin Nephrol 28:120, 2008.

Young DB: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium-regulation, Am J Physiol 255:F811, 1988.

Young DB: Analysis of long-term potassium regulation, Endocr Rev 6:24, 1985.

# Pengaturan Asam-Basa



Pengaturan imbangan ion hidrogen ($H^+$) dalam beberapa hal sama dengan pengaturan ion lain dalam tubuh. Sebagai contoh, harus ada keseimbangan keseimbangan antara asupan atau produksi $H^+$ dari tubuh untuk mencapai homeostasis. Dan, seperti pada ion-ion lain, ginjal memainkan peran kunci dalam pengaturan pengeluaran H. Akan tetapi, pengaturan konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular yang tepat melibatkan jauh lebih banyak daripada eliminasi sederhana $H^+$ oleh ginjal. Juga terdapat berbagai mekanisme dapar asam-basa yang melibatkan darah, sel, dan paru yang penting untuk mempertahankan konsentrasi $H^+$ normal dalam cairan ekstraselular dan intrasel.

Dalam bab ini, dibahas berbagai mekanisme yang membantu mengatur konsentrasi $H^+$, dengan penekanan khusus pada pengaturan sekresi H oleh ginjal dan reabsorpsi, produksi, dan ekskresi ion bikarbonat ($HCO_3$-) oleh ginjal, yaitu salah satu komponen kunci sistem pengaturan asam-basa dalam cairan tubuh.

## Konsentrasi $H^+$ Diatur dengan Tepat

Pengaturan $H^+$ yang tepat sangat penting karena hampir semua aktivitas sistem enzim dalam tubuh dipengaruhi oleh konsentrasi $H^+$. Oleh karena itu, perubahan konsentrasi $H^+$ mengubah hampir semua fungsi seluruh sel dari tubuh.

Dibandingkan dengan ion-ion lain, konsentrasi $H^+$ dalam cairan tubuh normalnya dipertahankan pada tingkat yang rendah. Sebagai contoh, konsentrasi natrium dalam cairan ekstraselular (142 mEq/L) adalah sekitar 3,5 juta kali lebih besar dari konsentrasi normal $H^+$, yang rata-rata hanya 0,00004 mEq/L. Sama pentingnya, variasi normal konsentrasi $H^+$ dalam cairan ekstraselular hanya sekitar sepersejuta variasi normal konsentrasi ion natrium ($Na^+$). Jadi, ketepatan pengaturan $H^+$ menekankan kepentingannya bagi bermacam-macam fungsi sel.

## Asam dan Basa—Definisi dan Artinya

Ion hidrogen adalah proton tunggal bebas yang dilepaskan dari atom hidrogen.

Molekul yang mengandung atom hidrogen yang dapat melepaskan ion hidrogen dalam larutan disebut *asam*. Salah satu contohnya adalah asam hidroklorida (HCl), yang berionisasi dalam air membentuk ion hidrogen (H`) dan ion klorida (Cl-). Demikian juga, asam karbonat (H2CO3) berionisasi dalam air membentuk ion H' dan ion bikarbonat (HCO3-).

*Basa* adalah ion atau molekul yang dapat menerima H. Sebagai contoh, $HCO_3$- adalah suatu basa karena ion ini dapat berikatan dengan satu $H^+$ untuk membentuk H2CO3 Demikian juga, $HPO_4$- adalah suatu basa karena ion ini dapat menerima satu $H^+$ untuk membentuk $H2PO_4$. Protein dalam tubuh juga berfungsi sebagai basa karena beberapa asam amino yang membentuk protein memiliki muatan neto negatif yang dapat dengan mudah menerima $H^+$. Protein hemoglobin dalam sel darah merah dan protein dalam sel tubuh yang lain merupakan basa tubuh yang paling penting.

Istilah *basa* dan *alkali* sering digunakan sebagai sinonim. *Alkali* adalah suatu molekul yang terbentuk dari kombinasi satu atau lebih logam alkali natrium, kalium, litium dan seterusnya dengan ion dasar basa seperti ion hidroksil (OH-). Bagian basa dari molekul ini bereaksi secara cepat dengan $H^+$ untuk menghilangkan $H^+$ dari larutan; oleh karena itu, mereka bersifat khas basa. Oleh karena itu, istilah *alkalosis* adalah pengeluaran $H^+$ yang berlebihan dari cairan tubuh, sebaliknya penambahan $H^+$ yang berlebihan, dikenal sebagai *asidosis*.

**Asam dan Basa yang Kuat dan Lemah.** Asam kuat adalah asam yang dapat cepat terurai dan melepaskan terutama sejumlah besar ion $H^+$ dalam larutan. Contohnya adalah HCI. Asam lemah kecil kemungkinan untuk menguraikan ion-ionnya dan, oleh karena itu, kurang kuat melepaskan H. Contohnya adalah $H_2CO_3$. Basa kuat adalah basa yang bereaksi cepat dan kuat dengan H dan, oleh karena itu, dengan cepat menghilangkannya dari larutan. Contoh yang khas adalah OH-, yang bereaksi dengan $H^+$ untuk membentuk air ($H_2O$). Basa lemah yang khas adalah $HCO_3$- karena basa ini berikatan dengan H' jauh lebih lemah daripada OH-. Kebanyakan asam dan basa dalam cairan ekstraselular yang terlibat dalam pengaturan asam-basa normal adalah asam dan basa lemah. Asam dan basa lemah paling penting yang akan kita bahas secara terperinci adalah $H_2CO_3$ dan basa $HCO_3$-.

### Konsentrasi H+ dan pH Cairan Tubuh Normal serta Perubahan yang Terjadi pada Asidosis dan Alkalosis.

Seperti yang sudah dibahas sebelumnya, konsentrasi $H^+$ darah normalnya dipertahankan dalam batas ketat sekitar nilai normal 0,00004 mEq/L (40 nEq/L). Variasi normal hanya sekitar 3 sampai 5 nEq/L, tetapi dalam kondisi yang ekstrem, konsentrasi $H^+$ dapat bervariasi dari serendah 10 nEq/L sampai setinggi 160 nEq/L tanpa menyebabkan kematian.

Oleh karena konsentrasi $H^+$ normalnya rendah dan karena jumlah yang kecil ini tidak praktis, biasanya konsentrasi $H^+$ dinyatakan dalam skala logaritma, dengan menggunakan satuan pH. pH berhubungan dengan konsentrasi $H^+$ yang sebenarnya melalui rumus berikut ini (konsentrasi $H^+$ dinyatakan dalam *ekuivalen* per liter):

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

Sebagai contoh, normal $[H^+]$ adalah 40 nEq/L (0,00000004 Eq/L). Oleh karena itu, pH normal adalah:

$$pH = -\log [0.00000004]$$
$$pH = 7.4$$

Dari rumus ini, kita dapat melihat bahwa pH berbanding terbalik dengan konsentrasi $H^+$; oleh karena itu, pH yang rendah berhubungan dengan konsentrasi $H^+$ yang tinggi dan pH yang tinggi berhubungan dengan konsentrasi $H^+$ yang rendah.

Nilai pH normal darah arteri adalah 7,4; sedangkan pH darah vena dan cairan interstisial sekitar 7,35 akibat jumlah ekstra karbon dioksida ($CO_2$) yang dibebaskan dari jaringan untuk membentuk $H_2CO_3$ dalam cairan ini (Tabel 30-1). Oleh karena pH normal darah arteri adalah 7,4; seseorang dianggap mengalami *asidosis* bila pH turun di bawah nilai ini dan mengalami *alkalosis* bila pH meningkat di atas 7,4. Seseorang dapat hidup lebih dari beberapa jam dengan batas bawah pH sekitar 6,8; dan batas atas pH sekitar 8,0.

pH intrasel biasanya sedikit lebih rendah daripada pH plasma karena metabolisme sel menghasilkan asam, terutama H,CO3. Bergantung pada jenis sel, pH cairan intraselular diperkirakan berkisar antara 6,0 dan 7,4. Hipoksia jaringan dan aliran darah yang buruk ke jaringan dapat menyebabkan akumulasi asam dan dapat menurunkan pH intrasel

**Tabel 30-1** pH dan Konsentrasi $H^+$ dalam Cairan Tubuh

| | Konsentrasi H+ (mEq/L) | pH |
|---|---|---|
| Cairan intraselular | | |
| Darah arteri | $4.0 \times 10^{-5}$ | 7.40 |
| Darah vena | $4.5 \times 10^{-5}$ | 7.35 |
| Cairan interstisial | $4.5 \times 10^{-5}$ | 7.35 |
| Cairan intraselular | $1 \times 10^{-3}$ to $4 \times 10^{-5}$ | 6.0-7.4 |
| Urine | $3 \times 10^{-2}$ to $1 \times 10^{-5}$ | 4.5-8.0 |
| HCl lambung | 160 | 0.8 |

pH urine dapat berkisar dari 4,5 sampai 8,0; bergantung pada status asam-basa cairan ekstraselular. Seperti yang akan dibahas kemudian, ginjal berperan penting dalam mengoreksi kelainan konsentrasi H' cairan ekstraselular dengan mengekskresikan asam atau basa pada kecepatan yang bervariasi.

Contoh ekstrem dari suatu cairan tubuh yang bersifat asam adalah HCl yang disekresikan ke dalam lambung oleh sel oksintik (parietal) dan mukosa lambung, seperti yang dibahas pada Bab 64. Konsentrasi $H^+$ dalam sel ini sekitar 4 juta kali lebih besar daripada konsentrasi hidrogen dalam darah, dengan pH 0,8. Pada sisa dari bab ini, kita akan membahas pengaturan konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular.

## Bertahan terhadap Perubahan Konsentrasi $H^+$: Dapar, Paru, dan Ginjal

Tiga sistem utama mengatur konsentrasi $H^+$ dalam cairan tubuh untuk mencegah asidosis atau alkalosis: (1) *sistem dapar asam-basa kimiawi dalam cairan tubuh*, yang dengan segera berikatan dengan asam atau basa untuk mencegah perubahan konsentrasi $H^+$ yang berlebihan; (2) *pusat pernapasan*, yang mengatur pembuangan $CO_2$ (dan, oleh karena itu, $H_2CO_3$) dari cairan ekstraselular; dan (3) ginjal, yang dapat mengekskresikan urine asam atau urine alkali, sehingga menyesuaikan kembali konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular menuju normal selama asidosis atau alkalosis.

Bila terjadi perubahan konsentrasi $H^+$, sistem dapar cairan tubuh bekerja dalam waktu beberapa detik untuk memperkecil perubahan ini. Sistem dapar tidak mengeluarkan $H^+$ dari tubuh atau menambahnya ke dalam tubuh tetapi hanya menjaga agar ion-ion tersefiut tetap terikat sampai keseimbangan tercapai kembali.

Garis pertahanan kedua, sistem pernapasan, bekerja dalam beberapa menit untuk mengeluarkan $CO_2$ dan, oleh karena itu, $H_2CO_3$ dari tubuh.

Kedua garis pertahanan pertama ini menjaga konsentrasi $H^+$ dari perubahan yang terlalu besar sampai garis pertahanan ketiga yang bereaksi lebih lambat, yaitu *ginjal*, dapat mengeluarkan kelebihan asam atau basa dari tubuh. Walaupun ginjal relatif lambat memberi respons dibandingkan dengan pertahanan lain, ginjal merupakan sistem pengatur asam-basa yang paling kuat yang bekerja selama beberapa jam sampai beberapa hari.

## Pendaparan $H^+$ dalam Cairan Tubuh

Dapar adalah zat apa pun yang secara reversibel dapat mengikat $H^+$.Bentuk umum dari reaksi dapar adalah:

$$\text{Dapar} + H^+ \rightleftharpoons H\ \text{Dapar}$$

Pada contoh ini, H* bebas berikatan dengan dapar untuk membentuk asam lemah (dapar H) yang dapat tetap sebagai molekul yang tidak berdisosiasi maupun yang berdisosiasi kembali menjadi dapar dan H. Bila konsentrasi H* meningkat, reaksi dipaksa bergeser ke kanan dan lebih banyak H' yang

yang berikatan dengan dapar, selama dapar masih tersedia. Sebaliknya, bila konsentrasi $H^+$ menurun, reaksi bergeser ke arah kiri dan $H^+$ dilepaskan dari dapar. Dengan cara ini, perubahan konsentrasi $H^+$ diperkecil.

Kita akan menyadari pentingnya dapar cairan tubuh dengan cepat bila kita mengingat konsentrasi $H^+$ yang rendah di cairan tubuh dan jumlah produksi asam yang relatif besar oleh tubuh setiap harinya. Sebagai contoh, sekitar 80 miliekuivalen $H^+$ dimakan atau diproduksi setiap hari melalui metabolisme, sedangkan konsentrasi $H^+$ dalam cairan tubuh normalnya hanya sekitar 0,00004 mEq/L. Tanpa pendaparan, produksi dan asupan asam sehari-harinya akan menyebabkan perubahan besar pada konsentrasi $H^+$ cairan tubuh.

Kerja dapar asam-basa kemungkinan dapat dijelaskan paling baik dengan memikirkan sistem dapar yang secara kuantitatif paling penting dalam cairan ekstraselular sistem dapar bikarbonat.

## Sistem Dapar Bikarbonat

Sistem dapar bikarbonat terdiri atas larutan air yang mengandung dua unsur: (1) asam lemah, $H_2CO_3$, dan (2) garam bikarbonat, seperti $NaHCO_3$.

$H_2CO_3$ dibentuk dalam tubuh oleh reaksi $CO_2$ dengan $H_2O$.

$$CO_2 + H_2O \xleftarrow{\text{Karbonik anhidrase}} H_2CO_3$$

Reaksi ini lambat, dan sangat sedikit jumlah $H_2CO_3$ yang dibentuk kecuali bila ada enzim *anhidrase karbonat*. Enzim ini sangat banyak terutama di dinding alveoli paru, tempat $CO_2$ dilepaskan; anhidrase karbonat juga ditemukan di sel epitel tubulus ginjal, tempat $CO_2$ bereaksi dengan $H_2O$ untuk membentuk $H_2CO_3$.

$H_2CO_3$ berionisasi secara lemah untuk membentuk sejumlah kecil H dan $HCO_3$-:

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Komponen kedua dari sistem, yaitu garam bikarbonat, terutama terdapat sebagai natrium bikarbonat ($NaHCO_3$) dalam cairan ekstraselular. $NaHCO_3$ terionisasi hampir lengkap untuk membentuk ion bikarbonat ($HCO_3$-) dan ion-ion natrium ($Na^+$) sebagai berikut.

$$NaHCO_3 \rightleftarrows Na^+ + HCO_3^-$$

Sekarang, dengan memasukkan semua sistem bersama-sama, kita akan mendapatkan sebagai berikut.

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + \underbrace{HCO_3^-}_{+\ Na^+}$$

Akibat lemahnya penguraian $H_2CO_3$, konsentrasi $H^+$ menjadi sangat kecil.

Bila asam kuat seperti HCl ditambahkan ke dalam larutan dapar bikarbonat, peningkatan $H^+$ yang dilepaskan dari asam (HCI→ $H^+$ + CI-) didapar oleh $HCO_3$-.

$$\uparrow H^+ + HCO_3 \rightarrow \overrightarrow{H_2CO_3} \rightarrow CO_2 + H_2O$$

Sebagai hasilnya, lebih banyak $H_2CO_3$ yang dibentuk, menyebabkan peningkatan produksi $CO_2$ dan $H_2O$. Dari reaksi ini, kita dapat melihat bahwa H* dari asam kuat, yaitu HCI, bereaksi dengan $HCO_3$- untuk membentuk asam yang sangat lemah, yaitu $H2CO_3$, yang kemudian membentuk $CO_2$ dan H2O. $CO_2$ yang berlebihan sangat merangsang pernapasan, yang mengeluarkan $CO_2$ dari cairan ekstraselular.

Reaksi yang sebaliknya terjadi bila suatu basa kuat, seperti natrium hidroksida (NaOH), ditambahkan ke dalam larutan dapar bikarbonat.

$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

Dalam hal ini, OH- dari NaOH berikatan dengan H2CO3 untuk membentuk HCO3- tambahan. Jadi, basa lemah NaHCO3 menggantikan basa kuat NaOH. Pada waktu yang bersamaan, konsentrasi H2CO3 menurun (karena bereaksi dengan NaOH), menyebabkan lebih banyak CO2 berikatan dengan H20 untuk menggantikan H2CO3.

$$\underset{+\ NaOH}{CO_2 + H_2O \longrightarrow H_2CO_3} \longrightarrow \underset{+\ Na}{\uparrow HCO_3^- + H^+}$$

Oleh karena itu, hasil akhirnya adalah kecenderungan penurunan kadar $CO_2$ dalam darah; tetapi penurunan $CO_2$ dalam darah menghambat pernapasan dan menurunkan laju ekspirasi $CO_2$. Peningkatan $HCO_3$- yang terjadi dalam darah dikompensasi oleh peningkatan ekskresi $HCO_3$ oleh ginjal.

**Dinamika Kuantitatif Sistem Dapar Bikarbonat** Sampai batas tertentu, semua asam, termasuk $H_2CO$ , diionisasi. Berdasarkan pertimbangan keseimbangan massa, konsentrasi H dan $HCO_3$ sebanding dengan konsentrasi $H_2CO_3$.

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Untuk asam apa pun, perbandingan konsentrasi asam dengan ion-ion disosiasinya ditentukan oleh *konstanta disosiasi K.*

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3} \qquad (1)$$

Persamaan ini menunjukkan bahwa dalam larutan $H_2CO_3$, jumlah $H^+$ bebas sama dengan:

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-} \qquad (2)$$

Konsentrasi $H_2CO$ yang tidak berdisosiasi tidak dapat diukur dalam larutan karena dengan cepat berdisosiasi menjadi $CO_2$ dan $H_2O$ atau menjadi $H^+$ dan $HCO_3$-. Akan tetapi, $CO_2$ yang terlarut dalam darah berbanding lurus dengan jumlah $H_2CO_3$ yang tidak berdisosiasi. Oleh karena itu, persamaan 2 dapat ditulis kembali sebagai:

$$H^+ = K \times \frac{CO_2}{HCO_3^-} \qquad (3)$$

Konstanta disosiasi (K) untuk persarnaan 3 hanya sekitar 1/400 dari konstanta disosiasi ($K^+$) pada persamaan 2 karena rasio keseimbangan antara $H_2CO_3$ dan $CO_2$ adalah 1:400.

Persamaan 3 ditulis sebagai jumlah total $CO_2$ yang terlarut dalam larutan. Akan tetapi, kebanyakan laboratorium klinis lebih mengukur tekanan $CO_2$ darah ($PCO_2$) daripada jumlah $CO^+$ yang sebenarnya. Untungnya, jumlah $CO_2$ dalam darah merupakan

fungsi linier dari PCO, dikalikan koefisien kelarutan untuk CO, dalam keadaan fisiologis, koefisien kelarutan untuk CO, adalah 0,03 mmol/mm Hg pada suhu tubuh. Ini berarti 0,03 mmol H2CO3 terdapat dalam darah untuk setiap mm Hg PCO, yang terukur. Oleh sebab itu, persamaan 3 dapat ditulis ulang sebagai:

$$H^+ = K \times \frac{(0.03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (4)$$

**Persamaan Henderson-Hasselbalch**. Seperti yang sudah dibahas sebelumnya, konsentrasi H' lebih biasa dinyatakan dalam unit pH daripada dalam konsentrasi yang sebenarnya. Ingat kembali bahwa pH dinyatakan sebagai pH = —log H.

Konstanta disosiasi dapat dinyatakan dengan cara yang serupa.

$$pK = -\log K$$

Oleh karena itu, kita dapat menyatakan konsentrasi H' pada persamaan 4 dalam unit pH dengan mengambil logaritma negatif dari persamaan tersebut, yang menghasilkan:

$$-\log H^+ = -\log pK - \log \frac{(0.03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (5)$$

Oleh karena itu,

$$pH = pK - \log \frac{(0.03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (6)$$

Daripada bekerja dengan suatu logaritma negatif, kita dapat mengubah tanda logaritma dan membalik pembilang dan penyebut dalam persamaan terakhir, dengan menggunakan hukum logaritma sehingga menghasilkan:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0.03 \times Pco_2)} \quad (7)$$

Untuk sistem dapar bikarbonat, pK adalah 6,1; dan persamaan 7 dapat ditulis sebagai:

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{0.03 \times Pco_2} \quad (8)$$

Persamaan 8 adalah persamaan Henderson-Hasselbalch, dan dengan persamaan tersebut, kita dapat menghitung pH suatu larutan bila konsentrasi molar $HCO_3^-$ dan $PCO_2$ diketahui.

Dari persamaan Henderson-Hasselbalch, jelaslah bahwa peningkatan konsentrasi HCO3- menyebabkan pH meningkat, menggeser keseimbangan asam-basa menuju alkalosis. Peningkatan PCO, menyebabkan pH menurun, menggeser keseimbangan asam-basa menuju asidosis.

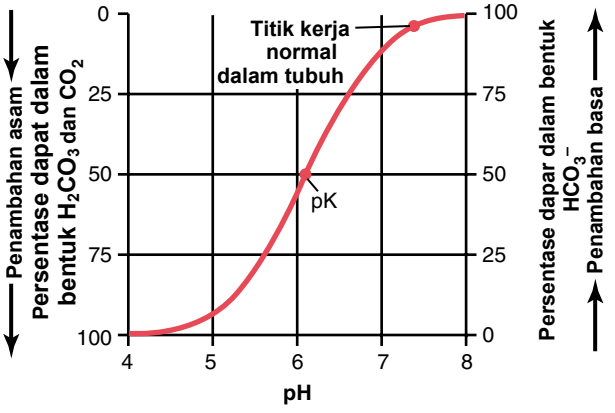
Persamaan Henderson-Hasselbalch, selain untuk menentukan faktor-faktor penentu pengaturan pH normal dan keseimbangan asam-basa dalam cairan ekstraselular, juga memberikan gambaran mengenai kontrol fisiologis komposisi asam dan basa cairan ekstraselular. Seperti yang akan dibahas kemudian, konsentrasi HCO3- *diatur terutama oleh ginjal, sedangkan $PCO_2$ dalam cairan ekstraselular diatur oleh laju pernapasan.* Dengan meningkatkan laju pernapasan, paru mengeluarkan $CO_2$ dari plasma, dan dengan menurunkan pernapasan, paru meningkatkan $PCO_2$. Homeostasis asam-basa fisiologis normal adalah hasil usaha dari paru dan ginjal yang terkoordinasi, dan gangguan asam-basa terjadi bila salah satu atau kedua mekanisme pengatur ini terganggu, sehingga inengubah konsentrasi $HCO_3$- atau $PCO_2$ dalam cairan ekstraselular.

Bila gangguan keseimbangan asam-basa adalah akibat perubahan primer konsentrasi $HCO_3$- cairan ekstraselular, gangguan tersebut disebut gangguan asam-basa *metabolik*. Oleh karena itu, asidosis yang disebabkan oleh penurunan primer konsentrasi $HCO_3$- disebut *asidosis metabolik,* sedangkan alkalosis yang disebabkan oleh peningkatan primer pada konsentrasi $HCO_3$ disebut alkalosis metabolik. Asidosis yang disebabkan oleh peningkatan $PCO_2$ disebut *asidosis respiratorik*, sedangkan alkalosis yang disebabkan oleh penurunan PCO, disebut *alkalosis respiratorik.*

**Kurva Titrasi Sistem Dapar Bikarbonat.** Gambar 30-1 menunjukkan perubahan pH cairan ekstraselular ketika rasio $HCO_3$- terhadap $CO_2$ cairan ekstraselular diubah. Bila konsentrasi kedua komponen ini sama besar, sisi sebelah kanan persamaan 8 menjadi log 1, yang sama dengan 0. Oleh karena itu, bila kedua komponen sistem dapar sama, pH larutan sama dengan pK (6,1) pada sistem dapar bikarbonat. Bila ditambahkan basa ke dalam sistem, sebagian $CO_2$ yang terlarut diubah menjadi $HCO_3$-, menyebabkan peningkatan rasio $HCO_3$ terhadap $CO_2$ dan peningkatan pH, seperti yang terlihat dari persamaan Henderson-Hasselbalch. Bila ditambahkan asam, sistem didapar oleh HCO3-, yang kemudian diubah menjadi $CO_2$ terlarut, menurunkan rasio $HCO_3$ terhadap $CO_2$ dan menurunkan pH cairan ekstraselular.

**"Kekuatan Dapar" Ditentukan oleh Jumlah dan Konsentrasi Relatif dari Komponen Dapar.** Dari kurva titrasi pada Gambar 30-1, terlihat beberapa hal. Pertama, pH sistem sama dengan pK ketika masing-masing komponen ($HCO_3$ dan $CO_2$) merupakan 50 persen konsentrasi total sistem dapar. Kedua, sistem dapar paling efektif pada bagian tengah kurva, tempat pH mendekati pK sistem. Ini berarti bahwa perubahan pH untuk setiap jumlah tertentu penambahan asam atau basa ke sistem adalah terkecil bila nilai pH dekat nilai pK sistem. Sistem dapar masih agak efektif untuk unit pH 1,0 pada kedua sisi pK, sedangkan untuk sistem dapar bikarbonat berkisar dan pH sekitar 5,1 hingga 7,1 unit. Di luar batas ini, kekuatan dapar dengan cepat berkurang. Bila semua $CO_2$ telah diubah menjadi $HCO_3$-atau bila semua $HCO_3$ telah diubah menjadi $CO_2$, sistem tidak lagi mempunyai kekuatan dapar.

Konsentrasi mutlak dapar juga merupakan faktor penting dalam menentukan kekuatan dapar suatu sistem. Pada konsentrasi dapar yang rendah, hanya dengan penambahan sejumlah kecil asam atau basa ke dalam larutan dapat sangat mengubah pH.




**Gambar 30-1** Kurva titrasi untuk sistem dapar bikarbonat yang menunjukkan pH cairan ekstraselular bila persentase dapar dalam bentuk $HCO_3$- dan $CO_2$ (atau $H_2CO3$) diubah.

**Sistem Dapar Bikarbonat merupakan Dapar Ekstrasel yang Paling Penting.** Dari kurva titrasi yang ditunjukkan pada Gambar 30-1, kita tidak akan menyangka sistem dapar bikarbonat sangat kuat karena dua alasan berikut. Pertama, pH cairan ekstraselular sekitar 7,4; sedangkan pK sistem dapar bikarbonat adalah 6,1. Hal ini berarti terdapat sistem dapar bikarbonat dalam bentuk $HCO_3$ sebanyak 20 kali lebih besar daripada bentuk $CO_2$ yang terlarut. Oleh karena alasan ini, sistem tersebut bekerja pada bagian kurva dapar yang kecuramannya rendah dan kekuatan daparnya lemah. Kedua, konsentrasi kedua unsur sistem bikarbonat, yaitu $CO_2$ dan $HCO_3$-, tidak besar.

Walaupun sistem dapar bikarbonat memiliki ciri-ciri tersebut, sistem dapar bikarbonat merupakan dapar ekstrasel yang paling kuat dalam tubuh. Sifat yang jelas berlawanan ini terutama berhubungan dengan kenyataan bahwa kedua unsur sistem dapar, $HCO_3$- dan $CO_2$, diatur masing-masing oleh ginjal dan paru, seperti akan dibahas kemudian. Sebagai hasil dari pengaturan ini, pH cairan ekstraselular dapat diatur dengan tepat oleh kecepatan relatif pengeluaran dan penambahan $HCO_3$- oleh ginjal dan kecepatan pengeluaran $CO_2$ oleh paru-paru.

## Sistem Dapar Fosfat

Walaupun sistem dapar fosfat tidak berperan penting sebagai dapar cairan ekstraselular, sistem dapar ini berperan penting dalam pendaparan cairan tubulus ginjal dan cairan intraselular.

Unsur utama dalam sistem dapar fosfat adalah $H_2PO_4$- dan $HPO_4^-$. Bila suatu asam kuat seperti HCI ditambahkan ke dalam campuran kedua zat ini, hidrogen diterima oleh basa $HPO_4$- dan diubah menjadi $H_2PO_4^-$.

$$HCl + Na_2HPO_4 \rightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$$

Hasil dari reaksi ini, asam kuat, yaitu HCI, digantikan oleh sejumlah asam lemah tambahan, $NaH_2PO_4$, dan penurunan pH menjadi minimal. Bila suatu basa kuat, seperti NaOH, ditambahkan ke dalam sistem dapar, $OH^-$ didapar oleh $H_2PO_4^+$ untuk membentuk sejumlah $HPO_4^+$ $H_2O$ tambahan.

Bila suatu basa kuat, seperti NaOH, ditambahkan ke dalam sistem dapar, OH- didapar oleh $H_2PO_4^-$ untuk membentuk sejumlah $HPO_4^+$ $H_2O$ tambahan.

$$NaOH + NaH_2PO_4 \rightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$$

Dalam keadaan ini, suatu basa kuat, NaOH, ditukar dengan suatu basa lemah, $NaH_2PO_4$, yang menyebabkan pH hanya meningkat sedikit.

Sistem dapar fosfat memiliki pK 6,8; yang tidak jauh dari pH norma17,4 dalam cairan tubuh; keadaan ini membuat sistem tersebut dapat bekerja mendekati kekuatan dapar maksimum. Akan tetapi, konsentrasinya dalam cairan ekstraselular rendah, hanya sekitar 8 persen dari konsentrasi dapar bikarbonat. Oleh karena itu, kekuatan dapar total dari sistem fosfat dalam cairan ekstraselular jauh lebih kecil dibandingkan dengan kekuatan sistem dapar bikarbonat.

Berbeda dengan perannya yang tidak begitu bermakna sebagai dapar ekstrasel, *dapar fosfat sangat penting dalam cairan tubulus tubulus ginjal* untuk dua alasan berikut. (1) fosfat biasanya menjadi sangat pekat dalam tubulus, sehingga meningkatkan kekuatan dapar sistem fosfat, dan(2) cairan tubulus biasanya mempunyai pH yang lebih rendah daripada cairan ekstraselular, sehingga kisaran kerja dapar lebih mendekati pK (6,8) sistem.

*Sistem dapar fosfat juga penting dalam pendaparan cairan intraselular* karena konsentrasi fosfat dalam cairan ini beberapa kali lebih besar daripada dalam cairan ekstraselular. Selain itu, pH cairan intraselular lebih rendah daripada pH cairan ekstraselular dan oleh karena itu biasanya lebih mendekati pK sistem dapar fosfat dibandingkan dengan cairan ekstraselular.

## Protein merupakan Dapar Intrasel yang Penting.

Protein termasuk dapar yang paling banyak dalam tubuh karena konsentrasinya yang tinggi, terutama di dalam sel.

pH sel, walaupun sedikit lebih rendah daripada pH dalam cairan ekstraselular, namun perubahannya kira-kira sebanding dengan perubahan pH cairan ekstraselular. Ada sedikit H dan HCO3- yang berdifusi melalui membran sel, walaupun ion-ion ini membutuhkan waktu beberapa jam untuk menjadi seimbang dengan cairan ekstraselular, kecuali keseimbangan cepat yang terjadi di dalam sel darah merah. Akan tetapi, $CO_2$ dapat dengan cepat berdifusi melalui semua membran sel. *Dlfusi unsur sistem dapar bikarbonat menyebabkan pH cairan intraselular berubah ketika terjadi perubahan pH cairan ekstraselular.* Oleh karena alasan ini, sistem dapar di dalam sel membantu mencegah perubahan pH cairan ekstraselular tetapi mungkin membutuhkan waktu beberapa jam untuk menjadi efektif secara maksimal.

Dalam sel darah merah, hemoglobin (Hb) adalah dapar yang penting sebagai berikut.

$$H^+ + Hb \rightleftharpoons HHb$$

*Kira-kira 60 sampai 70 persen dapar kimia total cairan tubuh berada dalam sel-sel, yang sebagian besar dihasilkan dari protein intrasel.* Akan tetapi, kecuali untuk sel-sel darah merah, lambatnya pergerakan $H^+$ dan $HCO_3$- melalui membran sel sering memperlambat sampai beberapa jam kemampuan maksimal protein intrasel untuk mendapar gangguan asam-basa ekstrasel.

Selain konsentrasi protein yang tinggi dalam sel, faktor lain yang turut berperan pada kekuatan daparnya adalah karena pK kebanyakan sistem protein ini hampir mendekati pH intrasel.

**Prinsip Isohidrik: Semua Dapar dalam Satu Larutan Berada dalam Keseimbangan dengan Konsentrasi $H^+$ yang Sama** Kita telah membahas sistem dapar seolah-olah masing-masing sistem bekerja secara sendiri-sendiri dalam cairan tubuh. Akan tetapi, semua sistem bekerja bersama-sama karena $H^+$ bersifat umum untuk reaksi di semua sistem. Oleh karena itu, bila ada perubahan pada konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular, keseimbangan semua sistem dapar berubah pada waktu yang bersamaan. Fenomena ini disebut prinsip isohidrik dan digambarkan oleh rumus berikut.

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} \quad K = \frac{HA_3}{A_3} \times$$

$K_1$, $K_2$, $K_3$, adalah konstanta disosiasi masing-masing asam berikut, $HA_1$, $HA_2$, $HA_3$, dan $A_1$, $A_2$, $A_3$ adalah konsentrasi ion negatif bebas yang membentuk basa dan ketiga sistem dapar.

Dampak prinsip ini adalah, kondisi apa pun yang mengubah keseimbangan salah satu sistem dapar juga mengubah keseimbangan semua sistem yang lain karena sistem dapar sebenarnya saling mendapar dengan menggeser $H^+$ maju dan mundur di antara mereka.

## Pengaturan Pernafasan terhadap Keseimbangan Asam-Basa

Garis pertahanan kedua terhadap gangguan asam-basa adalah pengaturan konsentrasi $CO_2$ cairan ekstraselular oleh paru. Peningkatan ventilasi akan mengeluarkan $CO^2$ dari cairan ekstraselular, yang melalui kerja massal, akan mengurangi konsentrasi H. Sebaliknya, penurunan ventilasi akan meningkatkan $CO_2$, yang juga meningkatkan konsentrasi $H^+$ dalam cairan ekstraselular.

### Ekspirasi $CO_2$ oleh Paru Mengimbangi Pembentukan $CO_2$ Metabolik

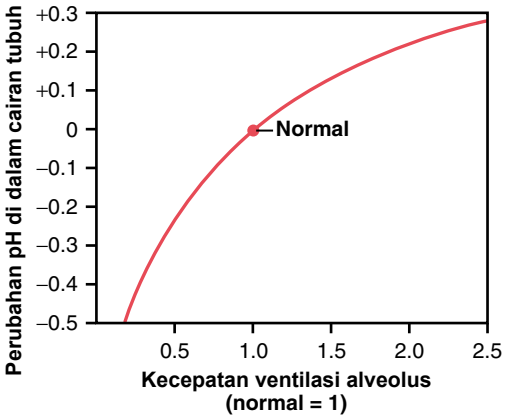
$CO_2$ dibentuk secara terus-menerus dalam tubuh melalui proses metabolisme intrasel. Setelah dibentuk, $CO_2$ berdifusi dari sel masuk ke dalam cairan interstisial dan darah, dan aliran darah mengangkut $CO_2$ ke paru, tempat $CO_2$ berdifusi ke dalam alveoli dan kemudian dipindahkan ke atmosfer melalui ventilasi paru. Normalnya, terdapat sekitar 1,2 mol/L CO, yang terlarut di dalam cairan ekstraselular, yang sama dengan $PCO_2$ sebesar 40 mm Hg.

Bila kecepatan pembentukan CO, metabolik meningkat, $PCO_2$ cairan ekstraselular juga meningkat. Sebaliknya, penurunan kecepatan metabolik menurunkan $PCO_2$. Bila kecepatan ventilasi paru meningkat, $CO_2$ dihembuskan keluar dari paru dan $PCO_2$ dalam cairan ekstraselular menurun. Oleh karena itu, perubahan ventilasi paru atau perubahan kecepatan pembentukan $CO_2$ oleh jaringan dapat mengubah $PCO_2$ cairan ekstraselular.

### Peningkatan Ventilasi Alveolus Menurunkan Konsentrasi $H^+$ Cairan ekstraselular dan Meningkatkan pH

Bila pembentukan $CO_2$ metabolik tetap konstan, satu- satunya faktor lain yang memengaruhi $PCO_2$ cairan ekstraselular adalah kecepatan ventilasi alveolus. Semakin tinggi ventilasi alveolus, semakin rendah $PCO_2$; sebaliknya, semakin rendah kecepatan ventilasi alveolus, semakin tinggi $PCO_2$. Seperti telah dibahas sebelumnya, bila konsentrasi $CO_2$ meningkat, konsentrasi $H_2CO_3$ dan konsentrasi $H^+$ juga meningkat, sehingga menurunkan pH cairan ekstraselular.

Gambar 30-2 menunjukkan perkiraan perubahan pH darah yang disebabkan oleh peningkatan atau penurunan kecepatan ventilasi alveolus. Perhatikan peningkatan ventilasi alveolus sampai sekitar dua kali nilai normal akan meningkatkan pH

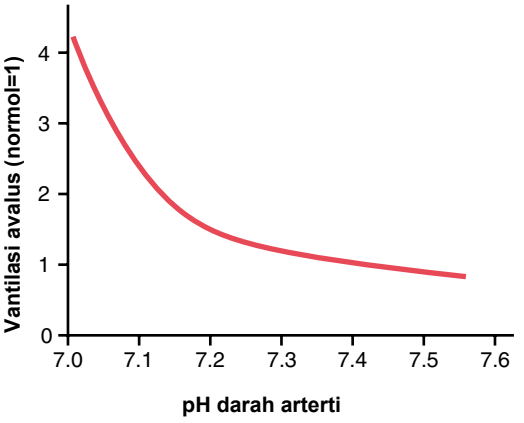



**Gambar 30-2** Perubahan pH cairan ekstraselularyang disebabkan oleh peningkatan atau penurunan kecepatan ventilasi alveolus, dinyatakan dalam beberapa kali normal.

cairan ekstraselular sekitar 0,23. Bila pH cairan tubuh 7,40 dengan ventilasi alveolus normal, peningkatan 2 kali kecepatan ventilasi akan meningkatkan pH menjadi sekitar 7,63. Sebaliknya, penurunan ventilasi alveolus sampai seperempat normal akan mengurangi pH sebesar 0,45. Artinya, bila pH 7,4 pada ventilasi alveolus normal, penurunan ventilasi sampai seperempat normal akan mengurangi pH menjadi 6,95. Oleh karena kecepatan ventilasi alveolus dapat berubah dengan nyata, dan serendah 0 sampai 15 kali normal, kita dapat dengan mudah memahami seberapa besar pH cairan tubuh dapat diubah oleh sistem pernapasan.

### Peningkatan Konsentrasi $H^+$ Merangsang Ventilasi Alveolus

Tidak hanya kecepatan ventilasi alveolus saja yang memengaruhi konsentrasi $H^+$ dengan mengubah $PCO_2$ cairan tubuh, tetapi konsentrasi $H^+$ juga memengaruhi kecepatan ventilasi alveolus. Jadi, Gambar 30-3 menunjukkan bahwa kecepatan ventilasi alveolus meningkat empat sampai lima kali kecepatan normal sewaktu pH turun dan nilai normal 7,4 menjadi 7,0 yang sangat asam. Sebaliknya, saat pH plasma meningkat di atas 7,4; keadaan ini menyebabkan penurunan kecepatan ventilasi. Seperti yang dapat kita lihat pada grafik perubahan kecepatan ventilasi per perubahan unit pH jauh lebih besar pada penurunan kadar pH (sama dengan peningkatan konsentrasi $H^+$) dibandingkan.




**Gambar 30-3** Pengaruh pH darah terhadap kecepatan ventilasi alveolus.

Seperti yang dapat kita lihat pada grafik perubahan kecepatan ventilasi per perubahan unit pH jauh lebih besar pada penurunan kadar pH (sama dengan peningkatan konsentrasi H+) dibandingkandengan peningkatan kadar pH. Alasan untuk hal ini adalah bahwa sewaktu kecepatan ventilasi alveolus menurun, karena peningkatan pH (penurunan konsentrasi $H^+$), jumlah penambahan oksigen ke dalam darah menurun dan tekanan parsial oksigen ($PO_2$) di dalam darah juga menurun, yang merangsang kecepatan ventilasi. Oleh karena itu, kompensasi pernapasan untuk peningkatan pH tidak seefektif respons terhadap penurunan pH yang nyata.

**Pengaturan Umpan Balik Konsentrasi $H^+$ oleh Sistem Pernapasan.** Karena peningkatan konsentrasi $H^+$ merangsang pernapasan dan karena peningkatan ventilasi alveolus menurunkan konsentrasi $H^+$, sistem pernapasan bekerja sebagai pengatur umpan balik negatif lazim untuk konsentrasi $H^+$:

$[H^+]$ = Ventilasi alveolus

$\ominus$ ↑

$P_{CO_2}$

Jadi, bila konsentrasi $H^+$ meningkat di atas normal, sistem pernapasan dirangsang, dan ventilasi alveolus meningkat. Keadaan ini menurunkan $PCO_2$ cairan ekstraselular dan mengurangi konsentrasi $H^+$ kembali menuju normal. Sebaliknya, bila konsentrasi $H^+$ turun di bawah normal, terjadi depresi pusat pernapasan, ventilasi alveolus menurun, dan konsentrasi H* meningkat kembali menuju normal.

**Efisiensi Pengaturan Pernapasan terhadap Konsentrasi H.** Pengaturan pernapasan tidak dapat mengembalikan konsentrasi $H^+$ sepenuhnya menjadi normal bila gangguan di luar sistem pernapasan telah mengubah pH. Biasanya, mekanisme pernapasan untuk mengatur konsentrasi $H^+$ mempunyai efektivitas antara 50 dan 75 persen, sama dengan peningkatan umpan balik dari 1 ke 3. Artinya, bila pH tiba-tiba menurun melalui penambahan asam ke dalam cairan ekstraselular dan pH turun dan 7,4 menjadi 7,0; sistem pernapasan dapat mengembalikan pH menjadi sekitar 7,2 sampai 7,3. Respons ini terjadi dalam waktu 3 sampai 12 menit

**Kekuatan Pendaparan Sistem Pernapasan.** *Pengaturan pernapasan terhadap keseimbangan asam basa merupakan sistem dapar jenisfisiologis* karena pengaturan ini bekerja dengan cepat dan menjaga konsentrasi $H^+$ dari perubahan yang terlalu besar sampai ginjal yang berespons lambat dapat menghilangkan ketidak-seimbangan tersebut. Pada umumnya, keseluruhan kekuatan dapar sistem pernapasan satu sampai dua kali lebih besar dan pada kekuatan dapar gabungan seluruh dapar kimia lain dalam cairan ekstraselular. Artinya, satu sampai dua kali lebih banyak asam atau basa yang secara normal dapat didapar oleh mekanisme ini daripada oleh dapar kimia.

**Gangguan Fungsi Paru Dapat Menyebabkan Asidosis Respiratorik.** Sejauh ini kita telah membahas peran mekanisme pernapasan normal sebagai alat untuk mendapar perubahan konsentrasi H. Akan tetapi, gangguan pernapasan dapat juga menyebabkan perubahan konsentrasi H. Sebagai contoh, gangguan fungsi paru, seperti emfisema berat, menurunkan kemampuan paru untuk mengeluarkan $CO_2$ keadaan ini kemudian menyebabkan penumpukan $CO_2$ dalam cairan ekstraselular dan kecenderungan ke arah asidosis respiratorik.

Kemampuan untuk memberi respons terhadap asidosis metabolik juga menjadi terganggu karena penurunan kompensasi $PCO_2$ yang normal terjadi melalui peningkatan ventilasi, menjadi berkurang. Pada keadaan ini, ginjal menjadi mekanisme fisiologis tunggal yang masih ada untuk mengembalikan pH ke normal setelah terjadi pendaparan kimia awal dalam cairan ekstraselular.

## Pengaturan Keseimbangan Asam-Basa oleh Ginjal

Ginjal mengatur keseimbangan asam-basa dengan mengekskresikan urine yang asam atau basa. Pengeluaran urine asam akan mengurangi jumlah asam dalam cairan ekstraselular, sedangkan pengeluaran urine basa berarti menghilangkan basa dari cairan ekstraselular.

Keseluruhan mekanisme ekskresi urine asam atau basa oleh ginjal adalah sebagai berikut. Sejumlah besar $HCO_3$- difiltrasi secara terus-menerus ke dalam tubulus, dan bila $HCO_3$- ini diekskresikan ke dalam urine, keadaan ini menghilangkan basa dan darah. Sejumlah besar $H^+$ juga disekresikan ke dalam lumen tubulus oleh sel epitel tubulus, sehingga menghilangkan asam dan darah. Bila lebih banyak $H^+$ yang disekresikan daripada $HCO_3$- yang difiltrasi, akan terjadi kehilangan neto asam dan cairan ekstraselular. Sebaliknya, bila lebih banyak $HCO_3$- yang difiltrasi daripada $H^+$ yang disekresikan, akan terjadi kehilangan basa.

Seperti telah dibahas sebelumnya, setiap hari tubuh menghasilkan sekitar 80 mEq asam non-volatil (tak menguap), terutama dari metabolisme protein. Asam-asam ini disebut *non-volatil* karena asam tersebut bukan $H_2CO_3$ dan, oleh karena itu, tidak dapat diekskresikan oleh paru. Mekanisme primer untuk mengeluarkan asam ini dan tubuh adalah melalui ekskresi ginjal. Ginjal juga harus mencegah kehilangan bikarbonat dalam urine, suatu fungsi kuantitatif lebih penting daripada ekskresi asam non-volatil. Setiap hari ginjal memfiltrasi sekitar 4.320 mEq bikarbonat (180 L/hari x 24 mEq/L), dan dalam kondisi normal, hampir semua direabsorbsi dari tubulus, sehingga mempertahankan sistem dapar utama cairan ekstraselular.

Seperti yang akan dibahas kemudian, reabsorpsi bikarbonat dan ekskresi $H^+$, dicapai melalui proses sekresi $H^+$ oleh tubulus. Oleh karena $HCO_3$- harus bereaksi dengan satu $H^+$ yang disekresikan untuk membentuk $H_2CO_3$ sebelum dapat direabsorbsi, 4.320 mEq $H^+$ harus disekresikan setiap hari hanya untuk mereabsorbsi bikarbonat yang difiltrasi. Kemudian ada tambahan 80 mEq $H^+$ harus disekresikan untuk menghilangkan asam non-volatil yang diproduksi oleh tubuh setiap hari, sehingga tota14.400 mEq $H^+$ disekresikan ke dalam cairan tubulus setiap harinya.

Bila terdapat pengurangan konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular (alkalosis), ginjal gagal mereabsorbsi semua $HCO_3$- yang difiltrasi, sehingga meningkatkan ekskresi $HCO_3$ -. Oleh karena $HCO_3$- normalnya mendapar $H^+$ dalam cairan ekstraselular, kehilangan $HCO_3$ ini sama dengan penambahan satu $H^+$ ke dalam cairan ekstraselular. Oleh karena itu, pada alkalosis, pengeluaran $HCO_3$- akan meningkatkan konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular kembali menuju normal.

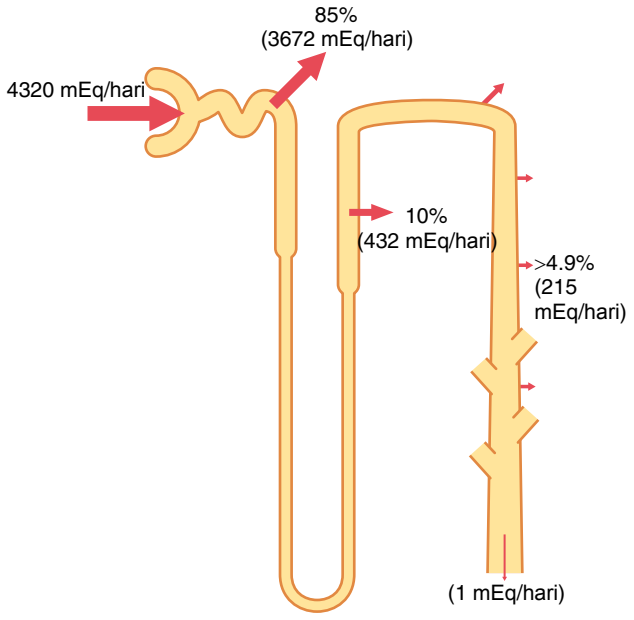
Pada asidosis, ginjal tidak mengekskresikan $HCO_3$ ke dalam urine tetapi mereabsorbsi semua $HCO_3$- yang difiltrasi dan menghasilkan $HCO_3$, baru, yang ditambahkan kembali ke cairan ekstraselular. Hal ini mengurangi konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular kembali menuju normal.

*Jadi, ginjal mengaturkonsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular melalui tiga mekanisme dasar: (1) sekresi $H^+$, (2) reabsorpsi $HCO_3$ yang difiltrasi, dan (3) produksi $HCO_3$ baru.* Semua proses ini dicapai melalui mekanisme dasar yang sama, seperti yang akan dibahas pada bebenapa bagian berikut.

## Sekresi $H^+$ dan Reabsorpsi $HCO_3$- oleh Tubulus Ginjal

Sekresi ion hidrogen dan reabsorpsi $HCO_3$- terjadi hampir di seluruh bagian tubulus kecuali segmen tipis pars desenden dan asenden ansa Henle. Gambar 30-4 merangkum reabsorpsi $HCO_3$- di sepanjang tubulus. Ingatlah bahwa untuk setiap $HCO_3$- yang direabsorbsi, satu $H^+$ harus disekresikan.

Sekitar 80 hingga 90 persen reabsorpsi bikarbonat (dan sekresi $H^+$) terjadi di tubulus proksimal, sehingga hanya sejumlah kecil $HCO_3$- yang mengalir ke tubulus distal dan duktus koligens. Di segmen tebal pars asenden ansa Henle, terjadi tambahan reabsorpsi 10 persen $HCO_3$- dari yang difiltrasi, dan sisanya direabsorpsi di tubulus distal dan duktus koligens. Seperti telah dibahas sebelumnya, mekanisme reabsorpsi $HCO_3$ juga melibatkan sekresi $H^+$ oleh tubulus, tetapi dengan cara yang berbeda-beda di tiap segmen tubulus yang berbeda.

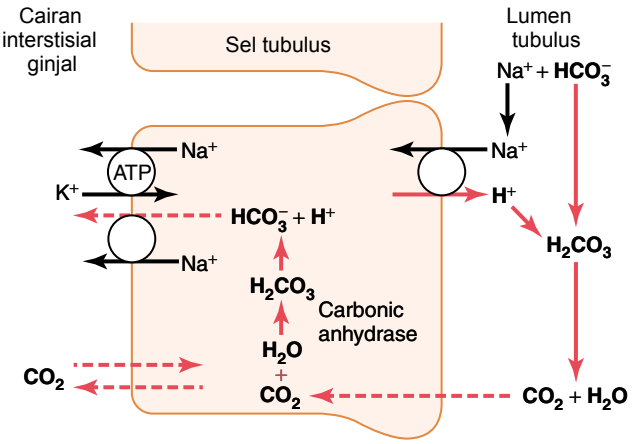



**Gambar 30-4** Reabsorpsi bikarbonat di berbagai segmen tubulus ginjal Persentase beban filtrasi $HCO_3$ yang diabsorbsi oleh berbagal segmen tubulus diperlihatkan dan juga jumlah reabsorbsi dalam miliekuivalen per hari pada keadaan normal.

### $H^+$ Disekresikan oleh Transpor Aktif Sekunder di Awal Segmen Tubulus

Sel epitel tubulus proksimal, segmen tebal pars asenden ansa Henle, dan bagian awal tubulus distal, semuanya menyekresikan $H^+$ ke dalam cairan tubulus melalui konter-transpor natrium-hidrogen, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 30-5. Sekresi aktif sekunder dan H ini berpasangan dengan transpor $Na^+$ ke dalam sel pada membran luminal oleh protein *penukar* (*exchanger*) *natrium-hidrogen*, dan energi untuk sekresi $H^+$ melawan gradien konsentrasi berasal dari gradien natrium yang membantu pergerakan $Na^+$ ke dalam sel. Gradien ini dihasilkan oleh pompa natrium-kalium adenosin trifosfatase (ATPase) di membran basolateral. Kira- kira 95 persen bikarbonat direabsorbsi dengan cara ini, yang membutuhkan sekresi sekitar 4.000 mEq H' oleh tubulus setiap harinya. Akan tetapi, mekanisme ml tidak menghasilkan konsentrasi H' yang tinggi dalam cairan tubulus; cairan tubulus menjadi sangat asam hanya di tubulus koligentes dan duktus koligens.

Gambar 30-5 menunjukkan bagaimana proses sekresi $H_2$ menghasilkan reabsorpsi $HCO_3$-. Proses sekresi dimulai ketika $CO_2$ berdifusi ke dalam sel tubulus atau dibentuk melalui metabolisme di dalam sel epitel tubulus. $CO_„$ di bawah pengaruh enzim *anhidrase karbonat,* bergabung dengan $H_2O$ untuk membentuk $H_2CO_3$, yang berdisosiasi menjadi $HCO_3$- dan H. $H_2$ disekresikan dari sel masuk ke dalam lumen tubulus melalui konter-transpor natrium-hidrogen. Artinya, ketika $Na^+$ bergerak dan lumen tubulus ke bagian dalam sel, $Na^+$ mula-mula bergabung dengan protein pembawa di luminal membran sel; pada waktu yang bersamaan, $H^+$ di bagian dalam sel bergabung dengan protein pembawa. Na' bergerak ke dalam sel mengikuti gradien konsentrasi yang telah dihasilkan oteh pompa natrium-kalium ATPase di membran basolateral. Gradien untuk




**Gambar 30-5** Mekanisme selular untuk (1) sekresi aktif $H^+$ ke dalam tubulus ginjal; (Z) reabsorpsi $HCO_3$ oleh tubulus melalui penggabungan dengan $H^+$ guna membentuk asam karbonat, yang akan terurai menjadi karbon dioksida dan air; serta (3) reabsorpsi ion natrium sebagai pertukaran dengan $H^+$ yang disekresi. Pola sekresi ion hidrogen ini terjadi di tubulus proksimal, segmen tebal asenden ansa Henle, dan bagian awal tubulus distal.

pergerakan $Na^+$ ke dalam sel kemudian menyediakan energi untuk menggerakkan $H^+$ ke arah yang berlawanan, dan dalam sel ke lumen tubulus.

$HCO_3$- yang dihasilkan di dalam sel (ketika $H^+$ berdisosiasi dari $H_2CO_3$) kemudian bergerak mengikuti gradien melintasi membran basolateral masuk ke dalam cairan interstisial ginjal dan darah kapiler peritubulus. Hasil neto adalah bahwa untuk setiap $H^+$ yang disekresikan ke dalam lumen tubulus, satu $HCO_3$- masuk ke dalam darah.

### $HCO_3$- yang Difiltrasi, Direabsorbsi melalui Interaksi dengan $H^+$ dalam Tubulus

Ion bikarbonat tidak mudah menembus membran luminal sel tubulus ginjal; oleh karena itu, $HCO_3$- yang difiltrasi oleh glomerulus tidak dapat direabsorbsi secara langsung. Sebaliknya, $HCO_3$- direabsorbsi melalui proses khusus; mula-mula $HCO_3$- bergabung dengan $H^+$ untuk membentuk $H_2CO_3$, yang akhirnya menjadi CO, dan $H_2O_3$ seperti yang ditunjukkan pada Gambar 30-5.

Reabsorpsi $HCO_3$- ini diawali oleh reaksi di dalam tubulus antara $HCO_3$ yang difiltrasi pada glomerulus dan H* yang disekresi oleh sel tubulus. $H_2CO_3$ yang terbentuk kemudian berdisosiasi menjadi $CO_2$ dan $H_2O$. $CO_2$ dapat bergerak dengan mudah melewati membran tubulus; oleh karena itu, $CO_2$ segera berdifusi masuk ke dalam sel tubulus, tempat $CO_2$ bergabung kembali dengan $H_2O$, di bawah pengaruh anhidrase karbonat, untuk menghasilkan molekul $H_2CO_3$ yang baru. $H_2CO_3$ ini kemudian berdisosiasi membentuk $HCO_3$- dan H'; $HCO_3$ kemudian berdifusi melalui membran basolateral masuk ke dalam cairan interstisial dan dibawa ke darah kapiler peritubulus. Transpor $HCO_3$ melalui membran basolateral difasilitasi oleh dua mekanisme: (1) ko-transpor Na-$HCO_3$ - di tubulus proksimal dan (2) pertukaran CI-$HCO_3$- di akhir tubulus proksimal, bagian tebal pars asendens ansa Henle, dan di tubulus dan duktus koligens.

*Jadi setiap kali satu $H^+$ dibentuk di dalam sel epitel tubulus, satu $HCO_3$- juga dibentuk dan dilepaskan kembali ke dalam darah.* Pengaruh neto reaksi ini adalah "reabsorpsi" $HCO_3$- dan tubulus, walaupun $HCO_3$- yang sebenarnya memasuki cairan ekstraselular bukan yang difiltrasi ke dalam tubulus. Reabsorpsi $HCO_3$- yang difiltrasi tidak menghasilkan sekresi $H^+$ neto karena $H^+$ yang disekresikan bergabung dengan $HCO_3$- yang difiltrasi dan karena itu, tidak diekskresikan

**$HCO_3$- "Dititrasi" terhadap H dalam Tubulus.** Dalam kondisi normal, kecepatan sekresi $H^+$ tubulus adalah sekitar 4.400 mEq/hari dan kecepatan filtrasi $HCO_3$- adalah sekitar 4.320 mEq/hari. Jadi, jumlah kedua ion yang memasuki tubulus ini hampir sama, dan ion-ion itu bergabung untuk membentuk $CO_2$ dan $H_2O$. Oleh karena itu, dikatakan bahwa $HCO_3$- dan ion $H^+$ normalnya melakukan "titrasi" satu dengan lainnya di dalam tubulus.

Proses titrasi ini tidak begitu tepat karena biasanya terdapat sedikit kelebihan $H^+$ dalam tubulus yang akan diekskresikan dalam urine. Kelebihan $H^+$ ini (sekitar 80 mEq/hari) membersihkan tubuh dari asam non-volatil yang dihasilkan oleh metabolisme. Seperti akan dibahas kemudian, sebagian besar $H^+$ ini tidak diekskresikan sebagai $H^+$ bebas tetapi dalam bentuk kombinasi dengan dapar urine lainnya, terutama fosfat dan amonia.

Bila terdapat kelebihan $HCO_3$- melebihi $H^+$ dalam urine, seperti yang terjadi pada alkalosis metabolik, kelebihan $HCO_3$- tidak dapat direabsorbsi; oleh karena itu, kelebihan $HCO_3$- tetap di dalam tubulus dan akhirnya diekskresikan ke dalam urine, yang membantu mengoreksi alkalosis metabolik.

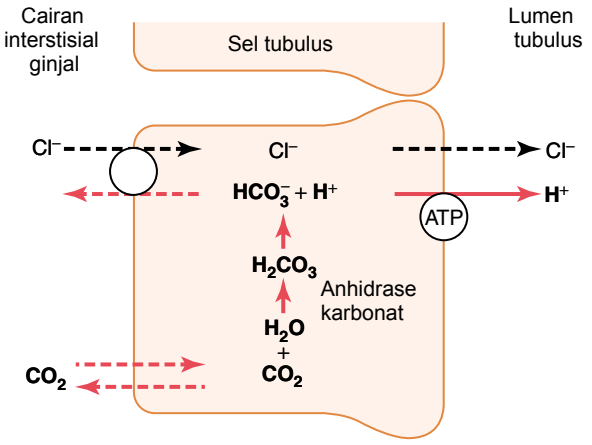
Pada asidosis, terdapat kelebihan jumlah $H^+$ dibandingkan dengan $HCO_3$- menyebabkan reabsorpsi pembawa$HCO_3$ seluruhnya, dan kelebihan $H^+$ dikeluarkan ke dalam urine. Kelebihan $H^+$ ini didapar di dalam tubulus oleh fosfat dan amonia dan akhirnya diekskresikan sebagai garam. Jadi, mekanisme dasar pengoreksian asidosis atau alkalosis oleh ginjal adalah titrasi tidak lengkap $H^+$ terhadap $HCO_3$- yang menyebabkan salah satu ion ini dikeluarkan ke dalam urine dan dihilangkan dan cairan ekstraselular.

### Sekresi Aktif Primer dan $H^+$ dalam Sel Interkatalus pada Tubulus Distal Bagian Akhir dan Tubulus Koligens

Dimulai dari bagian akhir tubulus distal dan berlanjut melalui sisa sistem tubular, epitel tubulus menyekresikan $H^+$ melalui transpor aktif primer. Ciri-ciri transpor ini berbeda dengan transpor yang dibahas untuk tubulus proksimal, ansa Henle, dan awal tubulus distal.

Mekanisme sekresi aktif primer $H^+$ ditunjukkan pada Gambar 30-6. Sekresi terjadi pada membran luminal sel tubulus, tempat $H^+$ ditranspor secara langsung oleh protein khusus, yaitu *hydrogen-transporing ATPase.* Energi yang dibutuhkan untuk memompa $H^+$ dihasilkan dari pemecahan ATP menjadi adenosin difosfat.

Sekresi aktif primer $H^+$ terjadi di sel khusus yang disebut *sel interkalatus* pada tubulus distal bagian akhir tubulus koligens. Sekresi ion hidrogen dalam sel ini dilakukan melalui dua langkah: (1) $CO_2$ terlarut dalam sel ini bergabung dengan $H_20$ membentuk $HCO_3$ dan (2) $H_2CO_3$ kemudian berdisosiasi menjadi $HCO_3$- yang direabsorbsi ke dalam darah, tambah H*, yang disekresikan ke dalam tubulus melalui mekanisme hidrogen-ATPase. Untuk setiap $H^+$ yang disekresikan, satu $HCO_3$ direabsorbsi, mirip dengan proses yang terjadi di tubulus proksimal. Perbedaan utamanya adalah $H^+$ bergerak melewati membran luminal melalui pompa $H^+$ aktif dan bukan melalui




**Gambar 30-6** Sekresi aktif primer $H^+$ melalui membran luminal sel epitel interkalatus di akhir tubulus distal dan tubulus koligens. Perhatikan bahwa satu HCO3 diabsorbsi untuk setiap $H^+$ yang disekresi, dan satu ion klorida disekresikan secara pasif bersamaan dengan H.

konter-transpor, seperti yang terjadi pada bagian-bagian awal nefron.

Walaupun sekresi $H^+$ di akhir tubulus distal dan tubulus koligens hanya merupakan sekitar 5 persen $H^+$ total yang disekresikan, mekanisme ini penting dalam pembentukan urine asam yang maksimal. Di tubulus proksimal, konsentrasi $H^+$ dapat ditingkatkan hanya sekitar tiga sampai empat kali lipat, dan pH cairan tubulus dapat diturunkan hanya sampal sekitar 6,7; walaupun sejumlah besar $H^+$ disekresikan melalui segmen nefron ini. Akan tetapi, konsentrasi $H^+$ dapat ditingkatkan sebanyak 900 kali lipat di dalam tubulus koligens. Penurunan pH cairan tubulus ini menjadi sekitar 4,5; yang merupakan batas bawah pH yang dapat dicapai oleh ginjal normal.

## Kombinasi H+ yang Berlebihan dengan Dapar Fosfat dan Amonia pada Tubutus Menghasilkan HCO3 yang "Baru"

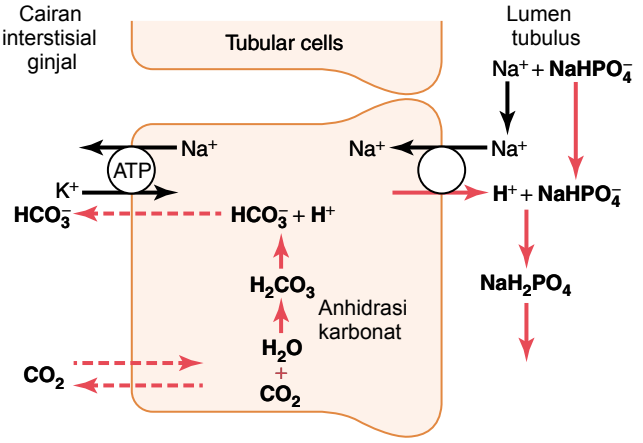
Bila ion $H^+$ disekresikan lebih banyak dari HCO3- yang difiltrasi ke dalam cairan tubulus, hanya sebagian kecil kelebihan ini yang dapat diekskresikan dalam bentuk ion $H^+$ dalam urine. Alasan untuk ini adalah pH minimal urine adalah sekitar 4,5; sama dengan konsentrasi $H^+$ 10- mEq/L, atau 0,03 mEq/L. Jadi, untuk setiap liter urine yang dibentuk, jumlah maksimal $H^+$ bebas yang dapat diekskresikan hanya sekitar 0,03 mEq. Untuk mengekskresikan 80 mEq asam non-volatil yang dibentuk oleh metabolisme setiap harinya, sekitar 2.667 liter urine harus diekskresikan bila $H^+$ tetap dalam bentuk bebas di dalam larutan.

Ekskresi sejumlah besar $H^+$ (kadang-kadang sebanyak 500 mEq /hari) dalam urine terutama dicapai dengan menggabung-kan $H^+$ dengan dapar dalam cairan tubulus. Dapar yang paling penting adalah dapar fosfat dan dapar amonia. Sistem dapar lemah lain, seperti urat dan sitrat, kurang begitu penting.

Bila $H^+$ dititrasi dalam cairan tubulus dengan $HCO_3$-, hal ini kemudian menyebabkan reabsorpsi satu $HCO_3$- untuk setiap $H^+$ yang disekresikan, seperti telah dibahas sebelumnya. Tetapi bila terdapat kelebihan $H^+$ dalam urine, $H^+$ akan bergabung dengan dapar selain $HCO_3$-, dan hal ini kemudian menyebabkan pembentukan $HCO_3$- baru yang juga dapat masuk ke dalam darah. Jadi, bila terdapat kelebihan H dalam cairan ekstraselular, ginjal tidak hanya mereabsorbsi semua $HCO_3$- yang difiltrasi tetapi juga menghasilkan $HCO_3$- baru, dengan demikian membantu mengganti $HCO_3$- yang hilang dari cairan ekstraselular pada keadaan asidosis. Pada dua bagian berikut ini, kita akan membahas mekanisme dapar fosfat dan amonia terhadap pembentukan $HCO_3$- baru.

### Sistem Dapar Fosfat Membawa Kelebihan H+ ke dalam Urine dan Membentuk HCO3- Baru

Sistem dapar fosfat terdiri atas $HPO_4^-$ dan $H_2PO_4$. Keduanya menjadi pekat di dalam cairan tubulus karena air secara normal lebih banyak direabsorpsi daripada fosfat oleh tubulus ginjal. Oleh karena itu, walaupun fosfat bukanlah dapar cairan ekstraselular yang penting, fosfat jauh lebih efektif sebagai dapar dalam cairan tubulus.




**Gambar 30-7** Pendaparan $H^+$ yang disekresikan, oleh fosfat ($NaHPO_4$ ) yang difiltrasi. Perhatikan bahwa satu $HCO_3$ baru dikembalikan ke darah untuk setiap $NaHPO_4$ yang bereaksi dengan $H^+$ yang disekresikan.

Faktor lain yang membuat fosfat penting sebagai dapar tubulus adalah kenyataan bahwa pK sistem ini adalah sekitar 6,8. Pada kondisi normal, urine sedikit asam dan pH urine mendekati pK sistem dapar fosfat. Oleh karena itu, di dalam tubulus, sistem dapar fosfat normalnya berfungsi mendekati kisaran pH-nya yang paling efektif.

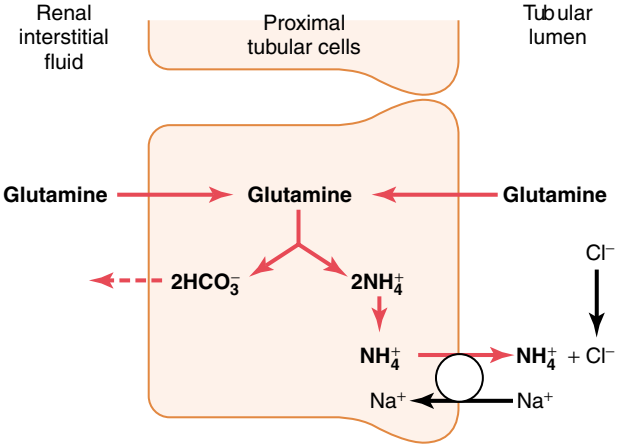
Gambar 30-7 menunjukkan urutan kejadian ekskresi $H^+$ dalam bentuk kombinasi dengan dapar fosfat dan mekanisme penambahan $HCO_3$- baru ke dalam darah. Proses sekresi $H^+$ ke dalam tubulus sama seperti yang dijelaskan sebelumnya. Selama terdapat kelebihan $HCO_3$ dalam cairan tubulus, kebanyakan $H^+$ yang disekresikan bergabung dengan $HCO_3$-. Akan tetapi, begitu semua $HCO_3$- telah direabsorbsi dan tidak ada lagi yang tersedia untuk berikatan dengan H*, setiap kelebihan $H^+$ dapat bengabung dengan $HPO_4$ dan dapar tubulus lainnya. Setelah $H^+$ bergabung dengan $HPO_4$-, untuk membentuk $H_2PO_4$ , kemudian dapat diekskresikan sebagai garam natrium ($NaH_2PO_4$), dengan membawa serta kelebihan H.

Ada satu perbedaan penting dalam urutan ekskresi $H^+$ ini dengan yang telah dibahas sebelumnya. Pada keadaan ini, $HCO_3$- yang dihasilkan dalam sel tubulus dan yang memasuki darah peritubulus merupakan tambahan neto $HCO_3$- oleh darah, bukan hanya penggantian $HCO_3$- yang difiltrasi. *Oleh karena itu, kapan pun $H^+$ yang disekresikan ke dalam lumen tubulus bergabung dengan dapar selain $HCO_3$- hasil akhirnya adalah penambahan $HCO_3$- baru ke dalam darah.* Hal ini menunjukkan salah satu mekanisme yang dilakukan oleh ginjal untuk memperbarui simpanan $HCO_3$- cairan ekstraselular.

Pada kondisi normal, kebanyakan fosfat yang difilirasi akan direabsorbsi, dan hanya tersedia sekitar 30-40 mEql hari untuk mendapar H. OIeh karena itu, sebagian besar pendaparan untuk kelebihan H* dalam cairan tubulus pada keadaan asidosis terjadi melalui sistem dapar amonia.

### Ekskresi Kelebihan H+ dan Pembentukan HCO3 Baru oleh Sistem Dapar Amonia

Sistem dapar kedua dalam cairan tubulus yang bahkan lebih penting secara kuantitatif daripada sistem dapar fosfat, terdiri atas amonia ($NH_3$) dan ion amonium ($NH_4^+$). Ion amonium disintesis dari glutamin, yang terutama berasal dan metabolisme




Gambar 30-8 Produksi dan sekresi ion amonium ($NH_4^+$) oleh sel tubulus proksimal. Glutamin dimetabolisme di dalam sel, menghasilkan $NH_4^+$ dan bikarbonat. $NH_4^+$ disekresikan ke dalam lumen oleh exchanger natrium-$NH_4^+$. Untuk setiap molekul glutamin yang dimetabolisme, dua $NH_4^+$ diproduksi dan disekresi dan dua $HCO_3^+$ dikembalikan ke dalam darah.

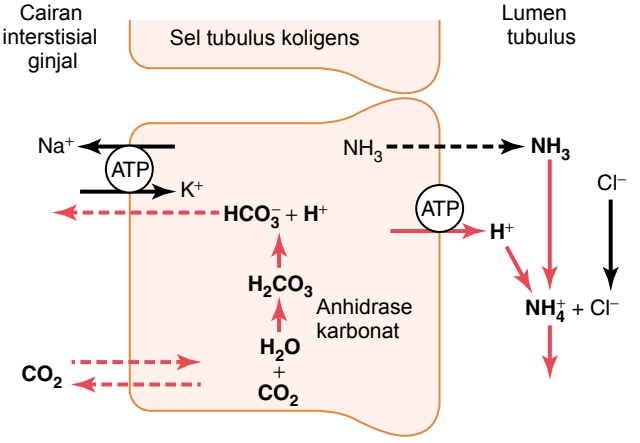
asam amino di dalam hati. Glutamin yang diangkut ke ginjal akan ditranspor ke dalam sel epitel tubulus proksimal, segmen tebal pars asenden ansa Henle, dan tubulus distal (Gambar 30-8). Sekali berada di dalam sel, setiap molekul glutamin dimetabolisme dalam serangkaian reaksi agar pada akhirnya membentuk dua ion $NH_3$ dan dua ion $HCO_3^-$. $NH_4^+$ disekresikan ke dalam lumen tubulus melalui mekanisme konter-transpor ditukarkan dengan ion natrium, yang direabsorbsi. $HCO_3$- ditranspor melewati membran basolateral bersama dengan $Na^+$ yang direabsobsi, masuk ke dalam cairan interstisial dan diambil oleh kapiler peritubulus. Jadi, untuk setiap molekul glutamin yang dimetabolisme di dalam tubulus proksimal, dua ion $NH_4^+$ disekresikan ke dalam urine dan dua ion $HCO_3$- direabsorbsi ke dalam darah. $HCO_3$- *yang dihasilkan oleh proses ini merupakan bikarbonat baru.*

Dalam tubulus koligens, penambahan ion $NH_3$ ke cairan tubulus terjadi melalui mekanisme yang berbeda (Gambar 30-9). Di sini, $H^+$ disekresikan oleh membran tubulus ke dalam lumen, tempatnya bergabung dengan $NH_3$ untuk membentuk $NH_4^+$, yang kemudian diekskresikan. Duktus koligens bersifat permeabel untuk $NH_3$, yang dapat dengan mudah berdifusi ke dalam lumen tubulus.

Akan tetapi, membran luminal bagian tubulus ini kurang permeabel untuk $NH^+$ oleh karena itu, sekali $H^+$ telah bereaksi dengan $NH_3$, untuk membentuk $NH_4^+$, $NH_4^+$ terperangkap di dalam lumen tubulus dan dikeluarkan dalam urine. Untuk setiap $NH_4^+$ yang diekskresikan, dihasilkan $HCO_3$- *yang baru dan ditambahkan ke dalam darah.*

**Asidosis Kronis Meningkatkan Ekskresi $NH_4^+$.** Salah satu ciri paling penting sistem dapar amonium-amonia ginjal adalah sistem ini berada di bawah kontrol fisiologis. Peningkatan konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular merangsang metabolisme glutamin ginjal dan, oleh karena itu, meningkatkan pembentukkan $NHq^+$ dan $HCO_3$ baru untuk digunakan dalam pendaparan H $^+$; penurunan konsentrasi $H^+$ memiliki efek yang berlawanan.

Pada kondisi normal, jumlah $H^+$ yang dikeluarkan oleh sistem dapar amonia mencakup sekitar 50 persen dari asam yang




**Gambar 30-9** Pendaparan sekresi ion hidrogen oleh amonia ($NH_3$) di dalam tubulus koligens. Amonia berdifusi ke dalam lumen tubulus, tempat amonia bereaksi dengan $H^+$ yang disekresikan guna membentuk $NH_4^+$, yang kemudian diekskresikan. Untuk setiap-$NH_4^+$ yang diekskresikan, dibentuk satu $HCO_3$ baru di dalam sel tubulus dan dikembalikan ke dalam darah.

diekskresikan dan 50 persen $HCO_3$- baru yang dihasilkan oleh ginjal. Akan tetapi, pada asidosis kronis, kecepatan ekskresi $NH_4^+$ meningkat mencapai 500 mEq/ hari. *Oleh karena itu, pada asidosis kronis, mekanisme utama yang mengeluarkan asam adalah ekskresi $NH_4^+$* Mekanisme ini juga merupakan mekanisme yang paling penting untuk menghasilkan bikarbonat baru selama asidosis kronis.

## Penghitungan Ekskresi Asam-Basa oleh Ginjal

Berdasarkan prinsip yang telah dibahas sebelumnya, kita dapat menghitung ekskresi neto asam oleh ginjal atau penambahan neto atau eliminasi neto $HCO_3$- dan darah sebagai berikut.

Ekskresi bikarbonat dihitung sebagai kecepatan aliran urine dikali konsentrasi $HCO_3$- urine. Jumlah ini menunjukkan seberapa cepat ginjal mengeluarkan $HCO_3$ dari darah (sama dengan penambahan satu H' ke dalam darah). Pada alkalosis, kehilangan $HCO_3$- membantu mengembalikan pH plasma menjadi normal.

*Jumlah $HCO_3$- baru yang diberikan ke dalam darah* pada waktu tertentu sama dengan jumlah sekresi $H^+$ yang berakhir di lumen tubulus dengan dapar urine nonbikarbonat. Seperti telah dibahas sebelumnya, sumber utama dapar urine non-bikarbonat adalah $NH_4^+$ dan fosfat. Oleh karena itu, jumlah $HCO_3$- yang ditambahkan ke dalam darah (dan $H^+$ yang diekskresikan oleh $NH_4^+$) dihitung dengan mengukur ekskresi $NH_4^+$ (kecepatan aliran urine dikali konsentrasi $NH_4^+$ urine).

Sisa dapar non-bikarbonat, non-$NH_4^+$ yang diekskresikan ke dalam urine diukur dengan menentukan suatu nilai yang disebut sebagai *asam yang dapat dititrasi (titratable acid).* Jumlah asam yang dapat dititrasi di dalam urine diukur dengan menitrasi urine dengan suatu basa kuat, seperti NaOH, sampai pH menjadi 7,4, yaitu pH plasma normal dan pH filtrat glomerulus. Titrasi ini mengembalikan hal yang terjadi dalam lumen tubulus saat cairan tubulus dititrasi oleh $H^+$ yang disekresikan. Oleh karena itu, jumlah miliekuivalen NaOH yang dibutuhkan untuk mengembalikan pH urine menjadi 7,4 sama dengan jumlah

miliekuivalen $H^+$ yang ditambahkan ke cairan tubulus yang berikatan dengan fosfat dan dapar organik lainnya. Pengukuran asam yang dapat dititrasi tidak mencakup H' yang berikatan dengan $NH_4^+$ karena pK reaksi amonia-amonium adalah 9,2; dan titrasi dengan NaOH sampai pH menjadi 7,4 tidak menghilangkan $H^+$ dan $NH_3^+$.

Jadi, *hasil neto ekskresi asam* oleh ginjal dapat ditulis sebagai:

**Neto ekskresi asam = Ekskresi $NH_4^+$ + Asam yang dapat dititrasi dalam urine — Ekskresi $HCO_3$**

Alasan mengapa kita mengurangi dengan ekskresi $HCO_3$- adalah karena hilangnya $HCO_3$- sama dengan penambahan $H^+$ ke dalam darah. Untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa, ekskresi neto asam harus sama *dengan produksi asam non-volatil dalam tubuh. Pada asidosis, ekskresi neto asam meningkat dengan nyata, terutama akibat peningkatan ekskresi NH4+, sehingga menghilangkan asam dari darah. Ekskresi neto asam juga sama dengan kecepatan penambahan neto $HCO_3$- ke dalam darah. Oleh karena itu, pada asidosis, terdapat penambahan neto $HCO_3$- kembali ke dalam darah sebanyak ekskresi $NH^+$ dan ekskresi asam dalam urine yang dapat dititrasi.*

Pada alkalosis, ekskresi asam yang dapat dititrasi dan $NH_4^+$ dalam urine menurun sampai 0, sedangkan ekskresi HCO3- meningkat. Oleh karena itu, pada alkalosis, sekresi asam neto negatif. Hal ini berarti terdapat kehilangan $HCO_3$- dari darah (yang sama dengan penambahan $H^+$ ke dalam darah) dan tidak ada $HCO_3$- baru yang dihasilkan oleh ginjal

## Pengaturan Sekresi $H^+$ oleh Tubulus Ginjal

Seperti telah dibahas sebelumnya, sekresi H oleh epitel tubulus diperlukan untuk reabsorpsi $HCO_3$- dan pembentukan $HCO_3$- baru yang berhubungan dengan pembentukan asam yang dapat dititrasi. Oleh karena itu, kecepatan sekresi $H^+$ harus diatur dengan teliti bila ginjal akan melakukan fungsinya secara efektif dalam homeostasis asam-basa. Pada keadaan normal, tubulus ginjal menyekresi sedikitnya sejumlah $H^+$ yang cukup untuk mereabsorpsi hampir semua $HCO_3$- yang difiltrasi, dan harus terdapat sisa $H^+$ yang cukup untuk dapat diekskresikan sebagai asam yang dapat dititrasi atau $NH_4^+$ untuk membersihkan tubuh dan asam non-volatil yang diproduksi oleh metabolisme setiap hari.

Pada alkalosis, sekresi $H^+$ tubulus harus dikurangi sampai batas yang sangat rendah sehingga tidak terjadi reabsorpsi $HCO_3$- seluruhnya, yang membuat ginjal mampu meningkatkan ekskresi $HCO_3$-. Pada keadaan ini, asam yang dapat dititrasi dan amonia tidak diekskresikan karena tidak ada kelebihan $H^+$ yang tersedia untuk berikatan dengan dapar non-bikarbonat; oleh karena itu, tidak ada $HCO_3$- baru yang ditambahkan ke dalam urine pada keadaan alkalosis. Selama asidosis, sekresi $H^+$ oleh tubulus harus cukup ditingkatkan untuk mereabsorbsi semua $HCO_3$- yang diflitrasi dan tetap mempunyai sisa $H^+$ yang cukup untuk mengekskresi sejumlah besar $NH_4^+$ dan asam yang dapat dititrasi, sehingga menambah sejumlah besar ion $HCO^3$- baru ke cairan ekstraselular tubuh total. Rangsang paling penting untuk meningkatkan sekresi $H^+$ oleh tubulus dalam keadaan asidosis adalah (1) peningkatan $PCO^+$ cairan ekstraselular dalam asidosis respiratorik dan (2) peningkatan konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular (penurunan pH) dalam asidosis respiratorik atau metabalik

Sel tubulus memberi respons secara langsung terhadap peningkatan $PCO_2$ darah, seperti yang terjadi pada asidosis respiratorik, dengan peningkatan kecepatan sekresi H sebagai berikut. Peningkatan $PCO_3$, meningkatkan $PCO_3$ sel tubulus, menyebabkan peningkatan pembentukan $HCO_3$- dalam sel tubulus, yang kemudian merangsang sekresi H. Fakor kedua yang merangsang sekresi $H_+$ adalah peningkatan konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular (penurunan pH).

Faktor khusus yang dapat meningkatkan sekresi $H^+$ pada beberapa keadaan patofisologis adalah sekresi aldosteron yang berlebihan. Aldosteron merangsang sekresi $H^+$ oleh sel interkalatus duktus koligens. Oleh karena itu, sekresi aldosteron yang berlebihan, seperti yang terjadi pada sindrom Conn, dapat menyebabkan peningkatan sekresi $H^+$ ke dalam cairan tubulus dan, akibatnya, meningkatkan jumlah $HCO_3$- yang kembali ke darah. Hal ini biasanya kemudian menyebabkan alkalosis pada pasien dengan sekresi aldosteron yang berlebihan.

Biasanya sel tubulus memberikan respons terhadap penurunan konsentrasi $H^+$ (alkalosis) dengan mengurangi sekresi H. Pengurangan sekresi $H^+$ terjadi sebagai akibat penurunan $PCO_2$ ekstrasel, seperti yang terjadi pada alkalosis respiratorik, atau sebagai akibat penurunan konsentrasi $H^+$ itu sendiri, seperti yang terjadi pada alkalosis respiratorik dan alkalosis metabolik.

Tabel 30-2 merangkum faktor-faktor utama yang memengaruhi sekresi $H^+$ dan reabsorpsi $HCO_3$-. Beberapa faktor tidak berhubungan langsung dengan pengaturan keseimbangan asam-basa. Sebagai contoh, sekresi $H^+$ terjadi bersamaan dengan reabsorpsi $Na^+$ melalui $Na^+$-$H^+$ *exchanger* di tubulus proksimal dan segmen tebal pars asenden ansa Henle. Oleh karena itu, faktor yang merangsang reabsorpsi $Na^+$, seperti penurunan volume cairan ekstraselular, juga dapat meningkatkan sekresi $H^+$ secara sekunder.

Kehilangan volume cairan ekstraselular merangsang reabsorpsi natrium oleh tubulus ginjal dan meningkatkan sekresi $Na^+$ dan reabsorpsi $HCO_3$- melalui berbagai mekanisme, meliputi (1) peningkatan kadar angiotensin II, yang secara langsung merangsang aktivitas $Na^+$-$H^+$ *exchanger* dalam tubulus ginjal, dan (2) peningkatan kadar aldosteron, yang merangsang sekresi $H^+$ oleh sel interkalatus di tubulus koligens kortikalis. Oleh karena itu, kehilangan volume cairan ekstraselular cenderung menyebabkan alkalosis akibat kelebihan sekresi $H^+$ dan reabsorpsi $HCO_3$-.

**Tabel 30-2** Faktor-Faktor yang Meningkatkan atau Menurunkan Sekresi $H^+$ dan Reabsorpsi HCO oleh Tubulus Ginjal

| Peningkatan Sekresi H+ dan Reabsorpsi $HCO_3^-$ | Penurunan Sekresi $H^+$ dan Reabsorpsi $HCO_3^-$ |
|---|---|
| ↑ $Pco_2$ | ↓ $Pco_2$ |
| ↑ $H^+$, ↓ $HCO_3^-$ | ↓ $H^+$, ↑ $HCO_3^-$ |
| ↓ Volume cairan ekstraselurar | ↑ Volume cairan ekstraselular |
| ↑ Angiotensin II | ↓ Angiotensin II |
| ↑ Aldosteron | ↓ Aldosteron |
| Hipokalemia | Hiperkalemia |

Perubahan konsentrasi kalium plasma juga dapat memengaruhi sekresi $H^+$ karena hipokalemia merangsang sekresi $H^+$ dan hiperkalemia menghambat sekresi $H^+$ di tubulus proksimal. Penurunan konsentrasi kalium plasma cenderung meningkatkan konsentrasi $H^+$ dalam sel tubulus ginjal. Kemudian, peningkatan ini merangsang sekresi H dan reabsorpsi $HCO_3$- dan menyebabkan terjadinya alkalosis. Hiperkalemia mengurangi sekresi $H^+$ dan reabsorpsi $HCO_3$- dan cenderung menyebabkan asidosis.

## Koreksi Asidosis oleh Ginjal—Peningkatan Ekskresi H + dan Penambahan HCO3- ke dalam Cairan Ekstraselular

Oleh karena kita telah membahas mekanisme sekresi $H^+$ dan reabsorpsi $HCO_3$- oleh ginjal, sekarang kita dapat menerangkan bagaimana ginjal menyesuaikan kembali pH cairan ekstraselular saat pH menjadi abnormal.

Merujuk pada persamaan 8, persamaan Henderson-Hasselbalch, kita dapat melihat bahwa asidosis terjadi ketika rasio $HCO_3$- terhadap $CO_2$ dalam cairan ekstraselular menurun, sehingga menyebabkan penurunan pH. Bila rasio ini menurun akibat penurunan $HCO_3$-, asidosis yang terjadi disebut asidosis metabolik. Bila pH turun karena peningkatan $PCO_3$, asidosis yang terjadi disebut asidosis respiratorik

### Asidosis Menurunkan Rasio $HCO_3$ /$H^+$ dalam Cairan Tubulus Ginjal.

Asidosis respiratorik dan metabolik menyebabkan penurunan rasio $HCO_3$- terhadap $H^+$ dalam cairan tubulus ginjal. Akibatnya, terdapat kelebihan $H^+$ di dalam tubulus ginjal, menyebabkan reabsorpsi semua $HCO_3$- dan masih menyisakan $H^+$ yang tersedia untuk berikatan dengan dapar urine, $NH_4^+$ dan $HPO_4$-. Jadi, pada asidosis, ginjal mereabsorbsi semua $HCO_3$- yang difiltrasi dan menyumbangkan $HCO_3$- baru melalui pembentukan $NH_4^+$ dan asam yang dapat dititrasi.

Pada asidosis metabolik, peningkatan $H^+$ melebihi HCO3- yang terjadi terutama di cairan tubulus akibat penurunan filtrasi $HCO_3$-. Penurunan filtrasi $HCO_3$- ini terutama disebabkan oleh penurunan konsentrasi $HCO_3$- cairan ekstraselular.

Pada asidosis respiratorik, kelebihan $H^+$ di dalam cairan tubulus terutama disebabkan oleh peningkatan $PCO_2$ cairan ekstraselular, yang merangsang sekresi H.

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, pada asidosis kronis, tanpa menghiraukan apakah asidosis bersifat respiratorikatau metabolik, terdapat peningkatan produksi NH4+, yang selanjutnya turut berperan dalam ekskresi $H^+$ dan penambahan $HCO_3$- baru ke dalam cairan ekstraselular. Pada asidosis kronis yang berat, sebanyak 500 mEq/hari $H^+$ dapat diekskresikan dalam urine, terutama dalam bentuk NH4+ hal ini kemudian turut berperan menyebabkan penambahan $HCO_3$- baru ke dalam darah sampa1500 mEq/hari.

Jadi, pada asidosis kronis, peningkatan sekresi $H^+$ oleh tubulus membantu mengeluarkan kelebihan $H^+$ dari tubuh dan meningkatkan jumlah $HCO_3$- dalam cairan ekstraselular. Hal ini meningkatkan bagian $HCO_3$- sistem dapar bikarbonat, yang menurut persamaan Henderson- Hasselbalch, membantu meningkatkan pH ekstrasel dan mengoreksi asidosis. Jika asidosis terjadi secara metabolik, kompensasi tambahan oleh paru menyebabkan pengurangan $PCO_2$, juga membantu mengoreksi asidosis,

Tabel 30-3 merangkum ciri-ciri asidosis respiratorik dan metabolik, dan juga ciri-ciri alkalosis respiratorik dan metabolik, yang akan dibahas pada bagian berikutnya. Perhatikan bahwa pada asidosis respiratorik, terdapat penurunan pH, peningkatan konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular, dan peningkatan $PCO_2$, yang merupakan penyebab awal asidosis. Respons kompensasi adalah peningkatan $HCO_3$- plasma, yang disebabkan oleh penambahan $HCO_3$- baru ke dalam cairan ekstraselular oleh ginjal. Peningkatan $HCO_3$- membantu mengimbangi peningkatan $PCO_2$, sehingga mengembalikan pH plasma kembali normal.

Pada asidosis metabolik, juga terdapat penurunan pH dan peningkatan konsentrasi $H^+$ cairan ekstraselular. Akan tetapi, pada keadaan ini, kelainan utamanya adalah penurunan HCO3- plasma. Kompensasi utamanya meliputi peningkatan kecepatan ventilasi, yang mengurangi $PCO_2$, dan kompensasi ginjal, yang dengan menambahkan $HCO_3$- baru ke cairan ekstraselular membantu memperkecil penurunan awal konsentrasi $HCO_3$- ekstrasel.

## Koreksi Alkalosis oleh Ginjal—Penurunan Sekresi $H^+$ oleh Tubulus dan Peningkatan Ekskresi $HCO_3$

Respons kompensasi terhadap alkalosis pada dasarnya berlawanan dengan respons yang terjadi pada asidosis. Pada alkalosis, rasio $HCO_3$- terhadap $CO_2$ di dalam cairan ekstraselular meningkat, menyebabkan peningkatan pada

**Tabel 30-3** Ciri-Ciri Gangguan Asam-Basa Primer

| | pH | $H^+$ | $Pco_2$ | $HCO_3^-$ |
|---|---|---|---|---|
| Normal | 7.4 | 40 mEq/L | 40 mm Hg | 24 mEq/L |
| Asidosis respiratorik | ↓ | ↑ | ↑↑ | ↑ |
| Alkatosis respiratorik | ↑ | ↓ | ↓↓ | ↓ |
| Asidosis metabolik | ↓ | ↑ | ↓ | ↓↓ |
| Alkalosis metabolik | ↑ | ↓ | ↑ | ↑↑ |

Kejadian primer ditunjukkan oleh panah yang rangkap (jT atau j I). Perhatikan bahwa gangguan asam-basa respiratorik diawali dengan peningkatan atau penurunan PCOZ, sedangkan gangguan metabolik diawali dengan peningkatan atau penurunan HCO3 .

pH (penurunan konsentrasi $H_+$), seperti yang terbukti dari persamaan Henderson-Hasselbalch.

### Alkalosis Meningkatkan Rasio HCO3 /H dalam Cairan Tubulus Ginjal

Tanpa memperhatikan penyebab alkalosis, baik akibat gangguan metabolik atau respiratorik, masih terdapat suatu peningkatan rasio $HCO_3$- terhadap $H^+$ di cairan tubulus ginjal. Efek neto mekanisme kompensasi ini adalah kelebihan $HCO_3$- yang tidak dapat direabsorbsi dari tubulus dan, oleh karena itu, diekskresikan dalam urine. Jadi, pada alkalosis, $HCO_3$- dikeluarkan dari cairan ekstraselular melalui ekskresi ginjal, yang mempunyai efek yang sama seperti penambahan $H^+$ pada cairan ekstraselular. Hal ini membantu mengembalikan konsentrasi $H^+$ dan pH kembali normal.

Tabel 30-3 menunjukkan seluruh ciri alkalosis respiratorik dan metabolik. Pada alkalosis respiratorik, terdapat peningkatan pH cairan ekstraselular dan penurunan konsentrasi $H^+$. Penyebab alkalosis adalah penurunan $PCO^2$ plasma, yang disebabkan oleh hiperventilasi. Penurunan PCO kemudian menimbulkan penurunan kecepatan sekresi $H^+$ oleh tubulus ginjal. Penurunan sekresi $H^+$ mengurangi jumlah $H^+$ dalam cairan tubulus ginjal. Akibatnya, jumlah $H^+$ tidak cukup untuk bereaksi dengan semua $HCO_3$- yang difiltrasi. OIeh karena itu, $HCO_3$- yang tidak dapat bereaksi dengan $H^+$, tidak direabsorbsi dan diekskresikan dalam urine. Hal ini menghasilkan penurunan konsentrasi $HCO^3$- plasma dan koreksi terhadap alkalosis. Oleh karena itu, respons kompensasi terhadap penurunan $PCO^2$ primer pada alkalosis respiratorik adalah pengurangan konsentrasi $HCO_3$- plasma, yang disebabkan oleh peningkatan ekskresi $HCO_3$- oleh ginjal.

Pada alkalosis metabolik, juga terdapat peningkatan pH plasma dan penurunan konsentrasi H. Akan tetapi, penyebab alkalosis metabolik adalah peningkatan konsentrasi $HCO_3$- cairan ekstraselular. Keadaan ini dikompensasi sebagian oleh pengurangan kecepatan pernapasan, yang meningkatkan $PCO^2$ dan membantu mengembalikan pH cairan ekstraselular ke normal. Selain itu, peningkatan konsentrasi HCO- dalam cairan ekstraselular menimbulkan peningkatan beban filtrasi $HCO_3$-, yang kemudian menyebabkan peningkatan $HCO_3$- melebihi $H^+$ yang disekresikan dalam cairan tubulus ginjal. Kelebihan $HCO_3$- di dalam cairan tubulus gagal direabsobsi karena tidak ada $H^+$ untuk bereaksi dengan $HCO_3$-, dan oleh karena itu kelebihan $HCO_3$- diekskresikan dalam urine. Pada alkalosis metabolik, kompensasi utamanya adalah penurunan ventilasi, yang meningkatkan PCO, dan peningkatan ekskresi $HCO_3$- oleh ginjal, yang membantu mengompensasi peningkatan awal konsentrasi $HCO_3$- cairan ekstraselular.

## Penyebab Klinis Gangguan Asam-Basa

### Asidosis Respiratorik Disebabkan oleh Penurunan Ventilasi dan Peningkatan $PCO_2$

Dari pembahasan sebelumnya. sudah jelas bahwa faktor apa pun yang menurunkan kecepatan ventilasi paru akan meningkatkan $PCO_2$ cairan ekstraselular. Hal ini menyebabkan peningkatan $H_2CO_3$ dan konsentrasi $H^+$, sehingga menimbulkan asidosis. Oleh karena asidosis disebabkan oleh gangguan respirasi, maka disebut asidosis respiratorik

Asidosis respiratorik dapat terjadi akibat kondisi patologis yang merusak pusat pernapasan atau yang menurunkan kemampuan paru untuk mengeluarkan $CO_2$. Sebagai contoh, kerusakan pusat pernapasan di medula oblongata dapat menimbulkan asidosis respiratorik. Obstruksi jalur traktus respiratorius, pneumonia, emfisema, atau penurunan luas permukaan membran paru, dan setiap faktor yang mengganggu pertukaran gas antara darah dan udara alveolus, juga dapat menyebabkan asidosis respiratorik.

Pada asidosis respiratorik, respons kompensasi yang tersedia adalah (1) dapar cairan tubuh dan (2) ginjal, yang membutuhkan waktu beberapa hari untuk mengompensasi gangguan.

### Alkalosis Respiratorik Disebabkan oleh Peningkatan Ventilasi dan Penurunan $PCO^2$

Alkalosis respiratorik disebabkan oleh ventilasi yang berlebihan oleh paru. Hal ini jarang terjadi akibat kondisi patologis fisik. Akan tetapi, seorang penderita psikoneurosis kadang-kadang meningkatkan pernapasannya sehingga ia mengalami alkalosis.

Sejenis alkalosis respiratorik yang fisiologis dapat terjadi ketika seseorang mendaki hingga mencapai tempat di ketinggian. Kadar oksigen yang rendah dalam udara akan merangsang pernapasan, yang menyebabkan banyak sekali pelepasan $CO_2$ dan terbentuknya alkalosis respiratorik ringan. Sekali lagi, alat utama untuk kompensasi adalah dapar kimiawi cairan tubuh dan kemampuan ginjal untuk meningkatkan ekskresi $HCO_3$-.

### Asidosis Metabolik Disebabkan oleh Penurunan $HCO_3$- Cairan Ekstraselular

Istilah asidosis metabolik adalah semua tipe asidosis selain asidosis yang disebabkan oleh kelebihan $CO_2$ dalam cairan tubuh. Asidosis metabolik dapat disebabkan oleh beberapa penyebab umum: (1) kegagalan ginjal untuk mengekskresikan asam metabolik yang normalnya dibentuk dalam tubuh, (2) pembentukan asam metabolik yang berlebihan dalain tubuh, (3) penambahan asam metabolik ke dalam tubuh melalui makanan atau pemberian asam, dan (4) kehilangan basa dan cairan tubuh, yang memiliki efek yang sama seperti penambahan asam ke dalam cairan tubuh. Beberapa kondisi khusus yang menyebabkan asidosis metabolik adalah sebagai berikut.

**Asidosis Tubulus Ginjal.** Jenis asidosis ini disebabkan oleh gangguan sekresi H atau reabsorpsi $HCO_3$- oleh ginjal, atau keduanya. Kelainan ini biasanya mencakup dua tipe: (1) gangguan reabsonpsi $HCO_3$ oleh tubulus ginjal, yang menyebabkan hilangnya $HCO_3$- dalam urine, atau (2) ketidakmampuan mekanisme sekresi $H^+$ oleh tubulus ginjal untuk menimbulkan keasaman urine yang normal, menyebabkan ekskresi urine yang alkali. Pada keadaan ini diekskresikan asam yang dapat dititrasi dan $NH_4^+$ dalam jumlah yang tidak adekuat, sehingga terjadi pengumpulan asam dalam cairan tubuh. Beberapa penyebab asidosis tubulus ginjal termasuk gagal ginjal kronis, insufisiensi sekresi aldosteron (penyakit Addison), dan beberapa gangguan herediter dan gangguan didapat yang mengganggu fungsi tubulus, seperti sindrom Fanconi (lihat Bab 31).

**Diare.** Diare berat mungkin merupakan penyebab asidosis metabolik yang paling sering. Penyebab asidosis ini adalah hilangnya sejumlah besar natrium bikarbonat ke dalam feses. Sekresi gastrointestinal normal mengandung sejumlah besar bikarbonat, dan diare menyebabkan hilangnya $HCO_3$- ini dari tubuh, yang memberi efek yang sama seperti hilangnya sejumlah besar bikarbonat dalam urine. Bentuk asidosis metabolik ini dapat berlangsung berat dan dapat menyebabkan kematian, terutama pada anak-anak.

**Memuntahkan Isi Usus.** Memuntahkan isi lambung saja akan menyebabkan hilangnya asam dan kecenderungan ke arah alkalosis karena sekresi lambung bersifat sangat asam. Akan tetapi, memuntahkan sejumlah besar isi dari bagian traktus gastrointestinal bagian bawah yang kadang-kadang dapat terjadi, menyebabkan hilangnya bikarbonat dan menimbulkan asidosis metabolik dengan cara yang sama seperti diare menimbulkan asidosis.

**Diabetes Melitus.** Diabetes melitus disebabkan oleh tidak adanya sekresi insulin oleh pankreas (diabetes tipe I) atau oleh insufisiensi sekresi insulin untuk mengompensasi penurunan sensitivitas pada efek insulin (diabetes tipe II). Keadaan dengan insulin yang tidak cukup, menghalangi penggunaan glukosa dalam metabolisme secara normal. Sebaliknya, beberapa lemak dipecah menjadi asam asetoasetat, dan asam ini dimetabolisme oleh jaringan untuk menghasilkan energi menggantikan glukosa. Pada diabetes melitus yang berat, kadar asam asetoasetat darah dapat meningkat sangat tinggi, sehingga menyebabkan asidosis metabolik yang berat. Dalam usaha untuk mengompensasi asidosis ini, sejumlah besar asam diekskresikan dalam urine, terkadang sebanyak 500 mmol/hari.

**Makan Sejumlah Asam.** Jarang sekali sejumlah besar asam dimakan dari makanan biasa. Akan tetapi, asidosis metabolik yang berat kadang-kadang disebabkan oleh racun asam tertentu. Beberapa racun tersebut antara lain asetilsalisilat (aspirin) dan metil alkohol (yang membentuk asam format saat dimetabolisme).

**Gagal Ginjal Kronis.** Bila fungsi ginjal sangat menurun, terdapat pembentukan anion dari asam lemah dalam cairan tubuh yang tidak diekskresikan oleh ginjal. Selain itu, penurunan laju filtrasi glomerulus mengurangi ekskresi fosfat dan NH3, yang mengurangi jumlah $HCO_3$- yang ditambahkan kembali ke dalam cairan tubuh. Jadi, gagal ginjal kronis dapat menyebabkan asidosis metabolik berat.

**Alkalosis Metabolik Disebabkan oleh Peningkatan Konsentrasi $HCO_3$ Cairan Ekstraselular.** Bila terdapat retensi HCO yang berlebihan atau hilangnya H+ dan dalam tubuh, keadaan ini menyebabkan alkalosis metabolik. Alkalosis metabolik tidak begitu umum seperti asidosis metabolik, tetapi beberapa penyebab alkalosis metabolik adalah sebagai berikut.

**Pemberian Diuretika (Kecuali Penghambat Anhidrase Karbonat).** Semua diuretika yang menyebabkan peningkatan aliran cairan di sepanjang tubulus, biasanya meningkatkan aliran dalam tubulus distal dan tubulus koligens. Keadaan ini menimbulkan peningkatan reabsorpsi $Na^+$ dari bagian nefron ini. Oleh karena reabsorpsi natrium di sini berpasangan dengan sekresi $H^+$, peningkatan reabsorpsi natrium juga menimbulkan peningkatan sekresi $H^+$ dan peningkatan reabsorpsi bikarbonat. Perubahan ini menyebabkan terjadinya alkalosis, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi bikarbonat cairan ekstraselular.

**Kelebihan Aldosteron.** Bila sejumlah besar aldosteron disekresikan oleh kelenjar adrenal, akan terjadi alkalosis metabolik ringan. Seperti yang telah dibahas sebelumnya, aldosteron meningkatkan reabsorpsi $Na^+$ dalam jumlah banyak dari tubulus distal dan tubulus koligens, dan pada waktu yang bersamaan, merangsang sekresi $H^+$ oleh sel interkalatus pada tubulus koligens. Peningkatkan sekresi $H^+$ ini menimbulkan peningkatan ekskresi $H^+$ oleh ginjal sehingga menimbulkan alkalosis metabolik.

**Memuntahkan Isi Lambung.** Memuntahkan isi lambung saja, tanpa memuntahkan isi traktus gastrointestinal yang lebih rendah menyebabkan hilangnya HCl yang disekresikan oleh mukosa lambung. Hasil netonya adalah hilangnya asam dari cairan ekstraselular dan terjadinya alkalosis metabolik. Alkalosis jenis ini terutama terjadi pada neonatus dengan obstruksi pilorus akibat hipertrofi otot sfingter pilorus.

**Konsumsi Obat-obatan Alkali.** Salah satu penyebab alkalosis metabolik yang biasa adalah konsumsi obat alkali, seperti natrium bikarbonat, untuk pengobatan gastritis atau ulkus peptik.

## Pengobatan Asidosis atau Alkalosis

Pengobatan yang paling baik untuk asidosis atau alkalosis adalah mengoreksi keadaan yang telah menyebabkan kelainan. Hal ini sering kali sulit, terutama pada penyakit kronis yang menyebabkan gangguan fungsi paru atau gagal ginjal. Pada keadaan ini, berbagai zat dapat digunakan untuk menetralkan kelebihan asam atau basa dalam cairan ekstraselular.

Untuk menetralkan kelebihan asam, sejumlah besar *natrium bikarbonat* dapat diberikan melalui mulut. Natrium bikarbonat diabsorbsi dari traktus gastrointestinal ke dalam darah dan meningkatkan bagian $HCO_3$- sistem dapar bikarbonat, sehingga meningkatkan pH menuju normal. Natrium bikarbonat dapat juga diberikan secara intravena, tetapi karena efek fisiologis pengobatan semacam ini berpotensi cukup berbahaya, lebih sering digunakan zat-zat lain untuk menggantikannya, seperti *natrium laktat dan natrium glukonat.* Molekul laktat dan glukonat dimetabolisme dalam tubuh, meninggalkan natrium di dalam cairan ekstraselular dalam bentuk natrium bikarbonat dan dengan demikian meningkatkan pH cairan menuju normal.

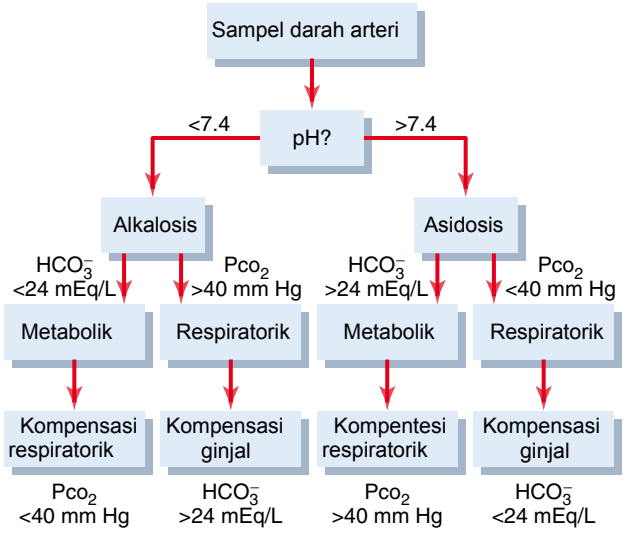
Untuk pengobatan alkalosis, *amonium klorida* dapat diberikan melalui mulut. Bila amonium klorida diabsorbsi ke dalam darah, bagian amonium dikonversi oleh hati menjadi ureum. Reaksi ini membebaskan HCI, yang segera bereaksi dengan dapar cairan tubuh untuk menggeser konsentrasi $H^+$ ke arah asam. Amonium klorida kadang-kadang diberikan secara intravena, tetapi $NH_4$ sangat toksik, dan prosedur ini dapat berbahaya. Zat lain yang kadang-kadang digunakan adalah *lisin monohidroklorida.*

## Pengukuran Klinis dan Analisis Gangguan Asam-Basa

Terapi yang sesuai untuk gangguan asam-basa membutuhkan diagnosis yang tepat. Untuk gangguan asam-basa sederhana seperti yang telah dijabarkan sebelumnya dapat didiagnosis dengan menganalisis tiga pengukuran dari suatu contoh darah arteri: pH, konsentrasi $HCO_3$ plasma, dan $PCO_2$.

Diagnosis gangguan asam-basa sederhana meliputi beberapa langkah, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 30-10. Dengan memeriksa pH, kita dapat menentukan apakah gangguan bersifat asidosis atau alkalosis. Nilai pH kurang dari 7,4 menunjukkan asidosis, sedangkan pH lebih besar dari 7,4 menunjukkan alkalosis.

Langkah kedua adalah memeriksa $PCO_2$ plasma dan konsentrasi $HCO_3$ . Nilai normal untuk $PCO_2$ adalah 40 mm Hg, dan untuk $HCO_3$ adalah 24 mEq/L. Bila gangguan sudah digolongkan sebagai asidosis dan $PCO_2$ plasma meningkat, berarti terdapat komponen respiratorik terhadap asidosis. Setelah kompensasi ginjal, konsentrasi $HCO_2$ plasma pada asidosis respiratorik akan cenderung meningkat di atas normal. Oleh karena itu, nilai yang diharapkan untuk asidosis respiratorik sederhana adalah penurunan pH plasma, peningkatan $PCO_3$




**Gambar 30-10** Analisis gangguan asam-basa sederhana. Jika respons kompensasi sangat berbeda dari yang ditunjukkan pada bagian bawah gambar, kita harus mencurigai adanya gangguan asam-basa campuran.

*dan peningkatan konsentrasi $HCO_3$ plasma setelah kompensasi ginjal sebagian.*

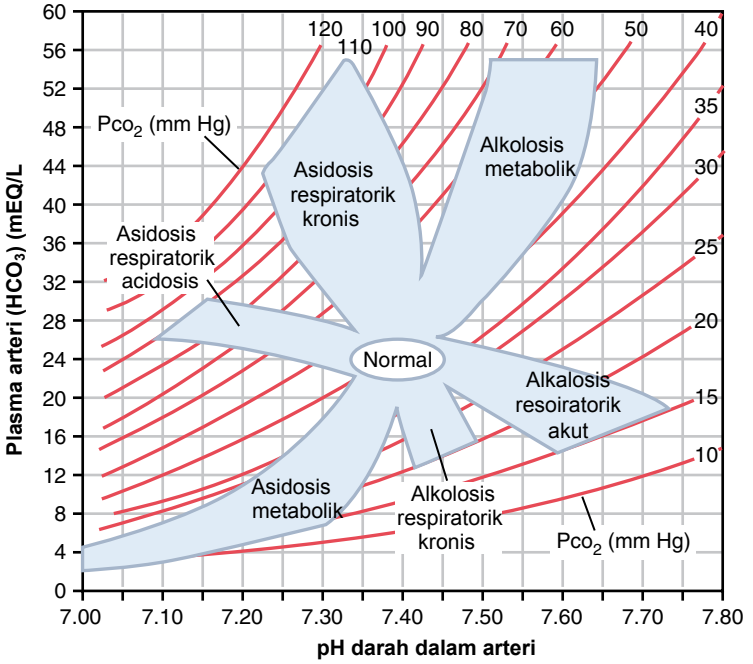
Untuk asidosis metabolik, akan terdapat juga penurunan pH plasma. Akan tetapi, pada asidosis metabolik, gangguan utamanya adalah penurunan konsentrasi $HCO_3$- plasma. Oleh karena itu, bila pH yang rendah disebabkan oleh konsentrasi $HCO_3$ yang rendah, berarti ada komponen metabolik pada asidosis. Pada asidosis metabolik sederhana, $PCO_2$ berkurang akibat kompensasi respiratorik sebagian, berbeda dengan asidosis respiratorik yang $PCO_2$-nya meningkat. Oleh karena itu, pada asidosis metabolik sederhana, berharap akan menemukan nilai pH yang rendah, *konsentrasi $HCO_3$ plasma yang rendah, dan penurunan PCO setelah kompensasi respiratorik sebagian.*

Prosedur untuk mengelompokkan jenis-jenis alkalosis meliputi langkah-langkah dasar yang sama. Pertama, alkalosis berarti terdapat peningkatan pH plasma. Bila peningkatan pH disebabkan oleh penurunan $PCO_2$, berarti ada komponen respiratorik pada alkalosis. Bila peningkatan pH disebabkan oleh peningkatan $HCO_3$-, berarti ada komponen metabolik pada alkalosis. Oleh karena itu, pada alkalosis respiratorik sederhana, kita berharap akan menemukan peningkatan pH, penurunan $PCO_2$ dan penurunan konsentrasi $HCO_3$ plasma. Pada alkalosis metabolik sederhana, kira berharap akan menemukan peningkatan pH, peningkatan $HCO_3$ plasma, dan peningkatan $PCO_2$.

## Gangguan Asam-Basa Kompteks dan Penggunaan Nomogram Asam-Basa untuk Diagnosis

Pada beberapa keadaan, gangguan asam-basa tidak disertai oleh respons kompensasi yang sesuai. Bila keadaan ini terjadi, gangguan itu disebut *gangguan asam-basa campuran*. Hal ini berarti bahwa ada dua penyebab dasar atau lebih gangguan asam-basa basa. Sebagai contoh, seorang pasien dengan pH yang rendah akan dikelompokkan sebagai asidosis. Bila gangguan disebabkan oleh metabolik, keadaan ini juga akan disertai dengan konsentrasi $HCO_3$- plasma yang rendah dan, setelah kompensasi respiratorik yang sesuai, juga akan disertai dengan $PCO_2$ yang rendah. Akan tetapi, bila pH plasma rendah dan konsentrasi $HCO_3$ rendah terkait dengan peningkatan PCO2, kita akan menduga bahwa mungkin terdapat juga komponen respiratorik pada asidosis selain komponen metabolik. Oleh karena itu, gangguan ini akan dikelompokkan sebagai asidosis campuran. Sebagai contoh, keadaan ini dapat terjadi pada pasien dengan kehilangan HCO; yang akut dari traktus gastrointestinal akibat diare (asidosis metabolik), yang juga menderita emfisema (asidosis respiratorik).

Suatu cara yang baik untuk mendiagnosis gangguan asam-basa adalah dengan menggunakan nomogram asam-basa, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 30-11. Diagram ini dapat digunakan untuk




**Gambar 30-11** Nomogram asam-basa yang menunjukkan nilai pH darah arteri, $HCO_3$ plasma arteri, dan $PCO_2$. Lingkaran terbuka yang terletak di tengah menunjukkan perkiraan batas status asam-basa pada orang normal. Daerah yang gelap di dalam nomogram menunjukkan perkiraan batas untuk kompensasi normal yang disebabkan oleh gangguan metabolik dan respiratorik sederhana. Bila nilai terletak di luar daerah gelap, kita harus mencurigai adanya gangguan asam-basa campuran. (Diadaptasi dari Cogan MG, Rector FC Jr: *Acid-Base Disorders in the Kidney,* 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986.)

untuk menentukan jenis asidosis atau alkalosis, dan juga derajat keparahannya. Pada diagram asam-basa ini, pH, konsentrasi HCO3 -, dan nilai $PCO_2$ saling berpotongan sesuai dengan persamaan Henderson- Hasselbalch. Lingkaran terbuka di tengah menunjukkan nilai normal dan penyimpangan yang masih dapat dianggap berada dalam kisaran normal. Daerah diagram yang gelap menunjukkan 95 persen interval kepercayaan untuk kompensasi normal bagi gangguan metabolik dan respiratorik yang sederhana.

Ketika menggunakan diagram ini, kita harus menganggap bahwa kita telah melewati cukup waktu agar timbul respons kompensasi yang lengkap, yaitu 6-12 jam untuk kompensasi ventilasi pada gangguan metabolik primer dan 3-5 hari untuk kompensasi metabolik pada gangguan respiratorik primer. Bila nilai berada dalam daerah gelap, hal ini menyatakan bahwa ada gangguan asam-basa yang sederhana. Sebaliknya, bila nilai pH, $HCO_3$ , atau $PCO_2$ terletak di luar daerah gelap, hal ini menyatakan bahwa mungkin ada gangguan asam-basa campuran

Penting untuk menyadari nilai asam-basa dalam daerah gelap tidak selalu berarti ada gangguan asam-basa sederhana. Dengan mengingat kekurangan ini, diagram asam-basa dapat digunakan sebagai alat yang cepat untuk menentukan tipe spesifik dan derajat gangguan asam-basa.

Sebagai contoh, misalnya plasma arteri seorang pasien sebagai berikut: pH 7,30; konsentrasi $HCO_3$- plasma 12,0 mEq/L, dan $PCO_2$ plasma 25 mm Hg. Dengan nilai ini kita dapat melihat pada diagram dan mengetahui keadaan ini mewakili asidosis metabolik sederhana, dengan kompensasi respiratorik yang sesuai yang mengurangi PCO, nilai normalnya 40 mm Hg menjadi 25 mm Hg.

Contoh kedua adalah seorang pasien dengan pH 7,15, konsentrasi $HCO_3$ plasma 7 mEq/L, dan PCO2 plasma 50 mm Hg. Pada contoh mi, pasien tersebut mengalami asidosis, dan tampak ada komponen metabolik karena konsentrasi HCO3 plasma lebih rendah dari nilai normal 24 mEq/L. Akan tetapi, kompensasi respiratorik yang normalnya akan mengurangi $PCO_2$ tidak terjadi, dan PCO, sedikit meningkat di atas nilai normal 40 mm Hg. Hal ini sesuai dengan gangguan asam-basa campuran yang terdiri atas asidosis metabolik dan juga komponen respiratorik

Diagram asam-basa bertindak sebagai alat yang cepat untuk menilai tipe dan beratnya gangguan yang mungkin berperan dalam menyebabkan kelainan pH, $PCO_2$, dan konsentrasi bikarbonat plasma. Pada keadaan klinis, riwayat seorang pasien dan temuan fisik lainnya juga memberikan petunjuk penting penyebab serta pengobatan gangguan asam-basa.

## Penggunaan *Anion Gap* untuk Mendiagnosis Gangguan Asam-Basa

Konsentrasi anion dan kation dalam plasma harus sama besar untuk menjaga kenetralan listrik. Oleh karena itu. tidak ada "anion gap" yang sebenarnya dalam plasma. Walaupun demikian, hanya kation dan anion tertentu yang diukur secara rutin dalam laboratorium klinik. Kation yang normalnya diukur adalah $Na^+$. dan anion biasanya $CI^-$ dan $HCO_3$-. *Anion gap*" (yang hanyalah konsep diagnostik) merupakan perbedaan antara anion yang tidak terukur dan kation yang tidak terukur, dan diperkirakan sebagai:

$$\text{Anion gap plasma} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]$$
$$= 144 - 24 - 108 = 12 \text{ mEq/L}$$

*Anion gap* akan meningkat bila anion yang tidak terukur meningkat atau bila kation yang tidak terukur menurun. Kation tidak terukur yang paling penting meliputi kalsium. magnesium, dan kalium

**Tabel 30-4** Asidosis Metabolik yang Terkait dengan Anion Gap Plasma Normal atau

| Anion Gap Meningkat (Normokloremia) | Anion Gap Normal ( Hiperkloremia) |
|---|---|
| Diabetes melitus (ketoasidosis) | Diare |
| Asidosis laktat | Asidosis tubulus ginjal |
| Gagal ginjal kronis Keracunan | Penghambat anhidrase karbonat |
| asperin (asam asetilsalisilat) | Penyakit addson |
| Keracunan metanol | |
| Keracunan glikol | |
| elitenKelaparan | |

sedangkan anion tidak terukur yang penting adalah albumin, fosfat, sulfat, dan anion organik lainnya. Biasanya anion tidak terukur melebihi kation tidak terukur dan anion gapnya berkisar antara 8 dan 16 mEq.

*Anion gap* plasma digunakan terutama dalam mendiagnosis berbagai penyebab asidosis metabolik. Pada asidosis metabolik, HCO3 plasma menurun. Bila konsentrasi natrium plasma tidak berubah, konsentrasi anion (baik CI- atau suatu anion tidak terukur) harus meningkat untuk mempertahankan kenetralan listrik. Bila Cl- plasma meningkat sebanding dengan penurunan HCO3 plasma, anion gap akan tetap normal. Keadaan ini sering disebut sebagai *asidosis metabolik hiperkloremik.*

Bila penurunan $HCO_3$- plasma tidak disertai dengan peningkatan Cl-, harus ada peningkatan kadar anion tidak terukur dan juga peningkatan anion gap yang dihitung. Asidosis metabolik yang disebabkan oleh kelebihan asam non-volatil (selain HCl), seperti asam laktat atau asam keton, terkait dengan peningkatan anion gap plasma karena penurunan $HCO_3$- tidak disertai dengan peningkatan CI- yang sebanding. Beberapa contoh asidosis metabolik yang terkait dengan anion gap yang normal atau meningkat ditunjukkan dalam Tabel 30-4. Dengan menghitung anion gap, kita dapat mempersempit beberapa penyebab asidosis metabolik.

## Daftar Pustaka


Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M: Ammonium carriers in medullary thick ascending limb, *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F1, 2001.

Alpern RJ: Renal acidification mechanisms. In Brenner BM, ed: *The Kidney*, ed 6, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 455–519.

Breton S, Brown D: New insights into the regulation of V-ATPase-dependent proton secretion, *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1, 2007.

Decoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways, *Physiol Rev* 83:475, 2003.

Fry AC, Karet FE: Inherited renal acidoses, *Physiology (Bethesda)* 22:202, 2007.

Gennari FJ, Maddox DA: Renal regulation of acid-base homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 2015–2054.

Good DW: Ammonium transport by the thick ascending limb of Henle's loop, *Ann Rev Physiol* 56:623, 1994.

Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, et al: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis, *J Am Soc Nephrol* 13:2171, 2002.

Karet FE: Inherited distal renal tubular acidosis, *J Am Soc Nephrol* 13:2178, 2002.

Kraut JA, Madias NE: Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine, *Clin J Am Soc Nephrol* 2:162, 2007.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia, *N Engl J Med* 347:43, 2002.

Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL: Bone buffering of acid and base in humans, *Am J Physiol Renal Physiol* 285:F811, 2003.

Madias NE, Adrogue HJ: Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung, *Nephron Physiol* 93:61, 2003.

Purkerson JM, Schwartz GJ: The role of carbonic anhydrases in renal physiology, *Kidney Int* 71:103, 2007.

Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al: Renal vacuolar H+-ATPase, *Physiol Rev* 84:1263, 2004.

Wesson DE, Alpern RJ, Seldin DW: Clinical syndromes of metabolic alkalosis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 2055–2072. White NH: Management of diabetic ketoacidosis, *Rev Endocr Metab Disord* 4:343, 2003.

# Diuretik dan Penyakit-Penyakit Ginjal



## Diuretik dan Mekanisme Kerjanya

Diuretik adalah suatu zat yang meningkatkan laju pengeluaran volume urine, seperti yang ditunjukkan oleh namanya. Sebagian besar diuretik juga meningkatkan ekskresi zat terlarut dalam urine, khususnya natrium dan klorida. Bahkan, sebagian besar diuretik yang dipakai secara klinis bekerja dengan menurunkan laju reabsorpsi natrium dari tubulus, yang menyebabkan natriuresis (peningkatan pengeluaran natrium), yang kemudian menimbulkan diuresis (peningkatan pengeluaran air). Artinya, di sebagian besar kasus, peningkatan pengeluaran air timbul secara sekunder akibat inhibisi reabsorpsi natrium tubulus karena natrium yang tersisa di tubulus bekerja secara osmotik untuk menurunkan reabsorpsi air. Oleh karena reabsorpsi tubulus ginjal terhadap banyak zat terlarut seperti kalium, klorida, magnesium, dan kalsium, juga dipengaruhi secara sekunder oleh reabsorpsi natrium, banyak diuretik yang akan meningkatkan pengeluaran zat-zat terlarut tersebut melalui ginjal.

Diuretik paling sering digunakan dalam klinis untuk menurunkan volume cairan ekstraselular, khususnya pada penyakit yang berhubungan dengan edema dan hipertensi. Seperti yang dibicarakan pada Bab 25, hilangnya natrium dari tubuh terutama menurunkan volume cairan ekstraselular; oleh karena itu, diuretik paling sering diberikan pada keadaan klinis dengan peningkatan volume cairan ekstraselular.

Beberapa diuretik dapat meningkatkan pengeluaran urine lebih dari 20 kali lipat dalam beberapa menit setelah pemberiannya. Namun, efek sebagian besar diuretik terhadap pengeluaran garam dan air dari ginjal akan berkurang dalam beberapa hari (Gambar 31-1). Hal ini karena aktivasi mekanisme kompensasi lain yang dicetuskan oleh penurunan volume cairan ekstraselular. Contohnya, penurunan volume cairan ekstraselular dapat menurunkan tekanan arteri dan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan meningkatkan sekresi renin serta pembentukan angiotensin II: semua respons ini, bersama-sama, pada akhirnya akan meniadakan efek kronis diuretik terhadap pengeluaran urine. Jadi, pada keadaan mantap, pengeluaran urine menjadi sama dengan pemasukan, namun hanya setelah terjadi penurunan tekanan arteri dan volume cairan ekstraselular akan mengurangi hipertensi dan edema yang awalnya memerlukan penggunaan diuretik.

Diuretik yang banyak tersedia untuk penggunaan klinis mempunyai mekanisme kerja yang berbeda-beda dan, oleh karena itu, menghambat reabsorpsi tubulus di berbagai tempat sepanjang nefron ginjal. Pengelompokan umum diuretik dan mekanisme kerjanya diperlihatkan pada Tabel 31-1.

### Diuretik Osmotik Menurunkan Reabsorpsi Air dengan Meningkatkan Tekanan Osmotik Cairan Tubulus

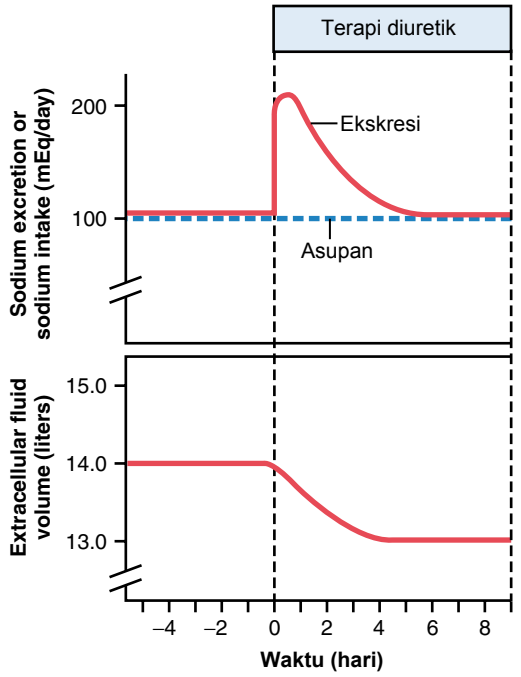
Menyuntikkan zat ke dalam pembuluh darah, yang tidak mudah direabsorbsi oleh tubulus ginjal (tubulus renalis), seperti ureum, manitol, dan sukrosa, akan menyebabkan peningkatan yang nyata pada konsentrasi molekul osmotik aktif di dalam tubulus. Tekanan osmotik dari zat terlarut ini kemudian menurunkan reabsorpsi air, yang membilas jumlah besar cairan tubulus masuk ke dalam urine.

Urine dalam jumlah besar juga terbentuk pada penyakit tertentu yang berkaitan dengan kelebihan zat terlarut yang gagal direabsorbsi dari cairan tubulus. Contohnya, ketika konsentrasi glukosa darah meningkat hingga mencapai kadar yang tinggi pada diabetes melitus, peningkatan beban filtrasi glukosa ke dalam tubulus akan melebihi kemampuannya untuk mereabsorbsi glukosa (artinya, melebihi *transpor maksimumnya* untuk glukosa). Kira-kira pada kadar glukosa plasma di atas 250 mg/dl, sedikit kelebihan glukosa yang akan direabsorbsi oleh tubulus; bahkan, kelebihan glukosa tetap berada di tubulus, bekerja sebagai diuretik osmotik, dan menyebabkan hilangnya cairan ke dalam urine dengan cepat. Pada pasien dengan diabetes melitus, besarnya pengeluaran urine diimbangi dengan besarnya asupan cairan yang berhubungan dengan aktivasi mekanisme rasa haus.

### Diuretik *"Loop" Menurunkan* Reabsorpsi Aktif Natrium-Klorida-Kalium di Segmen Tebal Pars Asenden Ansa Henle

*Furosemid, asam etakrinat, dan bumetanid* adalah diuretik kuat yang menurunkan reabsorpsi aktif di segmen tebal pars asenden ansa Henle dengan menghambat ko-transporter 1-natrium, 2-klorida, 1-kalium yang terletak di membran luminal sel epitel. Diuretik ini termasuk diuretik terkuat yang dipakai secara klinis.

Dengan menghambat ko-transpor aktif natriumklorida-kalium pada membran luminal ansa Henle, diuretik *loop* akan




**Gambar 31-1** Ekskresi natrium dan volume cairan ekstraselular selama pemberian diuretik. Peningkatan ekskresi natrium yang cepat diikuti dengan penurunan volume cairan ekstraselular. Jika asupan natrium dipertahankan konstan, mekanisme kompensasi akhirnya akan mengembalikan ekskresi natrium sesuai dengan asupan natrium, sehingga keseimbangan natrium terjadi kembali.

meningkatkan pengeluaran natrium, klorida, kalium, dan elektrolit lain, serta air karena dua alasan: (1) diuretik tersebut sangat meningkatkan jumlah zat terlarut yang disampaikan ke bagian distal nefron *(distal delivery),* dan zat ini juga bekerja sebagai zat osmotik yang juga mencegah reabsorpsi air; serta (2) diuretik ini mengganggu sistem *countercurrent* dengan menurunkan reabsorpsi ion dari ansa Henle ke dalam interstisium medula, yang akan menurunkan osmolaritas interstisium medula. Oleh karena efek ini, diuretik *loop* mengganggu kemampuan ginjal untuk memekatkan atau mengencerkan urine. Pengenceran urine terganggu karena penghambatan reabsorpsi natrium dan klorida di ansa Henle menyebabkan banyak ion-ion ini diekskresikan bersama dengan peningkatan ekskresi air. Pemekatan urine terganggu karena pemekatan ion-ion tersebut di cairan interstisial medula ginjal, dan oleh karena itu, osmolaritas medula ginjal menurun. Akibatnya, reabsorpsi cairan dari duktus koligens menurun, sehingga kemampuan pemekatan maksimal ginjal juga sangat menurun. Selain itu, penurunan osmolaritas cairan interstisial medula ginjal menurunkan absorpsi air dari pars desenden ansa Henle. Akibat berbagai efek tersebut, 20-30 persen filtrat glomerulus dapat disalurkan ke dalam urine, yang menyebabkan, dalam keadaan akut, peningkatan pengeluaran urine sebesar 25 kali normal, paling tidak selama beberapa menit.

### Diuretik Tiazid Menghambat Reabsorpsi Natrium-Klorida pada Tubulus Distal Bagian Awal

Derivat tiazid, seperti klorotiazid, terutama bekerja pada tubulus distal bagian awal untuk menghambat ko-transporter natrium-klorida di membran luminal sel tubulus. Dalam keadaan yang baik, obat ini dapat menyebabkan paling banyak 5 sampai 10 persen filtrat glomerulus mengalir ke dalam urine. Jumlah ini kira-kira sama dengan jumlah natrium yang normalnya direabsorbsi oleh tubulus distal.

### Inhibitor Anhidrase Karbonat Menghambat Reabsorpsi Natrium Bikarbonat di Tubulus Proksimal

*Asetazolamid* menghambat enzim *anhidrase karbonat,* yang penting untuk reabsorpsi bikarbonat di tubulus proksimal, seperti yang dibicarakan pada Bab 30. *Anhidrase karbonat* banyak terdapat di tubulus proksimal, yang merupakan tempat utama bekerjanya inhibitor *anhidrase karbonat.* Sejumlah anhidrase karbonat juga terdapat di sel tubulus lain, seperti sel *interkalatus* di tubulus koligens.

Oleh karena sekresi H' dan reabsorpsi $HCO_3$- di tubulus proksimal dikaitkan *(coupled)* dengan reabsorpsi natrium melalui mekanisme konter-transpor ion natrium-hidrogen di membran luminal, penurunan reabsorpsi $HCO_3$ juga menurunkan

**Tabel 31-1** Kelompok Diuretik, Mekanisme Kerjanya, dan Tempat Kerjanya di Tubulus

| Ketompak Diuretik | Mekanisme Kerja | Tempat Kerjanya di Tubulus |
|---|---|---|
| Diuretik osmotik (manitol) mening- | Menghambat reabsorpsi cairan dan zat terlarut dengan meningkatkan osmolaritas cairan tubutus | Terutama tubulus proksimal |
| Diuretik loop (furosemid, bumetanid) | Menghambat ko-transpor Na'-K+-Cl- di membran luminal | Segmen tebal asenden ansa Henle |
| Diuretik tiazid (hidroktorotiazid, klortalidon) | Menghambat ko-transpor Na'-Cl- di membran **luminal** | Tubulus distal bagian awal |
| Inhibitor anhidrase karbonat (asetazolamid) | Menghambat sekresi H+ dan reabsorpsi menurunkan reabsorpsi Na' | Tubutus proksimal |
| Antagonis aldosteron (spironotakton, eplerenon) | Menghambat kerja aldosteron pada reseptor tubulus, menurunkan reabsorpsi dan menurunkan sekresi K+ | Tubulus kotigens |
| Penghambat kanal Na. (triamteren, amilorid) | Menghambat masuknya Na' ke dalam kanal Na' di membran luminal, menurunkan reabsorpsi Na', dan menurunkan sekresi K+ | Tubulus koligens |

reabsorpsi natrium. Penghambatan reabsorpsi natrium dan $HCO_3$- dari cairan tubulus mengakibatkan ion¬ion ini tetap berada di tubulus dan bekerja sebagai diuretik osmotik. Seperti yang diperkirakan, kerugian inhibitor anhidrase karbonat adalah menyebabkan agak asidosis akibat hilangnya HCO3- secara berlebihan dalam urine.

### Inhibitor Kompetitif Aldosteron Menurunkan Reabsorpsi Natrium dari dan Sekresi Kalium ke dalam Tubulus Koligens Kortikalis

*Spironolakton* dan *eplerenon* merupakan antagonis mineralokortikoid yang bersaing dengan aldosteron untuk tempat ikatan reseptor di sel epitel tubulus koligens kortikalis dan, oleh sebab itu, dapat menurunkan reabsorpsi natrium dan sekresi kalium di segmen tubulus tersebut. Akibatnya, natrium tetap berada di dalam tubulus dan bekerja sebagai diuretik osmotik, menyebabkan peningkatan ekskresi air serta natrium. Oleh karena obat-obat ini juga menghambat efek aldosteron untuk meningkatkan sekresi kalium di tubulus, obat tersebut juga akan menurunkan ekskresi kalium. Antagonis reseptor mineralokortikoid juga menyebabkan perpindahan kalium dari sel ke cairan ekstraselular. Pada keadaan tertentu, hal tersebut menyebabkan konsentrasi kalium di cairan ekstraselular sangat meningkat. Dalam hal ini, spironolakton dan antagonis reseptor mineralokortikoid lain disebut sebagai *potassium-sparing diuretics.* Banyak diuretik lain yang menyebabkan kehilangan kalium dalam urine, berlawanan dengan antagonis reseptor mineralokortikoid yang "menghemat" kehilangan kalium.

### Diuretik yang Menghambat Kanal Natrium dalam Tubulus Koligens Menurunkan Reabsorpsi Natrium

*Amilorid* dan *triamteren* juga menghambat reabsorpsi natrium dan sekresi kalium di tubulus koligens, serupa dengan efek spironolakton. Meskipun demikian, pada tingkat selular, obat-obat ini bekerja secara langsung menghambat masuknya natrium ke dalam kanal natrium di membran luminal sel epitel tubulus koligens. Akibat penurunan masuknya natrium ini ke dalam sel epitel, terjadi juga penurunan transpor natrium melintasi membran basolateral sel dan, oleh sebab itu, akan menurunkan aktivitas pompa natrium-kalium adenosin trifosfatase. Penurunan aktivitas ini akan menurunkan transpor kalium ke dalam sel dan akhirnya menurunkan sekresi kalium ke dalam cairan tubulus. Untuk itu, penghambat kanal natrium juga merupakan *potassium-sparing diuretics* dan menurunkan laju ekskresi kalium dalam urine.

## Penyakit-Penyakit Ginjal

Penyakit ginjal adalah salah satu penyebab terpenting dari kematian dan kecacatan di banyak negara di seluruh dunia. Contohnya, pada tahun 2009, lebih dari 26 juta orang dewasa di Amerika Serikat diperkirakan mengidap penyakit ginjal kronis, dan lebih dari jutaan orang lagi yang mengalami gagal ginjal akut atau bentuk lebih ringan disfungsi ginjal lainnya.

Penyakit ginjal yang berat dapat dibagi dalam dua kategori umum: (1) *gagal ginjal akut,* yaitu, seluruh atau hampir seluruh kerja ginjal tiba-tiba berhenti tetapi yang nantinya dapat membaik mendekati fungsi normal, dan (2) *gagal ginjal kronis,* yaitu ginjal secara progresif kehilangan fungsi nefronnya satu persatu yang secara bertahap menurunkan keseluruhan fungsi ginjal. Dalam dua kategori umum ini, terdapat banyak penyakit ginjal spesifik yang dapat memengaruhi pembuluh darah ginjal, glomerulus, tubulus, interstisium ginjal, dan bagian traktus urinarius di luar ginjal, meliputi ureter dan kandung kemih. Dalam bab ini, kita akan membahas kelainan fisiologis spesifik yang timbul pada beberapa jenis penyakit ginjal yang penting.

## Gagal Ginjal Akut

Penyebab gagal ginjal akut dapat dibagi tiga kategori utama.

1. Gagal ginjal akut akibat penurunan aliran darah ke ginjal; keadaan ini sering disebut sebagai *gagal ginjal akut prarenal* untuk mencerminkan kelainan ini yang terjadi sebagai akibat kelainan yang berasal dari luar ginjal. Misalnya, gagal ginjal prarenal bisa akibat gagal jantung dengan penurunan curah jantung dan tekanan darah rendah atau keadaan yang berhubungan dengan penurunan volume darah dan tekanan darah rendah, seperti pada perdarahan hebat.
2. *Gagal ginjal akut intrarenal* akibat kelainan dalam ginjal itu sendiri, termasuk kelainan-kelainan yang memengaruhi pembuluh darah, glomerulus, atau tubulus.
3. *Gagal ginjal akut pascarenal,* akibat sumbatan pada sistem pengumpul urine di mana saja mulai dari kaliks sampai aliran keluar dari kandung kemih. Penyebab sumbatan paling sering di traktus urinarius di luar ginjal adalah batu ginjal, akibat endapan kalsium, urat, atau sistin.

### Gagal Ginjal Akut Prarenal Akibat Penurunan Aliran Darah ke Ginjal

Normalnya ginjal menerima pasokan darah yang sangat besar, sekitar 1.100 ml/menit, atau sekitar 20 sampai 25 persen dari curah jantung. Tujuan utama dari tingginya aliran darah ke ginjal ini adalah menyediakan cukup plasma untuk laju filtrasi glomerulus yang tinggi yang dibutuhkan untuk pengaturan volume cairan tubuh dan konsentrasi zat terlarut secara efektif. Oleh karena itu, penurunan aliran darah ke ginjal biasanya diikuti oleh penurunan LFG serta penurunan keluaran air dan zat terlarut. Akibatnya, keadaan yang menurunkan aliran darah ke ginjal secara akut biasanya akan menyebabkan oliguria, yang berarti menurunnya keluaran urine di bawah tingkat asupan air dan zat terlarut. Hal ini mengakibatkan terkumpulnya air dan zat terlarut dalam cairan tubuh. Jika aliran darah ginjal sangat menurun, dapat terjadi penghentian total keluaran urine, suatu keadaan yang disebut *anuria.*

Selama aliran darah ginjal tidak kurang dari 20 sampai 25 persen normal, gagal ginjal akut biasanya dapat membaik jika penyebab iskemia dikoreksi sebelum terjadi kerusakan sel-sel ginjal. Tidak seperti beberapa jaringan lain, ginjal tahan terhadap penurunan aliran darah ginjal yang relatif besar sebelum terjadi kerusakan sel-sel ginjal. Alasan untuk hal ini adalah bahwa ketika aliran darah ginjal menurun, LFG dan

**Tabel 31-2** Beberapa Penyebab Gagal Ginjal Akut Prarenal

| |
|---|
| **Penurunan Volume Intrayaskular** |
| Perdarahan (akibat trauma, pembedahan, postpartum, gastrointestinal) |
| Diare atau muntah |
| Luka bakar |
| **Gagal Jantung** |
| Infark miokard |
| Kerusakan katup |
| **Vasodilatasi Perifer dan Hipotensi yang Dihasilkan** |
| Syok anafilaksis |
| Anestesi |
| Sepsis, infeksi berat |
| Kelainan hemodinamik ginjal primer |
| Stenosis arteri ginjal, emboli, atau trombosis arteri atau vena ginjal |

**Tabel 31-3** Beberapa Penyebab Gagal Ginjal Akut Intrarenal

| |
|---|
| **Cedera Pembuluh Darah Kecit dan/atau Glomerululus** |
| Vaskulitis (poliarteritis nodosa) |
| Emboli kolesterol |
| Hipertensi maligna |
| Glomerulonefritis akut |
| **Cedera Epitelium Tubulus (Nekrosis Tubulus)** |
| Nekrosis tubulus akut akibat iskemia |
| Nekrosis tubulus akut karena toksin (logam berat, glikol etilen, insekstisida, jamur beracun, tertraklorida karbon) |
| **Cedera Intertisial Ginjal** |
| Pielonefritis akut |
| Nefritis interstisial alergi akut |

jumlah natrium klorida yang difiltrasi oleh glomerulus (dan juga laju filtrasi air dan elektrolit lain) akan menurun. Hal ini menurunkan jumlah natrium klorida yang harus direabsorbsi oleh tubulus, yang menggunakan sebagian besar energi dan oksigen yang dikonsumsi oleh ginjal normal. Oleh karena itu, sewaktu aliran darah ginjal dan LFG menurun, kebutuhan untuk mengonsumsi oksigen ginjal juga turun. Ketika LFG mendekati nol, jumlah konsumsi oksigen ginjal mendekati laju yang dibutuhkan untuk menjaga sel-sel tubulus ginjal tetap hidup, meskipun sel tubulus tidak mereabsorbsi natrium. Ketika aliran darah menurun sampai di bawah kebutuhan basal ini, yang biasanya kurang dari 20 sampai 25 persen aliran darah ginjal normal, sel-sel ginjal mulai menjadi hipoksia, dan penurunan aliran darah ginjal yang lebih lanjut, jika berkepanjangan, akan menimbulkan kerusakan atau bahkan kematian sel-sel ginjal, terutama sel epitel tubulus.

Jika penyebab gagal ginjal akut prarenal tidak dikoreksi dan iskemia ginjal menetap lebih dari beberapa jam, tipe gagal ginjal ini dapat berkembang menjadi gagal ginjal akut intrarenal, yang akan dibahas kemudian. Penurunan aliran darah ginjal akut merupakan penyebab tersering gagal ginjal akut pada pasien di rumah saldt terutama mereka yang mengalami cedera hebat. Tabel 31-2 memperlihatkan beberapa penyebab tersering penurunan aliran darah ginjal dan gagal ginjal akut prarenal.

## Gagal Ginjal Akut Intrarenal Akibat Kelainan di dalam Ginjal

Kelainan yang berasal dari dalam ginjal dan yang tiba-tiba menurunkan keluaran urine, masuk dalam kategori *umum gagal ginjal akut intrarenal.* Kategori gagal ginjal akut ini selanjutnya dapat dibagi menjadi (1) keadaan yang mencederai kapiler glomerulus atau pembuluh darah kecil ginjal lainnya. (2) keadaan yang merusak epitel tubulus ginjal, dan (3) keadaan yang menyebabkan kerusakan interstisium ginjal. Jenis penggolongan ini merujuk pada lokasi cedera primer, tetapi karena sistem pembuluh darah ginjal dan sistem tubulus secara fungsional saling bergantung, kerusakan pembuluh darah ginjal dapat menimbulkan kerusakan tubulus, dan kerusakan tubulus primer dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah ginjal. Beberapa penyebab gagal ginjal akut intrarenal tertera pada Tabel 31-3.

## Gagal Ginjal Akut Akibat Glomerulonefritis

Glomerulonefritis akut adalah jenis gagal ginjal akut intrarenal yang biasanya disebabkan oleh kelainan reaksi imun yang merusak glomerulus. Pada kurang lebih 95 persen pasien dengan penyakit ini, terjadi kerusakan glomerulus 1 sampai 3 minggu setelah mengalami infeksi di tempat lain di tubuh, yang biasanya disebabkan oleh jenis tertentu streptokokus beta grup A. lnfeksi dapat berupa radang tenggorok streptokokus, tonsilitis streptokokus, atau bahkan infeksi kulit streptokokus. Bukan infeksi itu sendiri yang merusak ginjal. Tetapi, selama beberapa minggu, sewaktu antibodi terhadap antigen streptokokus terbentuk, antibodi dan antigen bereaksi satu sama lain membentuk kompleks imun tak larut yang kemudian terperangkap di glomeruli, terutama di bagian membran basal glomeruli.

Begitu kompleks imun tertimbun di glomeruli, banyak sel glomeruli mulai berproliferasi, terutama sel mesangial yang terletak di antara endotel dan epitel. Selain itu, sejumlah besar sel darah putih menjadi terperangkap di glomeruli. Banyak glomeruli menjadi tersumbat oleh reaksi inflamasi ini, dan glomeruli yang tidak tersumbat biasanya menjadi sangat permeabel, yang memungkinkan protein dan sel-sel darah merah bocor dari darah kapiler glomerulus masuk ke filtrat glomerulus. Pada kasus yang berat, seluruh atau hampir seluruh fungsi ginjal dapat terhenti.

Inflamasi akut pada glomeruli biasanya mereda dalam waktu sekitar 2 minggu, dan pada kebanyakan pasien, ginjal kembali berfungsi hampir normal dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan berikutnya. Namun, terkadang, banyak glomeruli yang rusak tak dapat membaik, dan pada sebagian kecil pasien, kemunduran ginjal secara progresif terus terjadi untuk jangka waktu tidak terbatas, yang menimbulkan *gagal ginjal kronis,* yang dijelaskan di bagian berikutnya dalam bab ini.

### Nekrouis Tubular sebagai Penyebab Gagal Ginjal Akut

Penyebab lain gagal ginjal akut intrarenal adalah *nekrosis tubulus* yang berarti kerusakan sel epitel tubulus. Beberapa penyebab umum nekrosis tubular adalah (1) iskemia berat dan pasokan oksigen dan zat makanan ke sel epitel tubulus yang tidak adekuat dan (2) racun, toksin, atau obat-obatan yang merusak sel-sel epitel tubulus.

### Nekrouis Tubulus Akut Akibat Iskemia Ginjal Berat

Iskemia ginjal berat dapat diakibatkan oleh syok sirkulasi atau gangguan lain yang sangat menurunkan pasokan darah ke ginjal. Jika iskemia cukup berat sampai menyebabkan gangguan hebat pada pengangkutan zat makanan dan oksigen ke sel-sel epitel tubulus ginjal, dan jika gangguan ini terus berlangsung, kerusakan atau penghancuran sel-sel epitel dapat terjadi. Jika hal ini terjadi, sel-sel tubulus "terlepas" dan menyumbat banyak nefron, sehingga tidak terdapat keluaran urine dari nefron yang tersumbat; nefron ini sering kali gagal mengekskresi urine bahkan ketika aliran darah ginjal kembali normal, selama tubulus masih tersumbat. Penyebab tersering kerusakan epitel tubulus akibat iskemia adalah penyebab prarenal dari gagal ginjal akut yang berhubungan dengan syok sirkulasi, seperti yang telah dibicarakan sebelumnya dalam bab ini.

### Nekrouis Tubulus Akut Akibat Tnksin atau Obat-obatan

Banyak sekali racun dan obat-obatan yang dapat merusak epitel tubulus dan menyebabkan gagal ginjal akut. Beberapa di antaranya adalah *karbon tetraklorida, logam berat* (seperti air raksa dan timah hitam), *etilen glikol* (yang merupakan komponen utama dalam cairan antibeku), bermacam-macam *insektisida,* dan beberapa *obat* (seperti tetrasiklin) yang digunakan sebagai antibiotik, dan *cis-platinum,* yang digunakan dalam pengobatan kanker tertentu. Masing-masing zat ini memiliki efek toksik yang spesifik pada sel epitel tubulus ginjal, yang menyebabkan kematian pada banyak sel. Hasil akhirnya, sel-sel epitel terlepas dari membran basal dan menyumbat tubulus. Pada beberapa keadaan, membran basal juga hancur. Jika membran basal tetap utuh, sel epitel tubulus yang baru dapat tumbuh di sepanjang permukaan membran, sehingga tubulus dapat memperbaiki diri sendiri dalam waktu 10 sampai 20 hari.

### Gagal. Ginjal Akut Passarenal Akibat Kelainan Traktus Urinarius Bagian Bawah

Berbagai kelainan pada traktus urinarius bagian bawah dapat menyumbat seluruh atau sebagian aliran urine dan oleh karena itu, menimbulkan gagal ginjal akut bahkan bila pasokan darah ginjal dan fungsi-fungsi lain normal pada awalnya. Jika keluaran urine menurun hanya pada salah satu ginjal, tidak akan ada perubahan yang berarti pada komposisi cairan tubuh karena ginjal kontralateral dapat cukup meningkatkan keluaran urinenya untuk mempertahankan kadar yang relatif normal elektrolit dan zat terlarut ekstrasel serta volume cairan ekstraselular normal. Pada jenis gagal ginjal seperti ini, fungsi normal ginjal dapat dipulihkan jika penyebab dasar masalahnya dikoreksi dalam waktu beberapa jam. Tetapi sumbatan kronis pada traktus urinarius, yang berlangsung selama beberapa hari atau berminggu-minggu, dapat menyebabkan kerusakan ginjal yang ireversibel. Beberapa penyebab gagal ginjal akut pascarenal antara lain (1) sumbatan bilateral ureter atau pelvis renalis oleh batu atau gumpalan darah yang besar, (2) sumbatan kandung kemih, dan (3) sumbatan di uretra.

### Efek Fisiologis Gagal Ginjal Akut

Efek fisiologis yang utama gagal ginjal akut adalah retensi air, retensi sisa metabolisme, dan retensi elektrolit di darah dan cairan ekstraselular. Hal ini dapat menyebabkan penumpukan air dan garam yang berlebihan, yang kemudian dapat mengakibatkan edema dan hipertensi. Namun, retensi kalium yang berlebihan sering menyebabkan ancaman yang lebih serius terhadap pasien dengan gagal ginjal akut, karena peningkatan konsentrasi kalium plasma (hiperkalemia) di atas 8 mEq/L (hanya dua kali nilai normal) dapat menjadi fatal. Oleh karena ginjal juga tidak dapat mengekskresi cukup ion hidrogen, pasien dengan gagal ginjal akut mengalami asidosis metabolik, yang bisa menyebabkan kematian atau memperburuk hiperkalemia.

Pada kasus gagal ginjal akut terparah, timbul anuria menyeluruh. Pasien akan meninggal dalam waktu 8 sampai 14 hari jika fungsi ginjal tidak diperbaiki atau ginjal buatan tidak digunakan untuk membersihkan tubuh dari retensi kelebihan air, elektrolit, dan produk sisa metabolisme. Efek lain dari penurunan keluaran urine, dan juga pengobatan dengan ginjal buatan akan dibicarakan di bagian berikutnya dalam hubungannya dengan gagal ginjal kronis.

## Gagal Ginjal Kronisr Penurunan Jumlah Nefron Fungsional yang Ireversibel

*Gagal ginjal kronis* disebabkan oleh hilangnya sejumlah besar nefron fungsional yang progresif dan ireversibel. Gejala-gejala klinis berat sering kali tidak muncul sampai jumlah nefron fungsional berkurang sedikitnya 70 sampai 75 persen di bawah normal. Bahkan, konsentrasi kebanyakan elektrolit dalam darah dan volume cairan tubuh dapat dipertahankan pada keadaan yang relatif normal sampai jumlah nefron fungsional menurun di bawah 20 sampai 25 persen jumlah normal.

Tabel 31-4 mencantumkan beberapa penyebab terpenting gagal ginjal kronis. Umumnya, gagal ginjal akut, seperti gagal ginjal kronis, dapat terjadi akibat gangguan pembuluh darah, glomerulus, tubulus, interstisium ginjal, dan traktus urinarius bagian bawah. Walaupun banyak ragam penyakit dapat menim-

**Tabel 31-4** Beberapa Penyebab Gagal Ginjal Kronis

| |
|---|
| **Gangguan Metabolisme** |
| Diabetes melitus |
| Obesitas |
| Amiloidosis |
| **Hipertensi** |
| **Gangguan Pembuluh Darah Renalis** |
| Ateroskterosis |
| Hipertensi-nefrosklerosis |
| **Gangguan Imunologis** |
| Glomerulonefritis |
| Poliarteritis nodosa |
| Lupus eritematosus |
| **Infeksi** |
| Pielonefritis |
| Tuberkulosis |
| **Gangguan Tubutus Primer** |
| Nefrotoksin (analgesik, logam berat) |
| **Obstruksi Traktus Urinarius** |
| Batu ginjal |
| Hipertrofi prostat |
| Konstriksi uretra |
| **Gangguan Kongenital** |
| Penyakit polikistik |
| Tidak adanya jaringan ginjal kongenital (hipoplasia ginjal) |

bulkan gagal ginjal kronis, namun hasil akhirnya sama penurunan jumlah nefron fungsional.

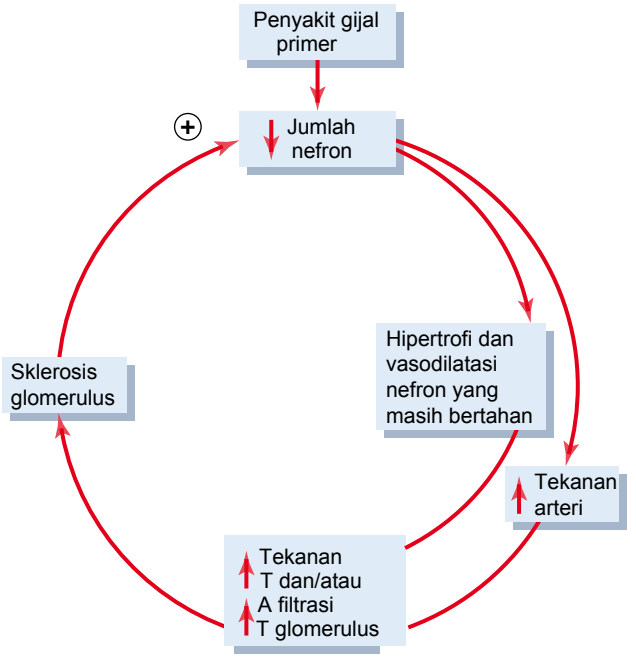
## eingkaran Setan Gagal Ginjal Kronis MengAkibatkan Penyakit Ginjal Stadium Akhir

Pada banyak kasus, gangguan awal pada ginjal menimbulkan kemunduran progresif pada fungsi ginjal dan berkurangnya nefron lebih lanjut sampai pada suatu titik seseorang harus menjalani terapi dialisis atau transplantasi dengan ginjal yang masih berfungsi agar dapat bertahan hidup. Keadaan ini disebut *penyakitginjal stadium akhir*.

Penelitian pada hewan percobaan memperlihatkan bahwa pengangkatan sebagian besar ginjal melalui pembedahan mula-mula menimbulkan perubahan adaptif pada sisa nefron, yang mengakibatkan peningkatan aliran darah, peningkatan LFG, dan peningkatan keluaran urine di nefron yang masih bertahan. Mekanisme tepatnya yang berperan atas perubahan ini masih belum dimengerti benar tapi melibatkan hipertrofi (pertumbuhan berbagai struktur nefron yang masih bertahan) selain juga berbagai perubahan fungsional yang menurunkan tahanan vaskular dan reabsorpsi tubulus di dalam nefron yang masih bertahan. Perubahan adaptif ini memungkinkan seseorang mengekskresi air dari zat terlarut dalam jumlah normal meskipun massa ginjal berkurang sebanyak 20 sampai 25 persen dari normal. Biarpun begitu, selama beberapa tahun, perubahan adaptif ginjal dapat menimbulkan kerusakan lebih lanjut pada sisa nefron yang ada, khususnya glomerulus nefron-nefron tersebut.

Penyebab kerusakan tambahan ini tidak diketahui, tetapi beberapa peneliti beranggapan bahwa hal ini mungkin berhubungan dengan peningkatan tekanan atau peregangan sisa glomerulus, yang terjadi sebagai akibat vasodilatasi fungsional atau peningkatan tekanan darah; peningkatan tekanan dan regangan yang kronis pada arteriola kecil dan glomeruli diyakini menyebabkan cedera dan sklerosis pada pembuluh ini (penggantian jaringan normal dengan jaringan ikat). Lesi-lesi sklerotik ini pada akhirnya dapat menghilangkan glomerulus, dan mengakibatkan penurunan fungsi ginjal lebih lanjut, perubahan adaptif lebih lanjut pada nefron yang masih ada, dan menimbulkan lingkaran setan yang berkembang secara lambat dan berakhir sebagai penyakit ginjal stadium akhir (Gambar 31-2). Satu-satunya metode yang terbukti dapat memperlambat kehilangan progresif fungsi ginjal ini adalah dengan menurunkan tekanan arteri dan tekanan hidrostatik glomerulus, khususnya dengan menggunakan obat-obatan seperti inhibitor enzim pengonversi-angiotensin *(ACE Inhibitors)* atau antagonis reseptor angiotensin II.

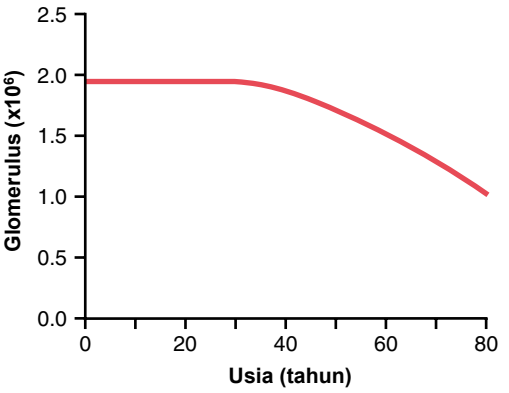
Tabel 31-5 mencantumkan penyebab tersering penyakit ginjal stadium akhir. Pada awal tahun 1980-an, *glomerulonefritis* dengan semua bentuknya dianggap sebagai pencetus paling sering yang menyebabkan penyakit ginjal stadium akhir. Pada tahun-tahun terakhir, *diabetes melitus* dan *hipertensi* diketahui sebagai penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir, yang bersama-sama menjadi penyebab lebih dari 70 persen semua kasus gagal ginjal kronis.




**Gambar 31-2** Lingkaran setan yang dapat terjadi pada penyakit ginjal primer. Hilangnya nefron akibat penyakit ini dapat meningkatkan tekanan dan aliran dalam kapiter glomerulus yang masih bertahan, yang kemudian juga dapat merusak kapiter-kapiter "normal" ini, dengan demikian menyebabkan skterosis progresif dan akhirnya hitangnya glomeruli ini.

**Tabel 31-5.** Penyebab Paling Sering Penyakit Ginjal Stadium Akhir (End-Stage Renal Disease—ESRD)

| Penyebab | Persentase dari Total Pasien ESRD |
|---|---|
| Diabetes melitus | 45 |
| Hipertensi | 27 |
| Gtomerutonefritis | 8 |
| Penyakit ginjal polikistik | 2 |
| Lain-tain/tidak diketahui | 18 |




**Gambar 31-3** Pengaruh penuaan pada jumlah glomeruli fungsional.

Peningkatan berat badan berlebih (obesitas) nampaknya merupakan faktor risiko terpenting untuk dua penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir diabetes dan hipertensi. Seperti yang dibahas pada Bab 78, diabetes tipe II, yang terkait erat dengan obesitas, penyebab lebih dari 90 persen dari semua kasus diabetes melitus. Berat badan berlebih juga merupakan penyebab utama hipertensi esensial yang merupakan 65 sampai 75 persen dari faktor risiko timbulnya hipertensi pada orang dewasa. Selain menyebabkan kerusakan ginjal melalui diabetes dan hipertensi, obesitas juga dapat mempunyai efek tambahan atau sinergis yang memperburuk fungsi ginjal pada pasien dengan penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya.

## Kerusakan Sistem Pembuluh Darah Ginjal sebagai Penyebab Gagat Ginjal Kronis

Berbagai jenis lesi vaskular dapat menyebabkan iskemia ginjal dan kematian jaringan ginjal. Lesi tersering adalah (1) *aterosklerosis* pada arteri renalis yang besar, dengan konstriksi sklerotik progresif pada pembuluh darah; (2) *hiperplasia fibromuskular* pada satu atau lebih arteri besar, yang juga menimbulkan oklusi pembuluh darah; dan (3) *nefrosklerosis,* yang disebabkan oleh lesi sklerotik arteri kecil, arteriola, dan glomeruli.

Lesi aterosklerotik atau hiperplastik pada arteri besar sering kali mengenai salah satu ginjal melebihi ginjal yang lain dan karenanya, menyebabkan penurunan fungsi ginjal unilateral. Seperti telah dibahas di Bab 19, hipertensi sering terjadi bila arteri salah satu ginjal konstriksi sedangkan arteri ginjal lain masih normal, kondisi yang analog dengan hipertensi Goldblatt "dua ginjal':

*Nefrosklerosis benigna,* bentuk penyakit ginjal tersering, dijumpai dalam berbagai derajat di sekitar 70 persen pemeriksaan postmortem pada orang-orang yang meninggal setelah berumur 60 tahun. Jenis lesi vaskular ini terjadi di arteri interlobular yang lebih kecil dan di arteriola aferen ginjal. Mungkin lesi ini bermula dari kebocoran plasma melalui membran intima pembuluh-pembuluh ini. Hal ini menyebabkan terbentuknya endapan fibrinoid di lapisan media pembuluh, yang diikuti dengan penebalan progresif dinding pembuluh yang akhirnya akan menyebabkan konstriksi pembuluh darah dan, pada beberapa kasus, menyumbat pembuluh tersebut. Oleh karena pada dasarnya tidak ada sirkulasi kolateral di antara arteri renalis kecil, sumbatan satu atau lebih pembuluh darah ini akan menyebabkan kerusakan banyak nefron. Oleh sebab itu, banyak jaringan ginjal digantikan oleh sejumlah kecil jaringan fibrosa. Bila sIderosis terjadi di glomeruli, kerusakan yang terjadi disebut *glomerulosklerosis.*

Nefrosklerosis dan glomerulosklerosis berbagai derajat terjadi pada sebagian besar individu setelah umur empat puluhan, yang menimbulkan penurunan sekitar 10 persen jumlah nefron fungsional setiap 10 tahunnya setelah berumur 40 tahun (Gambar 31-3). Hilangnya glomeruli dan keseluruhan fungsi nefron tercermin dari penurunan progresif baik pada aliran darah ginjal maupun LFG. Bahkan pada orang "normal", aliran plasma ginjal dan LFG menurun sebanyak 40 sampai 50 persen setelah berusia 80 tahun.

Frekuensi dan beratnya nefrosklerosis dan glomerulosklerosis sangat meningkat bila disertai *hipertensi* atau *diabetes melitus.* Bahkan, diabetes melitus dan hipertensi adalah dua penyebab terpenting dari penyakit ginjal stadium akhir, seperti yang telah dibahas sebelumnya.

Jadi, nefrosklerosis benigna yang berhubungan dengan hipertensi berat dapat menimbulkan *nefrosklerosis maligna* yang berkembang dengan cepat. Gambaran histologis yang khas dan nefrosklerosis maligna meliputi deposit fibrinoid dalam jumlah besar di arteriola dan penebalan progresif pembuluh darah tersebut, dengan iskemia berat yang terjadi di nefron yang bersangkutan. Untuk alasan yang tak diketahui, insiden nefrosklerosis maligna dan glomerulosklerosis berat lebih tinggi secara bermakna pada orang kulit hitam daripada orang kulit putih pada umur yang sama yang menderita hipertensi atau diabetes dengan tingkat keparahan yang sama.

## Kerusakan Glomeruli sebagai Penyebab Gagal Ginjal Kronis-Glomerulonefritis

Glomerulonefritis kronis dapat disebabkan oleh beberapa penyakit yang menyebabkan inflamasi dan kerusakan kapiler glomerulus ginjal. Berlawanan dengan bentuk akut penyakit ini, glomerulonefritis kronis adalah penyakit yang berkembang lambat yang sering menimbulkan gagal ginjal ireversibel. Keadaan ini mungkin merupakan penyakit ginjal primer, yang mengikuti glomerulonefritis akut, atau terjadi sekunder akibat penyakit sistemik, seperti *lupus eritematosus.*

Pada sebagian besar kasus, glomerulonefritis kronis bermula dengan akumulasi kompleks antigen-antibodi yang mengendap di membran glomerulus. Berbeda dengan glomerulonefritis akut, infeksi streptokokus hanya terjadi pada sebagian kecil pasien dengan glomerulonefritis tipe kronis. Akumulasi kompleks antibodi-antigen pada membran glomerulus menyebabkan inflamasi, penebalan membran progresif, dan akhirnya invasi glomeruli oleh jaringan fibrosa. Pada stadium lanjut penyakit ini, koefisien filtrasi kapiler glomerulus menjadi sangat berkurang akibat penurunan jumlah kapiler filtrasi di glomerulus dan akibat penebalan membran glomerulus. Pada stadium akhir panyakit, banyak glomeruli yang digantikan oleh jaringan fibrosa sehingga tidak dapat menyaring cairan.

## Kerusakan Interstisium Ginjal sebagai Penyebab Gagal Ginjal Kronis-Nefritis Interstisial

Penyakit primer atau sekunder pada interstisium ginjal disebut *nefritis interstisial.* Pada umumnya, hal ini disebabkan oleh kerusakan vaskular, glomerulus, atau tubulus yang merusak masing-masing nefron, atau dapat merupakan kerusakan primer interstisium ginjal akibat racun, obat-obatan, dan infeksi bakteri.

Kerusakan interstisial ginjal yang disebabkan oleh infeksi bakteri disebut *pielonefritis.* Infeksi dapat disebabkan oleh berbagai jenis bakteri tetapi terutama dari *Escherichia coli* yang berasal dari kontaminasi tinja pada traktus urinarius. Bakteri ini mencapai ginjal melalui aliran darah atau yang lebih sering, secara asenden dari traktus urinarius bagian bawah melewati ureter ke ginjal.

Walaupun kandung kemih normal mampu membilas bakteri dengan mudah, namun terdapat dua kondisi klinis umum yang dapat mengganggu pembilasan normal bakteri dan kandung kemih: (1) ketidakmampuan kandung kemih untuk mengosongkan isinya sampai habis, yang menghasilkan sisa urine dalam kandung kemih, dan (2) adanya obstruksi pada aliran keluar urine. Bila terjadi gangguan kemampuan untuk membilas bakteri dari kandung kemih, bakteri akan berkembang biak dan kandung kemih meradang, kondisi yang disebut sistitis. Begitu sistitis terjadi, sistitis dapat terlokalisasi tanpa menjalar naik ke ginjal, atau pada beberapa orang, bakteri dapat mencapai pelvis renalis akibat kondisi patologis yang menyebabkan urine terdorong ke atas melalui satu atau kedua ureter selama berkemih. Keadaan ini disebut *refluks vesikoureter* dan disebabkan oleh kegagalan dinding kandung kemih untuk menutup ureter selama berkemih; akibatnya sejumlah urine terdorong ke atas ke arah ginjal, dengan membawa serta bakteri yang dapat mencapai pelvis renalis dan medula renalis, di mana bakteri dapat memicu infeksi dan peradangan yang berkaitan dengan pielonefritis.

Pielonefritis bermula di medula renalis dan karena itu, biasanya lebih memengaruhi fungsi medula daripada memengaruhi korteks, paling tidak pada stadium awal. Oleh karena salah satu fungsi utama medula adalah menyediakan mekanisme *countercurrent* untuk memekatkan urine, pasien dengan pielonefritis sering kali mengalami gangguan yang berat pada kemampuannya untuk memekatkan urine.

Pada pielonefritis yang berkepanjangan, invasi bakteri ke ginjal tidak hanya menimbulkan kerusakan interstisium medula renalis tetapi juga menimbulkan kerusakan progresif tubulus renalis, glomeruli, dan struktur lain di seluruh ginjal. Akibatnya, sebagian besar jaringan fungsional ginjal hilang dan gagal ginjal kronis dapat timbul.

## Sindrom Nefrotik-Ekskresi Protein dalam Urine Akibat Peningkatan Permeabilitas Glomerulus

Banyak pasien dengan penyakit ginjal mengalami *sindrom nefrotik,* yang meningkatkan permeabilitas membran dapat menyebabkan sindrom nefrotik. Penyakit-penyakit semacam ini meliputi (1) *glomerulonefritis kronis,* yang terutama memengaruhi glomerulus sehingga sering kali menyebabkan peningkatan permeabilitas membran glomerulus; (2) *amiloidosis,* yang disebabkan oleh endapan zat-zat proteinoid abnormal pada dinding pembuluh darah dan sangat merusak membran basal glomerulus; dan (3) *sindrom nefrotik dengan perubahan minimal,* dengan tidak adanya kelainan berat pada membran kapiler glomerulus yang dapat dideteksi dengan mikroskop cahaya. Seperti yang dibahas pada Bab 26, nefropati dengan perubahan minimal diketahui berhubungan dengan hilangnya muatan negatif yang normalnya terdapat pada membran basal kapiler glomerulus. Penelitian imunologis juga memperlihatkan reaksi imun yang abnormal pada beberapa kasus, yang menunjukkan hilangnya muatan negatif mungkin disebabkan oleh serangan antibodi pada membran. Hilangnya muatan negatif normal pada membran basal kapiler glomerulus memungkinkan protein, khususnya albumin, dengan mudah melewati membran glomerulus karena muatan negatif pada membran basal biasanya menolak muatan negatif protein plasma.

Nefropati dengan perubahan minimal dapat terjadi pada orang dewasa, tetapi lebih sering pada anak-anak berumur antara 2 dan 6 tahun. Peningkatan permeabilitas membran kapiler glomerulus kadang-kadang memungkinkan protein plasma sebanyak 40 gram hilang melalui urine setiap harinya, yang merupakan jumlah sangat banyak bagi seorang anak kecil. Oleh karena itu, konsentrasi protein plasma anak-anak sering kali turun di bawah 2 g/dl, dan tekanan osmotik koloid turun dari nilai normal 28 menjadi kurang dari 10 mm Hg. Akibat tekanan osmotik koloid yang rendah ini dalam plasma, sejumlah besar cairan bocor dari kapiler di seluruh tubuh dan masuk ke dalam sebagian besar jaringan, menimbulkan edema berat, seperti yang dibicarakan pada Bab 25.

## Fungsi Nefron pada Gagal Ginjal Kronis

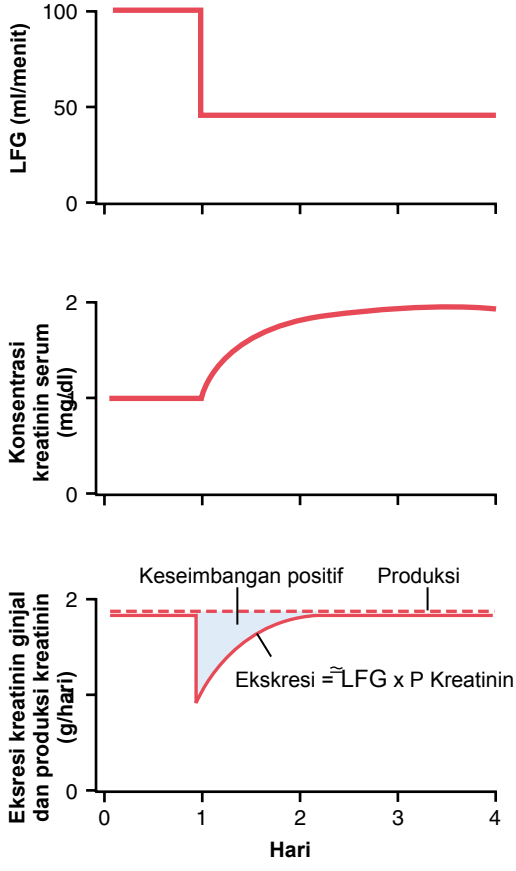
**Hilangnya Nefron Fungsional Memaksa Nefron yang Masih Bertahan untuk Mengekskresikan Lebih Banyak Air dan Zat Terlarut.** Akan cukup beralasan untuk menduga bahwa penurunan jumlah nefron fungsional, yang akan menurunkan LFG, juga akan menye-babkan penurunan besar pada ekskresi air dan zat terlarut oleh ginjal. Namun pasien yang telah kehilangan sebanyak 75 sampai 80 persen nefronnya mampu mengekskresi air dan elektrolit dalam jumlah normal tanpa terjadi akumulasi yang serius dari cairan dan elektrolit ini di dalam cairan tubuh. Namun, penurunan jumlah nefron lebih lanjut menimbulkan retensi elektrolit dan cairan, dan kematian biasanya terjadi bila jumlah nefron turun di bawah 5 sampai 10 persen normal.

Berbeda dengan elektrolit, banyak sisa metabolisme, seperti ureum dan kreatinin, menumpuk hampir sebanding dengan jumlah nefron yang rusak. Alasan terjadinya hal ini ialah zat-zat seperti kreatinin dan ureum sangat bergantung pada filtrasi glomerulus untuk ekskresinya, dan zat-zat tersebut tidak direabsorbsi sebanyak elektrolit. Contohnya, kreatinin tidak direabsorbsi sama sekali, dan laju ekskresinya kira-kira sebanding dengan laju filtrasi.

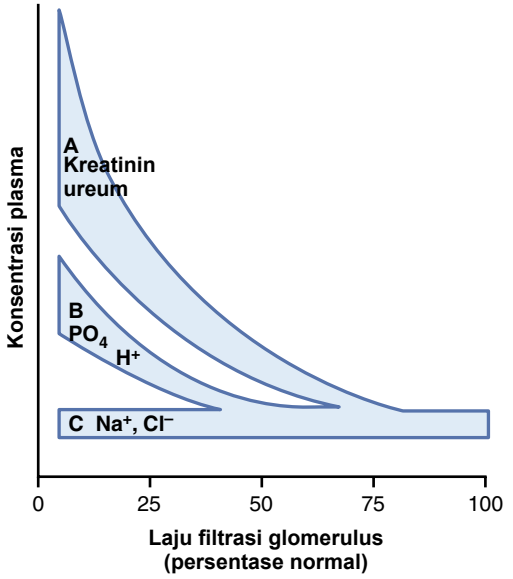
**Laju filtrasi kreatinin = LFG x Konsentrasi kreatinin plasma = Laju ekskresi kreatinin**

Oleh sebab itu, jika LFG menurun, laju ekskresi kreatinin juga menurun sementara, yang menyebabkan akumulasi kreatinin dalam cairan tubuh dan meningkatkan konsentrasinya dalam plasma sampai laju ekskresi kreatinin kembali normal laju yang sama dengan laju produksi kreatinin di dalam tubuh (Gambar 31-4). Jadi, pada keadaan yang mantap dan stabil, laju ekskresi kreatinin sebanding dengan laju produksi kreatinin, walaupun ada penurunan LFG; akan tetapi, laju ekskresi kreatinin yang normal terjadi pada peningkatan konsentrasi kreatinin plasma, seperti yang diperlihatkan oleh kurva A pada Gambar 31-5.

Beberapa zat terlarut, seperti fosfat, urat, dan ion hidrogen, sering dipertahankan mendekati kisaran normal sampai LFG turun di bawah 20 sampai 30 persen nilai normal. Setelah itu, konsentrasi zat-zat ini dalam plasma akan meningkat tetapi tidak sebanding dengan penurunan LFG, seperti yang terlihat pada kurva B di Gambar 31- 5. Pemeliharaan konsentrasi zat terlarut ini dalam plasma agar relatif konstan sewaktu LFG menurun dicapai dengan mengekskresi zat terlarut yang secara progresif semakin besar jumlah yang difiltrasi kapiler glomerulus; ini terjadi dengan menurunkan laju reabsorpsi tubulus atau, pada beberapa keadaan, dengan meningkatkan laju sekresi tubulus.




**Gambar 31-4** Pengaruh penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) sampai 50 persen pada konsentrasi kreatini nserum dan pada laju ekskresi kreat ini nbila laju produksi kreat ini n tetap konstan.




**Gambar 31-5** Pola adaptasi yang mewakili berbagai jenis zat terlarut pada gagal ginjal kronis. Kurva A menunjukkan perkiraan perubahan pada konsentrasi zat terlarut plasma seperti kreatinin dan ureum yang difiltrasi dan hampir tidak direabsorbsi. Kurva B memperlihatkan perkiraan konsentrasi untuk zat terlarut seperti fosfat urat dan ion hidrogen. Kurva C memperlihatkan perkiraan konsentrasi untuk zat terlarut seperti natrium dan klorida.

Pada halnya ion natrium dan klorida, konsentrasi plasma-nya dipertahankan hampir konstan bahkan pada penurunan LFG yang hebat (lihat kurva C pada Gambar 31-5). Hal ini dicapai dengan menurunkan reabsorpsi elektrolit tersebut di tubulus dalam jumlah besar.

Contohnya, dengan hilangnya 75 persen nefron fungsional, masing-masing nefron yang masih bertahan harus meng-ekskresi empat kali lebih banyak natrium dan empat kali lebih banyak volume dibandingkan keadaan normal (Tabel 31-6).

Sebagian adaptasi ini terjadi akibat peningkatan aliran darah dan peningkatan LFG di masing-masing nefron yang masih bertahan, karena hipertrofi pembuluh darah dan glomeruli, dan juga perubahan fungsional yang menyebabkan dilatasi pembuluh darah. Bahkan dengan penurunan LFG total yang cukup besar, kecepatan ekskresi ginjal normal masih dapat dipertahankan dengan menurunkan kecepatan reabsorpsi air dan zat terlarut di tubulus.

**Tabel 31-6** Ekskresi Ginjal Total dan Ekskresi per Nefron pada Gagal Ginjal

| | Normat | Kehitangan nefron 75% |
|---|---|---|
| Jumlah nefron | 2,000,000 | 500,000 |
| Total LFG (ml/menit) | 125 | 40 |
| LFG satu nefron (nl/menit) | 62.5 | 80 |
| Volume yang dieksresikan semua nefron (ml/menit) | 1.5 | 1.5 |
| Volume yang diekskresi per nefron (nl/menit) | 0.75 | 3.0 |

LFG, Laju filtrasi glomerulus.

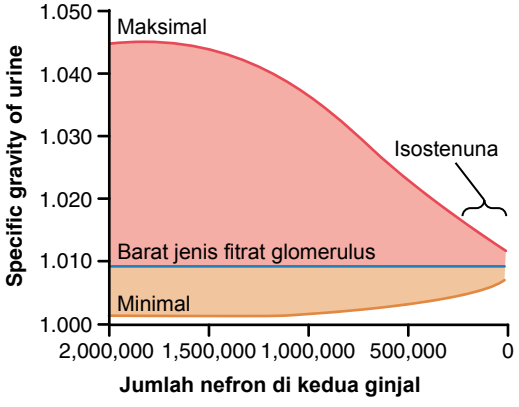
**Isostenuria-Ketidakmampuan Ginjal Memekatkan atau Mengencerkan Urine.** Salah satu efek penting dari penambahan kecepatan aliran tubulus yang terjadi pada nefron yang tersisa ginjal yang sakit adalah tubulus ginjal kehilangan kemampuannya untuk maksimal memekatkan atau mengencerkan urine. Kemampuan ginjal untuk memekatkan urine terganggu terutama karena (1) aliran cairan tubulus yang cepat melalui duktus koligens akan mencegah reabsorpsi air yang cukup dan (2) aliran yang cepat baik melalui ansa Henle maupun duktus koligens mencegah mekanisme *countercurrent* untuk memekatkan zat terlarut cairan interstisial medula secara efektif.

Oleh karenanya, semakin progresif kerusakan nefron, kemampuan pemekatan maksimum ginjal pun menurun, dan osmolaritas urine serta berat jenis spesifik (ukuran konsentrasi zat terlarut total) mendekati osmolaritas dan berat jenis filtrat glomerulus, seperti yang tampak pada >Gambar 31-6.

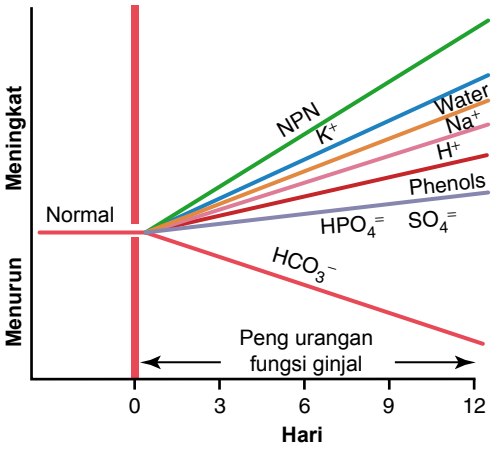
Mekanisme pengenceran ginjal juga terganggu bila jumlah nefron berkurang karena aliran cairan yang cepat melalui ansa Henle dan beban zat terlarut yang tinggi seperti ureum, menyebabkan konsentrasi zat terlarut yang relatif tinggi dalam cairan tubulus di bagian nefron ini. Akibatnya, kemampuan pengenceran ginjal terganggu dan osmolalitas urine yang minimal serta berat jenis mendekati osmolalitas dan berat jenis filtrat glomerulus. Oleh karena mekanisme pemekatan lebih berat terganggu dibandingkan mekanisme pengenceran pada gagal ginjal kronis, uji klinis fungsi ginjal yang penting ialah menentukan seberapa baik ginjal dapat memekatkan urine bila asupan air seseorang dibatasi selama 12 jam atau lebih.

## Pengaruh Gagal Ginjal terhadap Cairan Tubuh-Uremia

Pengaruh gagal ginjal terhadap cairan tubuh bergantung pada (1) asupan air dan makanan, serta, (2) derajat gangguan fungsi ginjal. Bila seseorang dengan gagal ginjal total terus minum air dan makan dengan jumlah yang sama, konsentrasi berbagai zat dalam cairan ekstraselular diperlihatkan pada >Gambar 31-7. Pengaruh penting tersebut meliputi (1) *edema umum* akibat retensi air dan garam. (2) *asidosis* akibat kegagalan ginjal membersihkan tubuh dari hasil asam normal, (3) *konsentrasi nitrogen non-protein yang tinggi-terutama* ureum, kreatinin, dan asam urat-akibat kegagalan tubuh mengekskresi sisa metabolisme protein dan (4) *konsentrasi zat-zat lain dalam jumlah tinggi* yang diekskresi oleh ginjal, meliputi fenol,




>Gambar 31-6 Timbulnya isostenuria pada pasien dengan penurunan jumlah nefron fungsional.




>Gambar 31-7 Pengaruh gagal ginjal pada susunan cairan ekstraselular. NPN, nonprotein nitrogen.

meliputi *fenol, sulfat, fosfat, kalium,* dan *basa guanidin.* Seluruh kondisi ini disebut *uremia* karena tingginya konsentrasi ureum dalam cairan tubuh.

**Retensi Air dan Timbutnya Edema pada Gagal Ginjal.** Jika asupan air segera dibatasi setelah timbul gagal ginjal akut, kadar cairan tubuh total mungkin hanya sedikit meningkat. Jika asupan cairan tidak dibatasi dan pasien tetap minum sebagai responsnya atas mekanisme rasa haus yang normal, cairan tubuh akan segera dan cepat meningkat.

Pada gagal ginjal parsial yang kronis, penumpukan cairan mungkin tidak terlalu berat, selama asupan garam dan cairan tidak berlebihan, sampai fungsi ginjal turun mencapai 25 persen dari normal atau lebih rendah lagi. Alasan untuk hal ini, seperti telah dijelaskan sebelumnya, ialah nefron yang tersisa mengekskresikan garam dan air dalam jumlah lebih besar. Bahkan retensi cairan yang hanya sedikit terjadi, bersama dengan peningkatan sekresi renin dan angiotensin II yang biasanya terjadi pada penyakit ginjal iskemik, sering menyebabkan hipertensi berat pada gagal ginjal kronis. Hampir semua pasien dengan fungsi ginjal yang begitu menurun sehingga memerlukan dialisis untuk mempertahankan hidupnya, akan mengalami hipertensi. Pada kebanyakan pasien ini, penurunan asupan garam dalam jumlah besar atau pengeluaran cairan ekstraselular melalui dialisis dapat mengendalikan hipertensi. Sisanya, tetap mengalami hipertensi meskipun sejumlah besar natrium telah dikeluarkan melalui dialisis. Pada kelompok ini, pengangkatan ginjal yang iskemik biasanya akan memperbaiki hipertensi (selama retensi cairan dicegah dengan dialisis) karena tindakan ini mengangkat sumber sekresi renin yang berlebihan dan peningkatan angiotensin II yang terbentuk.

**Uremia-Peningkatan Ureum dan Nitrogen Nonprotein Lainnya (Azotemia).** Nitrogen nonprotein meliputi ureum, asam urat, kreatinin, dan sejumlah senyawa kurang penting. Pada umumnya, ini adalah sisa metabolisme protein dan harus dikeluarkan dari tubuh untuk memastikan tetap berlangsungnya metabolisme protein dalam sel. Konsentrasi zat-zat ini, khususnya ureum, dapat meningkat sampai 10 kali normal selama 1 sampai 2 minggu setelah gagal ginjal total. Pada gagal ginjal kronis, peningkatan konsentrasi kira-kira sebanding dengan jumlah penurunan nefron fungsional. Oleh karena itu, pengukuran konsentrasi zat-zat tersebut, khususnya ureum dan kreatinin, merupakan cara yang penting untuk menilai tingkat gagal ginjal.

**Asidosis pada Gagal Ginjal.** Secara normal, setiap hari tubuh menghasilkan sekitar 50 sampai 80 mmol lebih banyak asam metabolik daripada basa metabolik. Oleh karena itu, ketika ginjal gagal berfungsi, asam akan menumpuk dalam cairan tubuh. Dapar cairan tubuh biasanya dapat mendapat 500 sampai 1.000 mmol asam tanpa meningkatkan H* cairan ekstraselular ke konsentrasi mematikan, dan senyawa fosfat dalam tulang dapat mendapar beberapa ribu milimol Namun, bila daya pendaparan ini habis terpakai, pH darah akan menurun drastis dan pasien akan jatuh dalam koma dan meninggal bila pH darah turun sampai di bawah 6,8.

**Anemia pada Gagal Ginjal Kronis Akibat Penurunan Sekresi Eritropoietin.** Pasien dengan gagal ginjal kronis berat hampir selalu mengalami *anemia.* Penyebab terpenting dari hal ini adalah berkurang-nya sekresi *eritropoietin* ginjal, yang merangsang sumsum tulang untuk menghasilkan sel darah merah. Jika ginjal mengalami kerusakan berat, ginjal tidak mampu membentuk eritropoietin dalam jumlah cukup, sehingga mengakibatkan penurunan produksi sel darah merah dan menimbulkan anemia.

Namun, adanya eritropoietin rekombinan sejak 1989, menjadi cara pengobatan anemia pada pasien dengan gagal ginjal kronis.

**Osteomalasia pada Gagal Ginjal Kronis Akibat Penurunan Produksi Vitamin D Aktif dan Akibat Retensi Fosfat oteh Ginjal.** Gagal ginjal yang berkepanjangan juga menyebabkan *osteomalasia,* keadaan yang menyebabkan sebagian tulang diabsorbsi sehingga tulang menjadi sangat lemah. Penyebab penting dari keadaan ini ialah sebagai berikut: Vitamin D harus diubah melalui proses dua tahap, pertama di hati dan kemudian di ginjal, menjadi 1,25-dihidroksiko-lekalsiferol sebelum dapat menimbulkan absorpsi kalsium dari usus. Oleh karenanya, kerusakan berat pada ginjal akan sangat menurunkan konsentrasi vitamin D *aktif* dalam darah, yang kemudian mengurangi absorpsi kalsium usus dan ketersediaan kalsium dalam tulang.

Penyebab demineralisasi tulang yang penting lainnya pada gagal ginjal kronis ialah peningkatan konsentrasi fosfat serum yang terjadi akibat berkurangnya LFG. Meningkatnya fosfat serum meningkatkan pengikatan fosfat dengan kalsium dalam plasma, sehingga menurunkan konsentrasi kalsium *terionisasi* dalam serum plasma, yang kemudian merangsang sekresi *hormon paratiroid.* Hiperparatiroidisme sekunder ini kemudian merangsang pelepasan kalsium dari tulang, yang menyebabkan demineralisasi tulang lebih lanjut.

## Hipertensi dan Penyakit Ginjal

Seperti yang telah dibahas sebelumnya pada bab ini, hipertensi dapat memperberat terjadinya kerusakan pada glomerulus dan pembuluh darah ginjal dan, karena itu, menjadi penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir. Kelainan fungsi ginjal dapat juga menyebabkan hipertensi, seperti yang dihahas secara detail di Bab 19. Jadi, pada beberapa keadaan, hubungan antara hipertensi dan penyakit ginjal dapat menimbulkan lingkaran setan: kerusakan ginjal primer menimbulkan peningkatan tekanan darah, yang menyebabkan kerusakan ginjal lebih lanjut, lalu lebih meningkatkan tekanan darah, dan seterusnya, sampai timbul penyakit ginjal stadium akhir.

Tidak semua jenis penyakit ginjal menimbulkan hipertensi, karena kerusakan bagian tertentu ginjal menyebabkan uremia tanpa hipertensi. Namun demikian, beberapa jenis kerusakan ginjal terutama cenderung menyebabkan hipertensi. Klasifikasi penyakit ginjal berdasarkan relatif efek menjadi hipertensi atau nonhipertensi adalah sebagai berikut.

**Lesi Ginjal yang Menurunkan Kemampuan Ginjal untuk Mengekskresi Natrium dan Air Mempermudah Timbulnya Hipertensi.** Lesi-lesi ginjal yang menurunkan kemampuan ginjal untuk mengekskresi natrium dan air hampir selalu menyebabkan hipertensi. Oleh karenanya, lesi-lesi yang *menurunkan LFG atau meningkatkan reabsorpsi tubulus* biasanya menimbulkan hipertensi dengan berbagai tingkat keparahan. Beberapa jenis khusus kelainan ginjal yang dapat menyebabkan hipertensi adalah sebagai berikut.

1. *Peningkatan resistansi pembuluh darah ginjal,* yang menurunkan aliran darah ginjal dan LFG. Contohnya adalah hipertensi yang disebabkan oleh stenosis arteri ginjal.
2. *Penurunan koefisien filtrasi kapiler glomerulus,* yang menurunkan LFG. Salah satu contohnya ialah glomerulonefritis kronis, yang menyebabkan peradangan dan penebalan membran kapiler glomerulus, sehingga menurunkan koefisien filtrasi kapiler glomerulus.
3. *Reabsorpsi natrium tubulus yang berlebihan.* Salah satu contoh ialah hipertensi yang disebabkan oleh sekresi aldosteron yang berlebihan, yang meningkatkan reabsorpsi natrium terutama di tubulus koligens kortikalis.

Begitu hipertensi terjadi, ekskresi natrium dan air oleh ginjal kembali normal karena tekanan arteri yang tinggi menyebabkan natriuresis tekanan dan diuresis tekanan, sehingga asupan serta keluaran natrium dan air kembali seimbang lagi. Bahkan bila ada peningkatan yang besar pada resistansi vaskular ginjal atau penurunan pada koefisien kapiler glomerulus, LFG masih dapat kembali mendekati nilai normal setelah tekanan darah arteri meningkat. Demikian pula, ketika reabsorpsi tubulus meningkat, seperti yang terjadi pada sekresi aldosteron yang berlebihan, kecepatan ekskresi urine mula-mula berkurang tapi kemudian kembali normal begitu tekanan arteri meningkat. Jadi, setelah timbul hipertensi, mungkin tidak ada tanda-tanda jelas gangguan ekskresi natrium dan air selain hipertensi. Seperti yang telah dijelaskan di Bab 19, ekskresi normal natrium dan air pada tekanan arteri yang meningkat berarti bahwa terjadinya natriuresis tekanan dan diuresis tekanan telah disesuaikan kembali pada tekanan arteri yang lebih tinggi.

**Hipertensi Akibat Kerusakan Ginjal Setempat dan Peningkatan Sekresi Renin Ginjal.** Jika salah satu bagian ginjal mengalami iskemia dan selebihnya tidak iskemik, seperti yang terjadi bila salah satu arteri renalis berkonstriksi kuat, jaringan ginjal yang iskemik akan menyekresi renin dalam jumlah besar. Sekresi ini menyebabkan peningkatan pembentukan angiotensin II, yang dapat menyebabkan hipertensi. Rangkaian kejadian yang paling mungkin menyebabkan hipertensi ini, seperti yang dibahas di Bab 19, adalah (1) jaringan ginjal iskemik sendiri mengekskresi air dan garam dalam jumlah kurang dari normal; (2) renin yang disekresi oleh ginjal yang iskemik, dan peningkatan pembentukan angiotensin II akan memengaruhi jaringan ginjal noniskemik, sehingga menimbulkan retensi garam dan air; dan (3) kelebihan garam dan air menyebabkan hipertensi dengan cara yang biasa.

Jenis hipertensi yang serupa dapat terjadi bila sebagian dari satu atau kedua ginjal mengalami iskemia sebagai akibat arteriosIclerosis atau kerusakan pembuluh darah di bagian ginjal tertentu. Bila hal ini terjadi, nefron iskemik mengekskresi garam dan air lebih

sedikit tapi menyekresi renin dalam jumlah lebih besar, yang menyebabkan peningkatan pembentukan angiotensin II. Kadar angiotensin II yang tinggi kemudian mengganggu kemampuan nefron normal di sekitarnya untuk mengekskresi natrium dan air. Akibatnya, timbul hipertensi, yang memulihkan keseluruhan ekskresi natrium dan air oleh ginjal, sehingga keseimbangan antara asupan dan keluaran garam dan air dipertahankan, tetapi pada tekanan darah yang jauh lebih tinggi.

**Penyakit Ginjal yang Menyebabkan Hilangnya Seluruh Nefron Menimbulkan Gagal Ginjal tetapi Belum Tentu Menimbulkan Hipertensi.** Hilangnya sejumlah besar nefron utuh, seperti yang terjadi pada kehilangan satu ginjal dan sebagian ginjal lainnya, hampir selalu menimbulkan gagal ginjal jika jumlah jaringan ginjal yang hilang cukup banyak. Jika nefron sisanya bersifat normal dan asupan garam tidak berlebihan, kondisi ini mungkin tidak menimbulkan hipertensi yang bermakna secara klinis, karena sedikit saja peningkatan tekanan darah akan meningkatkan LFG dan menurunkan reabsorpsi natrium di tubulus untuk memudahkan ekskresi air dan garam pada urine dalam jumlah yang cukup, walaupun hanya sedikit sekali nefron yang masih utuh. Akan tetapi, pasien dengan jenis kelainan ini dapat mengalami hipertensi berat jika ada stres lain yang menyertai, seperti makan sejumlah besar garam. Pada keadaan ini, ginjal tidak mampu mengeluarkan garam dalam jumlah yang adekuat pada tekanan darah normal dengan sedikit nefron fungsional yang masih tersisa. Peningkatan tekanan darah mengembalikan ekskresi garam dan air untuk menyamai asupan garam dan air dalam keadaan mantap *(steady state).*

Pengobatan hipertensi yang efektif memerlukan kemampuan ginjal untuk meningkatkan ekskresi garam dan air, melalui peningkatan LFG atau penurunan reabsorpsi tubulus, sehingga imbangan antara asupan dan ekskresi garam dan air oleh ginjal dapat dipertahankan pada tekanan darah yang lebih rendah. Ini dapat dicapai oleh obat-obatan yang menghambat pengaruh sinyal saraf dan hormon yang menyebabkan ginjal meretensi garam dan air (misalnya dengan penghambat (3-adrenergik, atau penghambat *angiotensin-converting enzyme)* atau dengan obat diuretik yang langsung menghambat reabsorpsi garam dan air oleh tubulus ginjal.

## Gangguan Tubulus Spesifik

Di Bab 27, kita mengetahui bahwa beberapa mekanisme transpor bertanggung jawab pada pengangkutan zat-zat tertentu melintasi membran epitel tubulus. Di Bab 3, kita juga mengetahui bahwa setiap enzim sel dan setiap protein pembawa dibentuk sebagai respons terhadap gen yang terkait di nukleus. Jika gen yang dibutuhkan tidak ada atau abnormal, tubulus mengalami kekurangan protein pembawa yang sesuai atau salah satu enzim yang dibutuhkan untuk transpor zat terlarut oleh sel epitel tubulus ginjal. Pada keadaan lain, terlalu banyak enzim atau protein pembawa yang dibentuk. Oleh karena itu, banyak kelainan tubulus herediter yang terjadi akibat kelainan transpor zat-zat tertentu atau sekelompok zat melalui membran tubulus. Selain itu, kerusakan membran epitel tubulus oleh toksin atau iskemia dapat menyebabkan kelainan tubulus ginjal yang penting.

**Glukosuria Ginjal-Ginjal Gagal Mereabsorbsi Glukosa.** Pada keadaan ini konsentrasi glukosa darah mungkin normal, tetapi mekanisme transpor untuk reabsorpsi glukosa di tubulus akan sangat terbatas atau tidak ada. Akibatnya, meskipun kadar glukosa darah normal, sejumlah besar glukosa dikeluarkan melalui urine setiap harinya. Oleh karena diabetes melitus juga berhubungan dengan adanya glukosa dalam urine, diagnosis glukosuria renalis, yang merupakan kondisi benigna, harus disingkirkan sebelum menegakkan diagnosis diabetes melitus.

**Aminoasiduria-Ginjal Gagal Mereabsorbsi Asam Amino.** Beberapa asam amino berbagi sistem transpor yang sama untuk proses reabsorpsinya, sedangkan asam amino lainnya mempunyai sistem transpor yang berbeda. Sangat jarang, keadaan yang disebut *aminoasiduria* umum terjadi akibat kekurangan reabsorpsi semua asam amino; lebih sering, defisiensi sistem transpor spesifik dapat menimbulkan (1) *sistinuria esensial,* yaitu sejumlah besar sistem gagal direabsorbsi dan sering kali mengalami kristalisasi dalam urine sehingga terbentuk batu ginjal; (2) *glisinuria sederhana,* yaitu glisin gagal direabsorbsi; atau (3) *beta-aminoisobutirat asiduria,* yang terjadi pada sekitar 5 persen penduduk tapi tampaknya tidak mempunyai arti klinis yang bermakna.

**Hipofosfatemia Ginjal-Ginjal Gagal Mereabsorbsi Fosfat.** Pada hipofosfatemia ginjal, tubulus ginjal gagal mereabsorbsi sejumlah besar ion fosfat ketika konsentrasi fosfat cairan tubuh turun sangat rendah. Keadaan ini biasanya tidak menyebabkan kelainan segera yang serius, karena konsentrasi fosfat cairan ekstraselular dapat sangat bervariasi tanpa menimbulkan disfungsi sel yang berarti. Setelah waktu yang lama, kadar fosfat yang rendah menimbulkan penurunan kalsifikasi tulang, yang menimbulkan rakhitis pada pasien. Jenis rakhitis ini tidak mempan pengobatan dengan vitamin D, berbeda dengan jenis rakhitis biasa yang memberi respons cepat, seperti yang dibahas pada Bab 79.

**Asidosis Tubulus Ginjal-Tubulus Gagal Menyekresi Ion Hidrogen.** Pada keadaan ini, tubulus ginjal tidak mampu menyekresi ion hidrogen dalam jumlah cukup. Akibatnya, sejumlah besar natrium bikarbonat terus terbuang dalam urine. Hal ini menimbulkan keadaan asidosis metabolik, seperti yang dibahas di Bab 30. Jenis kelainan ginjal ini dapat ditimbulkan oleh kelainan herediter, atau dapat timbul akibat kerusakan tubulus ginjal yang luas.

**Diabetes Insipidus Nefrogenik-Ginjal Gagal Merespons Hormon Antidiuretik.** Kadang-kadang, tubulus ginjal tidak berespons terhadap hormon antidiuretik, yang menyebabkan ekskresi sejumlah besar urine yang encer. Selama orang tersebut mendapat cukup air, kondisi ini jarang menimbulkan kesulitan besar. Namun, bila asupan air tidak mencukupi, pasien akan cepat mengalami dehidrasi.

**Sindrom Fanconi-Kelainan Reabsorpsi Umum pada Tubulus Ginjal.** Sindrom Fanconi biasanya berhubungan dengan peningkatan ekskresi hampir semua asam amino, glukosa, dan fosfat dalam urine. Pada kasus-kasus berat, terlihat juga manifestasi lain, seperti (1) ginjal gagal mereabsorbsi natrium bikarbonat, yang menimbulkan asidosis metabolik; (2) peningkatan ekskresi kalium dan kadang-kadang kalsium; dan (3) diabetes insipidus nefrogenik.

Sindrom Fanconi disebabkan oleh berbagai penyebab, yang ditimbulkan oleh ketidakmampuan umum sel tubulus ginjal untuk mentranspor berbagai zat. Beberapa penyebab ini meliputi (1) kelainan herediter pada mekanisme transpor sel, (2) toksin atau obat-obatan yang merusak sel-sel epitel tubulus ginjal, dan (3) kerusakan pada sel tubulus ginjal akibat iskemia. Sel-sel tubulus proksimal paling sering terkena pada sindrom Fanconi yang disebabkan oleh kerusakan tubulus, karena sel-sel ini mereabsorbsi dan menyekresi banyak obat dan toksin yang dapat menyebabkan kerusakan.

**Sindroma Bartter-Penurunan Reabsorpsi Natrium, Klorida, dan Kalsium di Ansa Henle.** *Sindroma Bartter* merupakan kelainan autosomal resesif yang disebabkan oleh gangguan fungsi ko-transporter 1-natrium, 2-klorida, 1-kalium, atau oleh kelainan kanal kalium di membran luminal atau kanal klorida di membran basolateral bagian tebal pars asenden Ansa Henle. Kelainan ini menyebabkan peningkatan ekskresi air, natrium, klorida, kalium, dan kalsium oleh ginjal. Kehilangan garam dan air kemudian menyebabkan kekurangan volume ringan, sehingga terjadi aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Peningkatan aldosteron dan aliran tubulus distal yang tinggi, akibat gangguan reabsorpsi di ansa Henle, merangsang sekresi kalium dan hidrogen oleh tubulus koligens, sehingga terjadi hipokalemia dan alkalosis metabolik.

**Sindroma GitelmanPenurunan Reabsorpsi Natrium Klorida di Tubulus Distal.** Sindroma Gitelman merupakan kelainan autosomal resesif ko-transporter natrium klorida pekatiazid di tubulus distal. Pasien dengan sindroma Gitelman mempunyai karakteristik yang sama dengan pasien sindroma Bartter kehilangan garam dan air, kehilangan volume air yang ringan, dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron meskipun kelainannya biasanya tidak seberat sindroma Gitelman.

Oleh karena kelainan tubulus pada sindroma Bartter atau Gitelman tidak dapat diperbaiki, pengobatan biasanya ditujukan pada penggantian kehilangan natrium klorida dan kalium. Beberapa penelitian menunjukkan hambatan sintesis prostaglandin dengan obat anti-inflamasi nonsteroid dan pemberian antagonis aldosteron, seperti spironolakton, dapat berguna dalam memperbaiki hipokalemia.

**Sindroma Liddle--Peningkatan Reabsorpsi Natrium.** *Sindroma Liddle* adalah kelainan autosomal dominan yang jarang dan disebabkan oleh berbagai mutasi kanal natrium epitel peka-amilorida (ENaC) tubulus distal dan koligens. Mutasi ini menyebabkan aktivitas ENaC berlebihan mengakibatkan peningkatan reabsorpsi natrium dan air, hipertensi, dan alkalosis metabolik yang menyerupai perubahan yang terjadi pada sekresi aldosteron berlebihan (aldosteronisme primer).

Namun, pasien dengan sindroma Liddle mempunyai kadar aldosteron yang menurun akibat retensi natrium dan penurunan sekresi renin dan kadar angiotensin II kompensatorik. Untungnya, sindroma Liddle dapat diobati dengan diuretik amilorid, yang menghambat kegiatan ENaC yang berlebihan.

## Pengobatan Gagal Ginjal dengan Transplantasi atau dengan Dialisis Menggunakan Ginjal Buatan

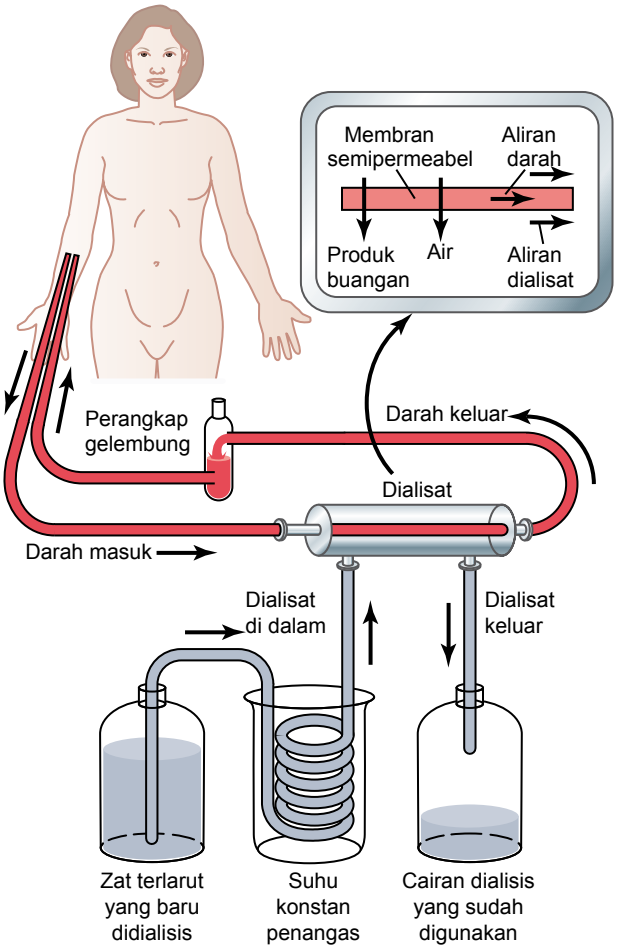
Hilangnya fungsi ginjal yang berat, baik secara akut maupun kronis, membahayakan nyawa pasien dan membutuhkan pembersihan produk buangan yang toksik sertapengembalian volume dan komposisi cairan tubuh ke kcadaan normal. Hal ini dapat dicapai melalui transplantasi ginjal atau dengan dialisis yang menggunakan ginjal buatan. Lebih dari 500.000 pasien di Amerika Serikat saat ini menjalankan pengobatan untuk salah satu bentuk penyakit ginjal stadium akhir.

Transplantasi yang berhasil dari donor ginjal tunggal kepada pasien penyakit ginjal stadium akhir dapat mengembalikan fungsi ginjal ke tingkat yang cukup untuk mempertahan homeostasis cairan tubuh dan elektrolit esensial yang normal. Kira-kira 16.000 transplantasi ginjal dilakukan tiap tahun di Amerika Serikat. Pasien yang menerima transplan ginjal biasanya hidup lebih lama dan mempunyai masalah kesehatan yang lebih sedikit dibandingkan mereka yang dipertahankan dengan dialisis. Penggunaan terapi imunosupresif diperlukan hampir semua pasien untuk membantu mencegah penolakan akut dan kehilangan ginjal yang telah ditransplantasi. Efek samping obat-obat yang menekan sistem imun meliputi peningkatan risiko infeksi dan beberapa kanker, meskipun jumlah obat-obatan imunosupresif biasanya dapat dikurangi setelah beberapa lama sehingga sangat mengurangi risiko ini.

Lebih dari 350.000 orang di Amerika Serikat dengan gagal ginjal ireversibel atau pengangkatan total ginjal dipertahankan dengan dialisis kronis menggunakan ginjal buatan. Dialisis juga digunakan pada beberapa jenis gagal ginjal akut, untuk membantu pasien melewati masa krisis sampai fungsi ginjal kembali normal. Jika hilangnya fungsi ginjal bersifat ireversibel, perlu dilakukan dialisis terus-menerus untuk mempertahankan hidup. Oleh karena dialisis tidak dapat mempertahankan sepenuhnya komposisi cairan tubuh normal dan tidak dapat menggantikan seluruh fungsi ginjal yang beragam, kesehatan pasien yang dipertahankan dengan ginjal buatan biasanya cukup terganggu.

**Prinsip-Prinsip Dasar Dialisis.** Prinsip dasar ginjal buatan ialah mengalirkan darah melalui saluran darah kecil yang dilapisi oleh membran tipis. Pada sisi lain dari membran tipis ini terdapat *cairan dialisis* di mana zat-zat yang tidak diinginkan dalam darah masuk ke dalamnya melalui difusi.

>Gambar 31-8 memperlihatkan komponen-komponen suatu jenis ginjal buatan dengan darah mengalir terus-menerus di antara dua membran selofan tipis; di luar membran terdapat cairan dialisis. Selofan cukup berpori untuk memungkinkan komponen plasma, kecuali protein plasma, berdifusi dengan dua arah dari




>Gambar 31-8 Prinsip dialisis dengan ginjal buatan.

plasma ke dalam cairan dialisis atau dari cairan dialisis kembali ke dalam plasma. Jika konsentrasi zat lebih besar dalam plasma daripada dalam cairan dialisis, akan ada suatu transfer neto *(net transfer)* zat dari plasma ke dalam cairan dialisis.

Kecepatan pergerakan zat terlarut melalui membran dialisis bergantung pada (1) gradien konsentrasi zat terlarut antara dua cairan, (2) permeabilitas membran untuk zat terlarut, (3) luas permukaan membran, serta (4) lamanya darah dan cairan berkontak dengan membran.

Jadi, kecepatan maksimum transfer zat terlarut mula-mula terjadi bila gradien konsentrasi maksimum (ketika dialisis dimulai) dan melambat begitu gradien konsentrasi hilang. Dalam sistem pengaliran, seperti pada "hemodialisis", yang menyebabkan darah dan cairan dialisis mengalir melalui ginjal buatan, kehilangan gradien konsentrasi dapat diperkecil dan difusi zat terlarut melintasi membran dapat dioptimalkan dengan meningkatkan kecepatan aliran darah, cairan dialisis, atau keduanya.

Pada ginjal buatan yang berfungsi normal, darah mengalir secara terus-menerus atau secara intermiten kembali ke dalam vena. Jumlah total darah dalam ginjal buatan pada satu saat biasanya kurang dari 500 ml, kecepatan aliran mungkin beberapa ratus mililiter per menit, dan luas permukaan total difusi antara 0,6 dan 2,5 m2. Untuk mencegah pembekuan darah dalam ginjal buatan, sejumlah kecil heparin dimasukkan ke dalam darah saat darah memasuki ginjal buatan. Selain difusi zat terlarut, transfer zat terlarut dan air dalam jumlah besar dapat dihasilkan dengan memberi tekanan hidrostatik untuk mendorong cairan dan zat terlarut melintasi membran dialisis, filtrasi semacam ini disebut *bulk flow*.

**Cairan Dialisis.** Tabel 31-7 membandingkan kandungan pada cairan dialisis yang khas dengan kandungan dalam plasma normal dan plasma uremik. Perhatikan bahwa konsentrasi ion-ion dan zat lain dalam cairan dialisis tidak sama dengan konsentrasi pada plasma normal atau pada plasma uremik. Tampaknya, konsentrasi tersebut disesuaikan dengan kadar yang dibutuhkan untuk menimbulkan pergerakan air dan zat terlarut yang sesuai melalui membran selama dialisis.

Perhatikan bahwa tidak terdapat fosfat, ureum, urat, sulfat, atau kreatinin dalam cairan dialisis; namun, zat-zat tersebut ada dalam konsentrasi tinggi pada darah uremik. Oleh karenanya, bila seorang pasien uremia menjalani dialisis, zat-zat ini akan hilang dalam jumlah besar ke dalam cairan dialisis.

Efektivitas ginjal buatan dapat dinyatakan sebagai jumlah plasma yang dibersihkan dari berbagai jenis zat per menit, seperti yang dibahas di Bab 27, merupakan cara utama untuk menyatakan efektivitas fungsional ginjal itu sendiri untuk membersihkan tubuh dari zat-zat yang tidak diinginkan. Kebanyakan ginjal buatan dapat membersihkan ureum dari plasma dengan kecepatan 100 sampai 225 ml/menit, yang menunjukkan paling tidak untuk ekskresi ureum, ginjal buatan dapat berfungsi dua kali lebih cepat daripada kedua ginjal normal bersama-sama, yang nilai bersihan ureumnya hanya 70 ml/menit. Namun, ginjal buatan hanya dapat digunakan 4 sampai 6 jam sehari, tiga kali seminggu. Oleh karenanya, keseluruhan nilai bersihan plasma masih sangat terbatas bila ginjal buatan menggantikan ginjal normal. Selain itu, penting juga diingat bahwa ginjal buatan tidak dapat menggantikan beberapa fungsi ginjal lainnya, seperti sekresi eritropoietin, yang diperlukan untuk menghasilkan sel darah merah.

**Tabel 31-7** Perbandingan Cairan Dialisis dengan Plasma Normal dan Plasma Uremik

| Komponen | Plasma Normal. | Cairan terdialisis | Plasma ureum |
|---|---|---|---|
| Elektrolit (mEq/L) | | | |
| $Na'$ | 142 | 133 | 142 |
| $K^+$ | 5 | 1.0 | 7 |
| $Ca''$ | 3 | 3.0 | 2 |
| $Mg^{++}$ | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| $Cl^-$ | 107 | 105 | 107 |
| $HCO_3^-$ | 24 | 35.7 | 14 |
| $Lactate^-$ | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| $HPO_4^=$ | 3 | 0 | 9 |
| $Urate^-$ | 0.3 | 0 | 2 |
| $Sulfate^=$ | 0.5 | 0 | 3 |
| Nonelectrolytes | | | |
| Glucose | 100 | 125 | 100 |
| Urea | 26 | 0 | 200 |
| Creatinine | 1 | 0 | 6 |

## Daftar Pustaka


Andreoli TE, ed: *Cecil's Essentials of Medicine,* ed 6, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research, *Hypertension* 51:1403, 2008.

Devarajan P: Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury, *JAm Soc Nephrol* 17:1503, 2006.

Grantham JJ: Clinicat practice, Autosomal dominant polycystic kidney disease, *N Engl J Med* 359:1477, 2008.

Griffin KA, Kramer H, Bidani AK:Adverse renal consequences of obesity, *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F685, 2008.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity, *Hypertension 41:625, 2003.* Hall JE, da Silva AA, Brandon E, et al: Pathophysiology of obesity hypertension and target organ injury. in Lip GYP, Hall JE, editors: *Comprehensive Hypertension,*New York, 2007, Elsevier, pp 447-468.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: is obesity a major cause of chronic renal d isease?, *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.

Mitch WE: Acute renal failure. in Goldman F, Bennett JC, editors: *Cecil Textbookof Medicine,* ed 21, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 567-570.

Molitoris BA:Transitioning to therapy in ischemic acute renal faiture, *JAm Soc Nephrol* 14:265, 2003.

Rodriguez-iturbe B, Musser JM: The current state of poststreptococcal glomerulo-nephritisdAm *Soc Nephrol* 19:1855, 2008.

Rossier BC, Schild L: Epithelial sodium channel: Mendelian versus essential hypertension, *Hypertension* 52:595, 2008.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for devetopment of cardiovascular disease, *Hypertension* 42:1050, 2003.

Singri N, Ahya SN, Levin ML:Acute renal faiture, JAMA 289:747, 2003. United StatesRenal Data System. http://www.usrds.org.

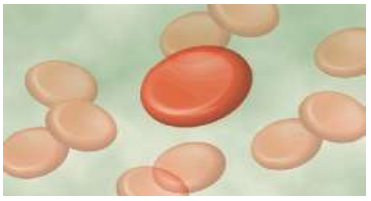
Witcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease, *Jam Soc Nephrol* 13:798, 2002.

UNIT VI

# Sel-Sel Darah, Imunitas, dan Pembekuan Darah


| | |
|---|---|
| 32. | Sel-Sel Darah Merah, Anemia, dan Polisitemia |
| 33. | Pertahanan Tubuh terhadap Infeksi: I. Leukosit, Granulosit, Sistem MonositMakrofag, dan Inflamasi |
| 34. | Pertahanan Tubuh terhadap Infeksi: II. Imunitas dan Imunitas Bawaan Alergi |
| 35. | Golongan Darah; Transfusi; Transplantasi Jaringan dan Organ |
| 36. | Hemostasis dan Pembekuan Darah |

# Sel-Sel Darah Merah,Anemia, dan Polisitemia



Dalam bab ini, kita akan mulai membahas *sel-sel darah* dan sel-sel pada sistem *makrofag* dari sistem *limfatik.* Pertama-tama akan kita bahas fungsi sel darah merah, yang merupakan sel darah terbanyak dan diperlukan untuk menghantarkan oksigen ke jaringan.

## Sel-Sel Darah Merah (Eritrosit)

Fungsi utama sel darah merah, yang juga dikenal sebagai *eritrosit*, adalah mengangkut *hemoglobin*, yang selanjutnya mengangkut oksigen dari paru ke jaringan. Pada beberapa hewan tingkat rendah, hemoglobin beredar sebagai protein bebas dalam plasma dan tidak terkungkung di dalam sel darah merah. Jika hemoglobin terbebas dalam plasma manusia, kira-kira 3 persen dari hemoglobin tersebut bocor melalui membran kapiler masuk ke dalam ruang jaringan atau melalui membran glomerulus ginjal masuk ke dalam filtrat glomerulus setiap kali darah melewati kapiler. Dengan demikian, hemoglobin harus tetap dalam sel darah merah agar berfungsi secara efektif pada manusia.

Selain mengangkut hemoglobin, sel darah merah juga mempunyai fungsi lain. Contohnya, sel tersebut mengandung sejumlah besar *anhidrase karbonat,* suatu enzim yang mengatalisis reaksi reversibel antara karbon dioksida ($CO_2$) dan air untuk membentuk asam karbonat ($H_2CO_3$) yang dapat meningkatkan kecepatan reaksi ini beberapa ribu kali lipat. Cepatnya reaksi ini membuat air dalam darah dapat mengangkut sejumlah besar $CO_2$ dalam bentuk ion bikarbonat ($HCO_3$-) dari jaringan ke paru. Di paru, ion tersebut diubah kembali menjadi $CO_2$ dan dikeluarkan ke dalam atmosfer sebagai produk limbah tubuh. Hemoglobin yang terdapat di dalam sel merupakan *dapar asam-basa* yang baik (seperti halnya pada kebanyakan protein), sehingga sel darah merah bertanggung jawab untuk sebagian besar daya dapar asam-basa seluruh darah.

**Bentuk dan Ukuran Sel Darah Merah.** Sel darah merah normal, tampak pada Gambar 32-3, berbentuk cakram bikonkaf dengan diameter rata-rata kira-kira 7,8 gm dan dengan ketebalan 2,5 μm pada bagian yang paling tebal serta 1 μm atau kurang di bagian tengahnya. Volume rata-rata sel darah merah adalah 90 sampai 95 $\mu m^3$.

Bentuk sel darah merah dapat berubah-ubah ketika sel berjalan melewati kapiler. Sesungguhnya, sel darah merah merupakan suatu "kantong" yang dapat diubah menjadi berbagai bentuk. Selanjutnya, karena sel yang normal mempunyai kelebihan membran sel untuk menampung banyak zat di dalamnya, maka perubahan bentuk tadi tidak akan meregangkan membran secara hebat, dan sebagai akibatnya, sel tidak akan mengalami ruptur, seperti yang terjadi pada banyak sel lainnya.

**Konsentrasi Sel-Sel Darah Merah dalam Darah.** Pada laki-laki normal sehat, jumlah rata-rata sel darah merah per milimeter kubik adalah 5.200.000 (± 300.000); pada wanita, 4.700.000 (± 300.000). Orang yang tinggal di daerah dataran tinggi memiliki jumlah sel darah merah yang lebih banyak. Hal ini akan dibahas kemudian

**Jumlah Hemoglobin dalam Sel.** Sel-sel darah merah mampu mengonsentrasikan hemoglobin dalam cairan sel sampai sekitar 34 gram per 100 ml sel. Konsentrasi ini tak akan melebihi nilai tersebut, karena nilai ini merupakan batas metabolik mekanisme pembentukan hemoglobin sel. Selanjutnya, pada orang normal, persentase hemoglobin hampir selalu mendekati nilai maksimum dalam setiap sel. Namun, bila pembentukan hemoglobin dalam sumsum tulang berkurang, persentase hemoglobin dalam sel dapat turun sampai di bawah nilai tersebut, dan volume sel darah merah juga dapat menurun karena jumlah hemoglobin yang mengisi sel menjadi berkurang.

Bila hematokrit (persentase jumlah sel dalam darah-normalnya 40 sampai 45 persen) dan jumlah hemoglobin dalam masing-masing sel bernilai normal, maka seluruh darah seorang laki-laki rata-rata mengandung 15 gram hemoglobin per 100 mililiter sel; pada wanita rata-rata mengandung 14 gram per 100 mililiter sel.

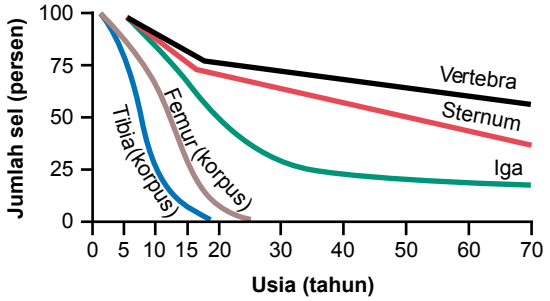
Seperti dalam pembahasan Bab 40 yang berhubungan dengan transpor oksigen, setiap gram hemoglobin murni berikatan dengan 1,34 ml oksigen. Oleh karena itu, pada seorang laki-laki normal, jumlah maksimum sebanyak kira-kira 20 mililiter oksigen dapat dibawa dalam bentuk gabungan dengan hemoglobin per 100 mililiter darah, dan pada wanita normal, oksigen yang dapat diangkut sebesar 19 mililiter.

## Produksi Sel-Sel Darah Merah

### Daerah-Daerah Tubuh yang Memproduksi Sel Darah Merah.

Dalam minggu-minggu pertama kehidupan embrio, sel-sel darah merah primitif yang berinti diproduksi di *yolk sac*. Selama pertengahan trimester masa gestasi, *hati* dianggap sebagai organ utama untuk memproduksi sel-sel darah merah, namun terdapat juga sel darah merah dalam jumlah cukup banyak yang diproduksi di *limpa* dan *kelenjar limfe*. Lalu kira-kira selama bulan terakhir kehamilan dan sesudah lahir, sel-sel darah merah hanya diproduksi di *sumsum tulang*.

Seperti yang diperlihatkan pada Gambar 32-1, pada dasarnya sumsum tulang dari semua tulang memproduksi sel darah merah sampai seseorang berusia 5 tahun; tetapi sumsum tulang



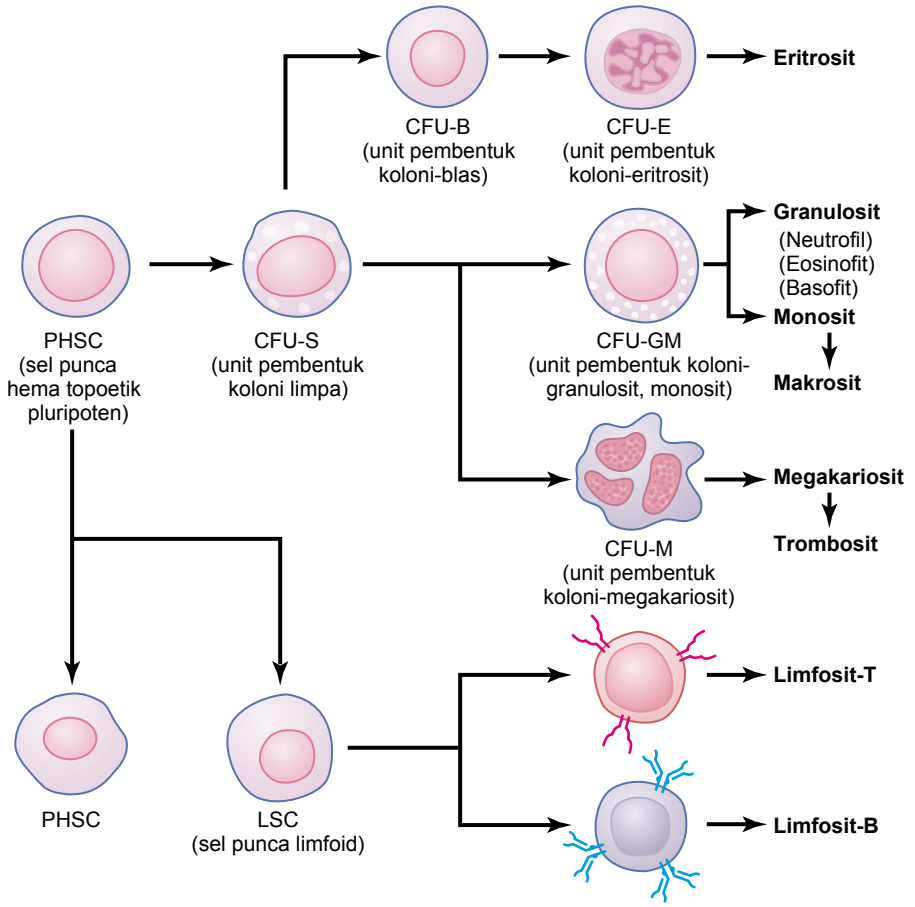

**Gambar 32-1** Kecepatan relatif produksi sel darah merah di sumsum bermacam-macam tulang pada berbagai usia.

panjang, kecuali bagian proksimal humerus dan tibia, menjadi sangat berlemak dan tidak memproduksi sel-sel darah merah setelah berusia kurang lebih 20 tahun. Setelah usia ini, kebanyakan sel darah merah diproduksi dalam sumsum tulang membranosa, seperti vertebra, sternum, rusuk, dan ilium. Bahkan dalam tulang-tulang ini, sumsum tulang menjadi kurang produktif seiring dengan bertambahnya usia.

## Pembentukan Sel Darah

### Sel Punca Hematopoietik Pluripoten, Penginduksi Pertumbuhan, dan Penginduksi Diferensiasi.

Sel darah memulai kehidupannya di dalam sumsum tulang dari suatu tipe sel yang disebut *sel punca hematopoietik pluripoten*, yang merupakan asal dari semua sel dalam darah sirkulasi. Gambar 32-2 memperlihatkan urutan pembelahan sel-sel pluripoten untuk membentuk berbagai sel darah sirkulasi. Sewaktu sel-sel darah ini bereproduksi, ada sebagian kecil dari sel-sel ini yang bertahan persis seperti sel-sel pluripoten aslinya dan disimpan dalam sumsum tulang guna mempertahankan suplai sel-sel darah tersebut, walaupun jumlahnya berkurang seiring dengan pertambahan usia. Sebagian besar sel-sel yang direproduksi akan berdiferensiasi untuk membentuk sel-sel tipe lain yang diperlihatkan pada Gambar 32-2 sebelah kanan. Sel yang berada pada tahap pertengahan sangat mirip dengan sel punca pluripoten, walaupun sel-sel ini telah membentuk suatu jalur khusus pembelahan sel dan disebut *committed stem cells*.




**Gambar 32-2** Pembentukan berbagai sel darah yang berbeda-beda dari *sel punca hematopoietik pluripoten (PHSC)* asli dalam sumsum tulang.

Berbagai *committed stem cells*, bila ditumbuhkan dalam biakan, akan menghasilkan koloni tipe sel darah yang spesifik. Suatu *committed stem cells* yang menghasilkan eritrosit disebut *unit pembentuk koloni eritrosit*, dan singkatan CFU-E digunakan untuk menandai jenis sel punca ini. Demikian pula, unit yang membentuk koloni granulosit dan monosit ditandai dengan singkatan CFU-GM, dan seterusnya.

Pertumbuhan dan reproduksi berbagai sel punca diatur oleh bermacam-macam protein yang disebut *penginduksi pertumbuhan*. Telah dikemukakan empat pengiduksi pertumbuhan yang utama dan masing-masing memiliki ciri khas tersendiri. Salah satunya adalah *interleukin-3*, yang memulai pertumbuhan dan reproduksi hampir semua jenis *commited stem cells* yang berbeda-beda, sedangkan yang lain hanya menginduksi pertumbuhan pada tipe-tipe yang spesifik.

Penginduksi pertumbuhan akan memicu pertumbuhan dan bukan memicu diferensiasi sel-sel. Diferensiasi sel adalah fungsi dari rangkaian protein yang lain, yang disebut *penginduksi diferensiasi*. Maing-masing protein ini akan menyebabkan satu tipe *commited stem cells* untuk berdiferensiasi sebanyak satu langkah atau lebih menuju ke sel darah dewasa bentuk akhir.

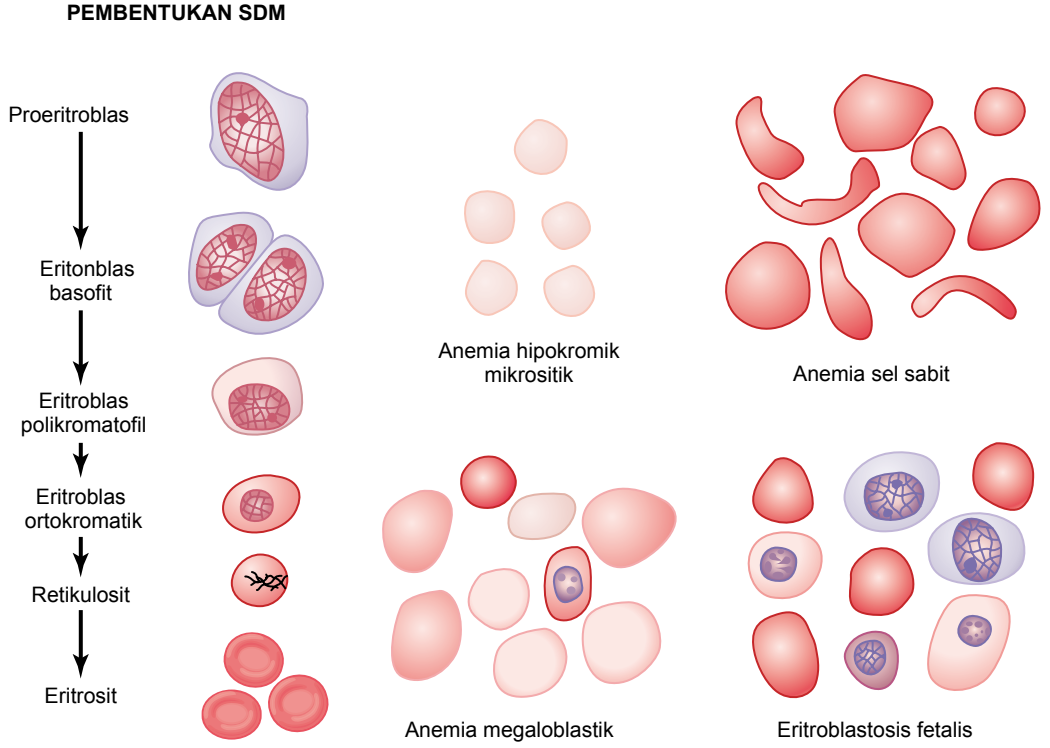
Pembentukan penginduksi pertumbuhan dan penginduksi diferensiasi itu sendiri dikendalikan oleh faktor-faktor di luar sumsum tulang. Contohnya, pada eritrosit (sel darah merah), paparan darah dengan oksigen yang rendah dalam waktu yang lama akan mengakibatkan induksi pertumbuhan, diferensiasi, dan produksi eritrosit dalam jumlah yang sangat banyak, seperti yang akan dibicarakan kemudian dalam bab ini. Pada sel darah putih, penyakit infeksi akan menyebabkan pertumbuhan, diferensiasi, dan akhirnya pembentukan sel darah putih tipe tertentu yang diperlukan untuk memberantas setiap infeksi.

## Tahap-Tahap Diferensiasi Sel Darah Merah

Sel pertama yang dapat dikenali sebagai bagian dari rangkaian sel darah merah adalah *proeritroblas*, yang tampak pada permulaan Gambar 32-3. Dengan rangsangan yang sesuai, sejumlah besar sel ini dibentuk dari sel-sel punca CFU-E.

Begitu proeritroblas ini terbentuk, maka ia akan membelah beberapa kali, sampai akhirnya membentuk banyak sel darah merah yang matang. Sel-sel generasi pertama ini disebut *eritroblas basofil* sebab dapat dipulas dengan zat warna basa; sel yang terdapat pada tahap ini mengumpulkan sedikit sekali hemoglobin. Pada generasi berikutnya, seperti yang tampak pada Gambar 32-3, sel sudah dipenuhi oleh hemoglobin sampai konsentrasi sekitar 34 persen, nukleus memadat menjadi kecil, dan sisa akhirnya diabsorbsi atau didorong keluar dari sel. Pada saat yang sama, retikulum endoplasma direabsorbsi. Sel pada tahap ini disebut *retikulosit* karena masih mengandung sejumlah kecil materi basofilik, yaitu terdiri atas sisa-sisa aparatus Golgi, mitokondria, dan sedikit organel sitoplasma lainnya. Selama tahap retikulosit ini, sel-sel berjalan dari sumsum tulang masuk ke dalam kapiler darah dengan cara *diapedesis* (terperas melalui pori-pori membran kapiler).

Materi basofilik yang tersisa dalam retikulosit normalnya akan menghilang dalam waktu 1 sampai 2 hari, dan sel kemudian menjadi *eritrosit matang*. Oleh karena waktu hidup retikulosit ini pendek, maka konsentrasinya di antara semua sel darah merah normalnya kurang sedikit dari 1 persen.




**Gambar 32-3** Pembentukan sel darah merah (SDM) normal, dan karakteristik sel darah merah dalam berbagai tipe anemia.

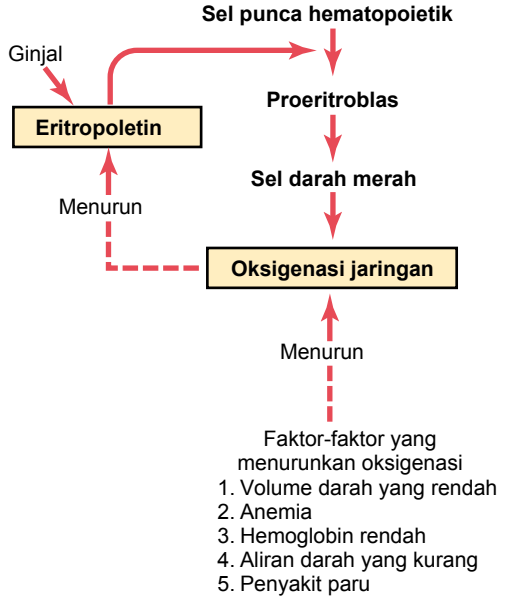
## Pengaturan Produksi Sel Darah Merah—Peran Eritropoietin

Jumlah total sel darah merah dalam sistem sirkulasi diatur dalam kisaran yang sempit, sehingga (1) sel-sel darah merah yang adekuat selalu tersedia untuk mengangkut oksigen yang cukup dari paru ke jaringan, namun (2) sel-sel tersebut tidak menjadi berlimpah ruah sehingga aliran darah tidak terhambat. Mekanisme pengaturan ini diperlihatkan pada Gambar 32-4 dan dalam pembahasan sebagai berikut.

**Oksigenasi Jaringan adalah Pengatur Utama Produksi Sel Darah Merah.** Setiap keadaan yang menyebabkan penurunan transportasi sejumlah oksigen ke jaringan biasanya akan meningkatkan kecepatan produksi sel darah merah. Jadi, bila seseorang menjadi begitu *anemis* akibat adanya perdarahan atau kondisi lainnya, maka sumsum tulang mulai memproduksi sejumlah besar sel darah merah. Selain itu, bila terjadi kerusakan pada sebagian besar sumsum tulang akibat sebab apapun, terutama oleh terapi dengan sinar-x, akan mengakibatkan hiperlasia sumsum tulang yang tersisa, dalam usahannya untuk memenuhi kebutuhan sel darah merah dalam tubuh.

Di *dataran yang sangat tinggi*, dengan jumlah oksigen udara yang sangat rendah, oksigen dalam jumlah yang tidak cukup itu diangkut ke jaringan, dan produksi sel darah merah sangat meningkat. Dalam hal ini, bukan konsentrasi sel darah merah dalam darah yang mengatur produksi sel merah, melainkan jumlah oksigen yang diangkut ke jaringan dalam hubungannya dengan kebutuhan jaringan akan oksigen.

Berbagai penyakit pada sistem sirkulasi yang menyebabkan penurunan aliran darah jaringan, dan terutama yang dapat menyebabkan kegagalan penyerapan oksigen oleh darah sewaktu melewati paru, dapat juga meningkatkan kecepatan produksi sel darah merah. Hal ini tampak jelas terutama pada keadaan *gagal jantung*, yang lama, dan pada kebanyakan *penyakit paru*, karena hipoksia jaringan yang timbul akibat keadaan ini akan meningkatkan produksi sel darah merah,




**Gambar 32-4** Fungsi mekanisme eritropoietin untuk meningkatkan produksi sel darah merah ketika oksigenasi jaringan berkurang.

dengan hasil akhir berupa kenaikan hematokrit dan biasanya juga akan meningkatkan volume darah total.

**Eritropoietin Merangsang Produksi Sel Darah Merah, dan Pembentukannya Meningkat sebagai Respons terhadap Hipoksia.** Stimulus utama yang dapat merangsang produksi sel darah merah dalam keadaan oksigen yang rendah adalah hormon dalam sirkulasi yang disebut eritropoietin, yaitu suatu glikoprotein dengan berat molekul kira-kira 34.000. Tanpa adanya *eritropoietin*, keadaan hipoksia tidak akan berpengaruh atau pengaruhnya sedikit sekali dalam perangsangan produksi sel darah merah. Akan tetapi, bila sistem eritropoietin ini berfungsi, maka hipoksia akan menimbulkan peningkatan produksi eritropoietin yang nyata, dan eritropoietin selanjutnya akan memperkuat produksi sel darah merah sampai hipoksia mereda.

**Peran Ginjal dalam Pembentukan Eritropoietin.** Secara normal, kira-kira 90 persen dari eritropoietin total dibentuk dalam ginjal, sisanya sebagian besar dibentuk di hati. Belum diketahui secara tepat bagian ginjal yang membentuk eritropoietin. Beberapa penelitian mengarahkan eritropoietin disekresi terutama oleh sel interstisial mirip fibroblas disekitar tubulus pada sekret korteks dan medula luar, tempat konsumsi oksigen ginjal banyak terjadi. Ada kemungkinan bahwa sel-sel lain, termasuk sel epitel ginjal sendiri, juga menyekresi eriptropoetin sebagai respons terhadap hipoksia.

Hipoksia jaringan ginjal akan meningkatkan kadar *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) jaringan, yang berfungsi sebagai faktor transkripsi untuk sejumlah besar gen terinduksi hipoksia (*hypoxia-inducible genes*), termasuk gen eritropetin. HIF-1 mengikat unsur respons hipoksia (*hypoxia response element*) yang ada pada gen eritropetin, merangsang transkripsi mRNA dan pada akhirnya meningkatkan sintesis eritropoietin.

Kadang-kadang, keadaan hipoksia di bagian tubuh lainnya, tetapi bukan di ginjal, akan merangsang sekresi eritropoietin ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa mungkin terdapat beberapa sensor di luar ginjal yang mengirimkan sinyal tambahan ke ginjal untuk memproduksi hormon tersebut. Khususnya, baik norepinefrin maupun epinefrin serta beberapa prostaglandin akan merangsang produksi eritropoietin.

Bila kedua ginjal seseorang diangkat atau rusak akibat penyakit ginjal, maka orang tersebut akan menjadi sangat anemis, sebab 10 persen eritropoietin normal yang dibentuk di jaringan lain (terutama di hati) hanya cukup menyediakan sepertiga sampai setengah dari produksi sel darah merah yang diperlukan oleh tubuh.

**Efek Eritropoietin pada Pembentukan Sel Darah Merah.** Bila kita menempatkan seekor hewan atau seseorang dalam atmosfer yang kadar oksigennya rendah, eritropoietin akan mulai dibentuk dalam beberapa menit sampai beberapa jam, dan produksinya mencapai maksimum dalam waktu 24 jam. Namun, hampir tidak dijumpai adanya sel darah merah baru dalam sirkulasi darah sampai 5 hari kemudian. Berdasarkan fakta ini, dan juga penelitian lain, sudah dapat ditentukan bahwa pengaruh utama eritropoietin adalah merangsang produksi proeritroblas dari sel punca hematopoietik di sumsum tulang. Selain itu, begitu proeritroblas terbentuk, maka eritropoietin juga menyebabkan sel-sel ini dengan cepat melalui berbagai tahap eritroblastik ketimbang pada keadaan normal. Hal tersebut akan lebih mempercepat produksi sel darah merah yang baru. Cepatnya

produksi sel ini terus berlangsung selama orang tersebut tetap dalam keadaan oksigen rendah, atau sampai jumlah sel darah merah yang telah terbentuk cukup untuk mengangkut oksigen dalam jumlah yang memadai ke jaringan walaupun kadar oksigennya rendah; pada saat ini, kecepatan produksi eritropoietin menurun sampai kadar tertentu yang akan mempertahankan jumlah sel darah merah yang dibutuhkan, namun tidak sampai berlebihan.

Bila tidak ada eritropoietin, sumsum tulang hanya membentuk sedikit sel darah merah. Pada keadaan lain yang ekstrem, bila jumlah eritropoietin yang terbentuk sangat banyak, dan jika tersedia sejumlah besar zat besi dan zat nutrisi lainnya yang diperlukan, maka kecepatan produksi sel darah merah dapat meningkat sampai sepuluh kali lipat atau lebih dibandingkan keadaan normal. Oleh karena itu, mekanisme eritropoietin dalam pengaturan produksi sel darah merah merupakan suatu mekanisme yang kuat.

### Pematangan Sel Darah Merah—Kebutuhan Vitamin $B_{12}$ (Sianokobalamin) dan Asam Folat

Oleh karena adanya kebutuhan yang berkesinambungan untuk memenuhi sel darah merah, maka sel eritropoietik sumsum tulang merupakan salah satu sel yang tumbuh dan bereproduksi paling cepat di seluruh tubuh. Oleh karena itu, seperti yang diperkirakan, pematangan dan kecepatan produksinya sangat dipengaruhi oleh nutrisi seseorang.

Dua vitamin yang khususnya penting untuk pematangan akhir sel darah merah adalah, *vitamin $B_{12}$* dan *asam folat*. Keduanya penting untuk sintesis DNA karena masing-masing vitamin dengan cara yang berbeda dibutuhkan untuk pembentukan timidin trifosfat, yaitu salah satu zat pembangun esensial DNA. Oleh karena itu, kurangnya vitamin $B_{12}$ atau asam folat dapat menyebabkan abnormalitas dan berkurangnya DNA dan akibatnya adalah, kegagalan pematangan inti dan pembelahan sel. Selanjutnya, sel-sel eritroblastik pada sumsum tulang, selain gagal berproliferasi secara cepat, akan menghasilkan sel darah merah yang lebih besar dari normal, disebut *makrosit*, dan sel itu sendiri mempunyai membran yang sangat lemah dan sering kali berbentuk tidak teratur, besar, dan oval berbeda dengan bentuk lempeng bikonkaf yang biasa. Sel yang berbentuk kurang baik ini setelah masuk dalam sirkulasi darah, mampu mengangkut oksigen secara normal, akan tetapi kerapuhannya menyebabkan sel tersebut memiliki masa hidup yang pendek, yakni setengah sampai sepertiga normal. Oleh karena itu, dikatakan bahwa defisiensi vitamin $B_{12}$ atau asam folat dapat menyebabkan *kegagalan pematangan* dalam proses eritropoiesis.

**Kegagalan Pematangan Sel Akibat Buruknya Absorpsi Vitamin $B_{12}$—Anemia Pernisiosa.** Penyebab umum kegagalan pematangan adalah adanya kegagalan untuk mengabsorbsi vitamin $B_{i2}$ dari traktus gastrointestinal. Hal ini sering terjadi pada penyakit *anemia pernisiosa*, dengan dasar kelainan berupa atrofi mukosa lambung, yang gagal menghasilkan sekresi lambung normal. Sel-sel parietal pada kelenjar lambung menyekresi glikoprotein yang disebut *faktor intrinsik*, yang bergabung dengan vitamin Bi2 dari makanan, sehingga $B_{12}$ dapat diabsorpsi oleh usus. Hal tersebut dapat terjadi dengan cara berikut. (1) Faktor intrinsik berikatan erat dengan vitamin $B_{12}$. Dalam keadaan terikat, $B_{12}$ terlindungi dari pencernaan oleh sekresi gastrointestinal. (2) Masih dalam keadaan terikat, faktor-faktor intrinsik akan berikatan dengan reseptor khusus yang terletak di *brush borde*r membran sel mukosa di ileum. (3) Kemudian, vitamin $B_{12}$ diangkut ke dalam darah selama beberapa jam berikutnya melalui proses pinositosis, yang mengangkut faktor intrinsik bersama vitamin melewati membran. Oleh karena itu, kekurangan faktor intrinsik akan menurunkan ketersediaan vitamin $B_{12}$ akibat gangguan absorbsi vitamin tersebut.

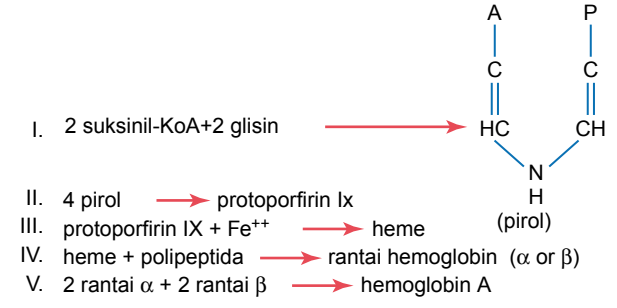
Begitu vitamin $B_{12}$ sudah diabsorbsi dari traktus gastrointestinal, maka vitamin ini akan disimpan dalam jumlah yang besar di hati dan kemudian dilepaskan secara lambat sesuai kebutuhan sumsum tulang. Jumlah minimum vitamin $B_{12}$ yang dibutuhkan setiap hari untuk menjaga supaya pematangan sel darah merah tetap normal hanya sebesar 1 sampai 3 mg, dan yang disimpan di hati dan jaringan tubuh lainnya kira-kira 1.000 kali jumlah ini. Jadi, untuk menimbulkan anemia akibat kegagalan pematangan dibutuhkan gangguan absorpsi $B_{12}$ selama 3 sampai 4 tahun.

**Kegagalan Pematangan Akibat Defisiensi Asam Folat Asam Pteroilglutamat).** Asam folat adalah bahan normal yang ditemukan pada sayuran hijau, buah-buahan tertentu, dan daging (terutama hati). Namun, bahan ini mudah rusak selama makanan dimasak. Selain itu, pada orang-orang dengan kelainan absorpsi gastrointestinal, misalnya sering mengalami penyakit usus halus yang disebut *sprue* (seriawan usus), sering kali mengalami kesulitan yang serius dalam mengabsorbsi asam folat maupun vitamin $B_{12}$. Oleh karena itu, sebagian besar kegagalan maturasi disebabkan adanya defisiensi absorpsi asam folat dan vitamin $B_{12}$ di usus.

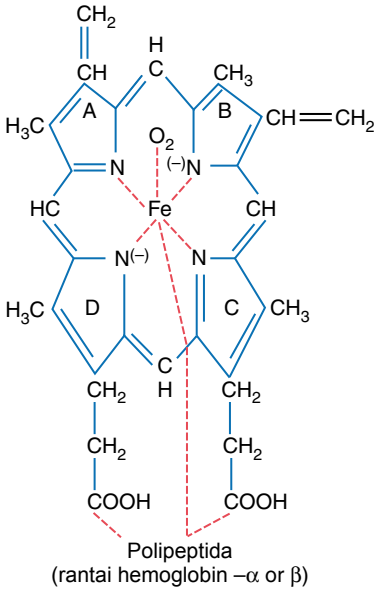
### Pembentukan Hemoglobin

Sintesis hemoglobin dimulai dalam proeritroblas dan berlanjut bahkan dalam stadium retikulosit pada pembentukan sel darah merah. Oleh karena itu, ketika retikulosit meninggalkan sumsum tulang dan masuk ke dalam aliran darah, retikulosit tetap membentuk sejumlah kecil hemoglobin satu hari sesudah dan seterusnya sampai sel tersebut menjadi eritrosit yang matang.

Gambar 32-5 memperlihatkan tahap dasar kimiawi pembentukan hemoglobin. Mula-mula, suksinil-KoA, yang dibentuk dalam siklus Krebs (seperti yang dijelaskan di Bab 67), berikatan dengan glisin untuk membentuk molekul pirol. Kemudian, empat pirol bergabung untuk membentuk protoporfirin IX, yang kemudian bergabung dengan besi untuk membentuk molekul heme. Akhirnya, setiap molekul *heme* bergabung dengan rantai polipeptida panjang, yaitu *globin* yang disintesis oleh ribosom, membentuk suatu subunit hemoglobin yang disebut *rantai hemoglobin* (Gambar 32-6). Tiap-tiap rantai mempunyai berat molekul kira-kira 16.000; empat rantai ini selanjutnya akan berikatan longgar satu sama lain untuk membentuk molekul hemoglobin yang lengkap.




**Gambar 32-5** Pembentukan hemoglobin.




**Gambar 32-6** Struktur dasar molekut hemoglobin, memperlihatkan satu dari empat rantai heme yang berikatan bersama-sama untuk membentuk molekul hemoglobin.

Terdapat beberapa variasi kecil di berbagai rantai subunit hemoglobin, bergantung pada susunan asam amino di bagian polipeptidanya. Tipe-tipe rantai itu disebut rantai alfa, rantai *beta, rantai gamma, dan rantai delta*. Bentuk hemoglobin yang paling umum pada orang dewasa, yaitu *hemoglobin A*, merupakan kombinasi dari *dua rantai alfa* dan *dua rantai beta*. Hemoglobin A mempunyai berat molekul 64.458.

Oleh karena setiap rantai hemoglobin mempunyai sebuah gugus prostetik heme yang mengandung satu atom besi, dan karena adanya empat rantai hemoglobin di setiap molekul hemoglobin, kita dapat menemukan adanya empat atom besi di setiap molekul hemoglobin; setiap atom ini dapat berikatan longgar dengan satu molekul oksigen, sehingga empat molekul oksigen (atau delapan atom oksigen) dapat diangkut oleh setiap molekul hemoglobin.

Tipe rantai hemoglobin pada molekul hemoglobin menentukan afinitas ikatan hemoglobin terhadap oksigen. Abnormalitas rantai ini dapat mengubah ciri-ciri fisik molekul hemoglobin. Contohnya, pada *anemia sel sabit*, asam amino *valin* digantikan oleh *asam glutamat* pada satu titik, masing-masing di kedua rantai beta. Jika tipe hemoglobin ini terpapar dengan oksigen berkadar rendah, akan terbentuk kristal panjang di dalam sel-sel darah merah yang panjangnya kadang-kadang mencapai 15 μm. Hal ini membuat sel-sel tersebut hampir tidak mungkin melewati kapiler-kapiler kecil, dan ujung kristal tersebut yang tajam cenderung merobek membran sel, sehingga terjadi anemia sel sabit.

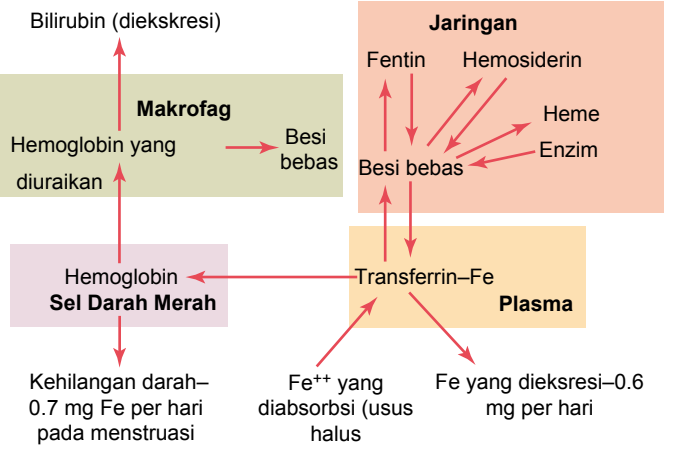
**Kombinasi Hemoglobin dengan Oksigen.** Gambaran paling penting dari molekul hemoglobin adalah kemampuannya untuk dapat berikatan secara longgar dan reversibel dengan oksigen. Kemampuan ini akan dibicarakan lebih detail di Bab 40 dalam kaitannya dengan pernapasan, karena fungsi utama hemoglobin dalam tubuh adalah bergabung dengan oksigen dalam paru dan kemudian melepaskan oksigen ini di dalam kapiler jaringan perifer yang tekanan gas oksigennya jauh lebih rendah daripada di paru

Oksigen *tidak* bergabung dengan dua ikatan positif besi dalam molekul hemoglobin. Malahan, berikatan secara longgar dengan salah satu ikatan yang disebut ikatan koordinasi atom besi. Ikatan ini begitu longgarnya sehingga gabungan tersebut bersifat sangat reversibel. Selanjutnya, oksigen diangkut ke jaringan bukan dalam bentuk ion melainkan dalam bentuk molekul (yang terdiri atas dua atom oksigen), yang karena longgarnya dan sangat reversibel, oksigen dilepaskan ke dalam cairan jaringan dalam bentuk molekul, dan bukan dalam bentuk ion.

## Metabolisme Besi

Karena besi tidak hanya penting untuk pembentukan hemoglobin namun juga untuk elemen penting lainnya (contohnya, *mioglobin, sitokrom, sitokrom oksidase, peroksidase, katalase*), kita harus mengerti cara besi ini digunakan di dalam tubuh. Jumlah total besi rata-rata dalam tubuh sebesar 4 sampai 5 gram, dan kira-kira 65 persennya dijumpai dalam bentuk hemoglobin. Sekitar 4 persennya dalam bentuk mioglobin, 1 persen dalam bentuk variasi senyawa heme yang memicu oksidasi intrasel; 0,1 persen bergabung dengan protein transferin dalam plasma darah, dari 15 sampai 30 persen disimpan untuk penggunaan selanjutnya terutama di sistem retikuloendotelial dan sel panrenkim hati, khususnya dalam bentuk feritin.

**Pengangkutan dan Penyimpanan Besi**. Pengangkutan, penyimpanan, dan metabolisme besi dalam tubuh diilustrasikan pada Gambar 32-7 dan dapat dijelaskan sebagai berikut. Ketika besi diabsorbsi dari usus halus, besi tersebut segera bergabung di dalam plasma darah dengan beta globulin, yakni *apotransferin*, untuk membentuk *transferin*, yang selanjutnya diangkut dalam plasma. Besi ini berikatan secara longgar di dalam transferin dan, akibatnya, dapat dilepaskan ke setiap sel jaringan di setiap tempat dalam tubuh. Kelebihan besi dalam darah disimpan terutama di hepatosit hati dan sedikit di sel retikuloendotelial sumsum tulang.




**Gambar 32-7** Pengangkutan besi dan metabolismenya.

Dalam sitoplasma sel, besi ini bergabung terutama dengan suatu protein, yakni *apoferitin*, untuk membentuk *feritin.* Apoferitin mempunyai berat molekul kira-kira 460.000, dan berbagai jumlah besi dapat bergabung dalam bentuk kelompok radikal besi dengan molekul besar ini; oleh karena itu, feritin mungkin hanya mengandung sedikit besi atau bahkan sejumlah besar besi. Besi yang disimpan sebagai feritin ini disebut *besi cadangan.*

Di tempat penyimpanan, terdapat besi yang disimpan dalam jumlah yang lebih sedikit dan bersifat sangat tidak larut, disebut *hemosiderin*. Hal ini terjadi bila jumlah total besi dalam tubuh melebihi jumlah yang dapat ditampung oleh tempat penyimpanan apoferitin. Hemosiderin membentuk kelompok besar dalam sel yang dapat dilihat secara mikroskopis sebagai partikel besar. Sebaliknya, partikel feritin begitu kecil dan tersebar sehingga biasanya hanya dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop elektron.

Bila jumlah besi dalam plasma sangat rendah, beberapa besi yang terdapat di tempat penyimpanan feritin dilepaskan dengan mudah dan diangkut dalam bentuk transferin di dalam plasma ke area tubuh yang membutuhkan. Karakteristik unik dari molekul transferin adalah, bahwa molekul ini berikatan erat dengan reseptor pada membran sel eritroblas di sumsum tulang. Selanjutnya, bersama dengan besi yang terikat, transferin masuk ke dalam eritroblas dengan cara endositosis. Di dalam eritroblas, transferin melepaskan besi secara langsung ke mitokondria, tempat heme disintesis. Pada orang-orang yang tidak mempunyai transferin dalam jumlah cukup di dalam darahnya, kegagalan pengangkutan besi ke eritroblas dengan cara tersebut dapat menyebabkan *anemia hipokrom* yang berat yakni, sel darah merah mengandung lebih sedikit hemoglobin daripada sel yang normal.

Bila masa hidup sel darah merah yang berkisar 120 hari telah habis dan sel telah dihancurkan, maka hemoglobin yang dilepaskan dari sel akan dicerna oleh sel makrofag monosit. Di sini, terjadi pelepasan besi bebas, dan disimpan terutama di tempat penyimpanan feritin yang akan digunakan sesuai kebutuhan untuk pembentukan hemoglobin baru.

**Besi yang Terbuang dalam Sehari.** Setiap hari, seorang laki-laki mengekskresikan sekitar 0,6 mg besi, terutama dalam tinja. Bila terjadi perdarahan, maka jumlah besi yang hilang akan lebih banyak lagi. Pada wanita, hilangnya darah menstruasi mengakibatkan kehilangan besi jangka panjang rata-rata sekitar 1,3 mg/hari.

### Absorbsi Besi dan Traktus Intestinal

Besi diabsorbsi dari semua bagian usus halus, sebagian besar melalui mekanisme berikut. Hati menyekresi *apotransferin* dalam jumlah sedang ke dalam empedu yang mengalir melalui duktus biliaris ke dalam duodenum. Di tempat ini, apotransferin berikatan dengan besi bebas dan juga dengan senyawa besi tertentu seperti hemoglobin dan mioglobin dari daging, yaitu dua sumber besi terpenting dalam diet. Kombinasi ini disebut *transferin.* Kombinasi ini selanjutnya tertarik dan berikatan dengan reseptor pada membran sel epitel usus. Kemudian, dengan cara pinositosis, molekul transferin yang membawa besi bersamanya, akan diabsorbsi ke dalam sel epitel dan kemudian dilepaskan ke dalam kapiler darah yang berada di bawah sel ini dalam bentuk *transferin plasma.*

Absorbsi besi dari usus berlangsung sangat lambat, dengan kecepatan maksimum hanya beberapa miligram per hari. Ini berarti bahwa meskipun dalam makanan terdapat sejumlah besar besi, hanya sebagian kecil saja yang dapat diabsorbsi.

**Pengaturan Jumlah Total Besi Tubuh dengan Mengatur Kecepatan Absorbsi.** Bila tubuh menjadi jenuh dengan besi sehingga seluruh apoferitin di tempat cadangan besi sudah terikat dengan besi, kecepatan absorbsi besi tambahan dari traktus intestinalis akan sangat menurun. Sebaliknya, bila cadangan besi sangat berkurang, maka kecepatan absorbsinya akan bertambah, mungkin sampai lima kali atau lebih dibandingkan kecepatan normal. Jadi, jumlah total besi dalam tubuh diatur terutama dengan mengubah kecepatan absorbsinya.

### Masa Hidup Sel Darah Merah Sekitar 120 hari

Ketika sel darah merah dihantarkan dari sumsum tulang masuk ke dalam sistem sirkulasi, sel tersebut normalnya akan bersirkulasi rata-rata selama 120 hari sebelum dihancurkan. Walaupun sel darah merah yang matang tidak mempunyai inti, mitokondria, atau retikulum endoplasma, sel tersebut mempunyai enzim-enzim sitoplasma yang mampu melakukan metabolisme glukosa dan membentuk sejumlah kecil ATP. Enzim tersebut juga mampu (1) mempertahankan kelenturan membran sel; (2) mempertahankan transpor ion melalui membran; (3) menjaga besi hemoglobin sel agar tetap dalam bentuk fero, bukan dalam bentuk feri; serta (4) mencegah oksidasi protein di dalam sel darah merah. Meskipun demikian, sistem metabolik dalam sel darah merah yang tua secara progresif makin kurang aktif, dan sel menjadi semakin rapuh, diduga karena proses kehidupannya sudah banyak yang terpakai.

Begitu membran sel darah menjadi rapuh, sel tersebut bisa robek sewaktu melewati tempat-tempat yang sempit di sirkulasi. Di limpa akan dijumpai banyak sel darah merah yang hancur, karena sel-sel ini terperas sewaktu melalui pulpa merah limpa. Ruangan di antara struktur trabekula pulpa merah, yang harus dilalui oleh sebagian besar sel, lebarnya hanya 3 μm, dibandingkan dengan sel darah merah yang berdiameter 8 μm, bila limpa diangkat, jumlah sel darah merah abnormal berumur tua yang beredar dalam darah akan meningkat secara bermakna.

**Penghancuran Hemoglobin.** Hemoglobin yang dilepaskan dari sel sewaktu sel darah merah pecah, akan segera difagosit oleh sel-sel makrofag di banyak bagian tubuh, namun terutama oleh sel-sel Kupffer hati, makrofag limpa dan makrofag sumsum tulang. Selama beberapa jam atau beberapa hari sesudahnya, makrofag akan melepaskan besi yang didapat dari hemoglobin dan menghantarkannya kembali ke dalam darah dan diangkut oleh transferin ke sumsum tulang untuk membentuk sel darah merah baru, atau ke hati dan jaringan lainnya untuk disimpan dalam bentuk feritin. Bagian porfirin dari molekul hemoglobin diubah oleh makrofag melalui serangkaian tahap menjadi pigmen empedu *bilirubin*, yang di-

lepaskan ke dalam darah dan kemudian dikeluarkan dari tubuh oleh sekresi melalui hati ke dalam cairan empedu; hal ini akan dibicarakan sehubungan dengan fungsi hati di Bab 70.

## Anemia

Anemia berarti kurangnya hemoglobin di dalam darah, yang dapat disebabkan oleh jumlah sel darah merah yang terlalu sedikit atau jumlah hemoglobin dalam sel yang terlalu sedikit. Beberapa tipe anemia dan penyebab fisiologisnya adalah sebagai berikut.

**Anemia Akibat Kehilangan Darah** Setelah mengalami perdarahan yang cepat, tubuh akan mengganti cairan plasma dalam waktu 1 sampai 3 hari, namun hal ini akan menyebabkan konsentrasi sel darah merah menjadi rendah. Bila tidak terjadi perdarahan berikutnya, konsentrasi sel darah merah biasanya kembali normal dalam waktu 3 sampai 6 minggu.

Pada kehilangan darah yang kronis, pasien sering kali tidak dapat mengabsorbsi cukup besi dari usus untuk membentuk hemoglobin secepat darah yang hilang. Sel darah merah yang yang dibentuk berukuran jauh lebih kecil ketimbang ukuran yang normal dan mengandung sedikit sekali hemoglobin di dalamnya, sehingga menimbulkan keadaan *anemia hipokromik mikrositik*, seperti yang terlihat pada Gambar 32-3.

**Anemia Aptastik.** *Aplasia sumsum tulang* berarti tidak berfungsinya sumsum tulang. Sebagai contoh, seseorang yang terpapar oleh dosis radiasi tinggi atau kemoterapi terapi untuk penyakit kanker dapat merusak sel-sel punca (*stem cell)* sumsum tulang, yang dalam beberapa minggu berikutnya menjadi anemia. Demikian juga, dosis tinggi bahan kimia beracun tertentu, seperti insektisida atau benzena dalam bensin, dapat menyebabkan efek yang sama. Pada gangguan autoimun misalnya lupus eritematosus, sistem imun mulai menyerang sel-sel normal seperti sel punca sumsum tulang, yang dapat menimbulkan anemia aplastik. Pada kira-kira separuh kasus-kasus anemia aplastik disebut *anemia aplastik idiopatik* karena penyebabnya tidak diketahui.

Penderita anemia aplastik berat biasanya meninggal kecuali diterapi dengan transfusi darah, yang dapat meningkatkan jumlah sel darah merah sementara, atau diterapi dengan transplantasi sumsum tulang.

**Anemia Megaloblastik.** Berdasarkan pembicaraan terdahulu mengenai vitamin $B_{12}$, asam folat, dan faktor intrinsik yang berasal dari mukosa lambung, kita dapat mengerti dengan mudah bahwa hilangnya salah satu faktor ini dapat memperlambat produksi eritroblas dalam sumsum tulang. Akibatnya, sel darah merah tumbuh terlalu besar dengan bentuk yang aneh, dan disebut *megaloblas*. Jadi, atrofi mukosa lambung, seperti yang terjadi pada *anemia pernisiosa* atau hilangnya lambung setelah operasi gastrektomi total, dapat menyebabkan terjadinya anemia megaloblastik. Selain itu, pasien seriawan usus (*intestinal sprue*), yang ditandai dengan sedikitnya absorpsi asam folat, $B_{12}$, dan senyawa vitamin B lainnya, sering kali mengalami anemia megaloblastik. Pada keadaan ini, karena eritroblas tidak dapat berproliferasi cukup cepat untuk membentuk sel darah merah jumlah normal, sel-sel yang terbentuk menjadi terlalu besar, berbentuk aneh, dan membrannya rapuh. Sel-sel ini mudah pecah, sehingga orang tersebut sangat membutuhkan sel darah merah dalam jumlah yang memadai.

**Anemia Hemolitik.** Berbagai kelainan sel darah merah, kebanyakan didapat secara keturunan. Sel-sel tersebut bersifat rapuh, sehingga mudah pecah waktu melewati kapiler, terutama waktu melalui limpa. Walaupun sel darah merah yang terbentuk jumlahnya dapat mencapai normal, atau bahkan lebih besar dari normal pada penyakit-penyakit hemolitik, masa hidup sel darah merah ini sangat singkat sehingga sel ini dihancurkan lebih cepat dibanding pembentukannya dan mengakibatkan anemia yang parah.

Pada *sferositosis herediter* sel darah merah berukuran sangat kecil dan berbentuk *sferis*, dan tidak berbentuk lempeng bikonkaf. Sel-sel ini tidak dapat bertahan terhadap penekanan karena tidak mempunyai struktur membran sel cakram bikonkaf seperti kantong yang lentur. Ketika melewati pulpa limpa dan pembuluh darah sempit lainnya, sel-sel ini mudah pecah walaupun hanya dengan sedikit tekanan.

Pada *anemia sel sabit*, yang ditemukan pada 0,3 sampai 1,0 persen orang-orang hitam di Afrika Barat dan Amerika, sel darah merah mengandung tipe hemoglobin abnormal yang disebut *hemoglobin S* yang memiliki kelainan rantai beta pada molekul hemoglobin, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Bila hemoglobin ini terpapar dengan oksigen kadar rendah, ia akan mengendap menjadi kristal-kristal panjang di dalam sel darah merah. Kristal-kristal ini akan memperpanjang sel dan lebih memberi gambaran seperti bulan sabit, dan bukan menyerupai cakram bikonkaf. Hemoglobin yang mengendap juga merusak membran sel, sehingga sel menjadi sangat rapuh, dan menyebabkan anemia yang parah. Pasien ini sering masuk dalam suatu lingkaran setan yang disebut sebagai "krisis" penyakit sel sabit, yaitu tekanan oksigen yang rendah dalam jaringan akan menghasilkan bentuk sabit, yang menyebabkan pecahnya sel darah merah. Hal ini kemudian menimbulkan penurunan tekanan oksigen lebih lanjut dan bentuk sel yang makin menyerupai sabit serta hancurnya sel darah merah. Begitu proses ini dimulai, keadaan tersebut akan berkembang dengan cepat, yang berakhir dengan pengurangan jumlah sel darah merah yang drastis dalam waktu beberapa jam dan pada beberapa jam dan pada beberapa kasus berakhir dengan kematian.

Pada *eritroblastosis fetalis*, sel-sel darah merah dengan Rh-positif pada janin diserang oleh antibodi dari darah ibu dengan Rh-negatif. Antibodi ini menyebabkan sel dengan Rh-positif menjadi rapuh, yang dengan cepat menimbulkan pecahnya sel dan menyebabkan anak dilahirkan dengan anemia yang berat. Hal ini dibicarakan di Bab 35 sehubungan dengan faktor Rh dalam darah. Pembentukan sel darah merah baru yang sangat cepat untuk menggantikan sel-sel darah yang rusak pada eritroblastosis fetalis, menyebabkan dilepaskannya sel blas dalam jumlah yang besar dari sumsum tulang ke dalam darah.

### Pengaruh Anemia terhadap Fungsi Sistem Sirkulasi

Viskositas darah, yang sudah dibicarakan di Bab 14, bergantung terutama pada konsentrasi sel darah merah. Pada anemia berat, viskositas darah dapat turun hingga 1,5 kali viskositas air, padahal normalnya kira-kira 3 kali viskositas air. Keadaan ini akan mengurangi tahanan terhadap aliran darah dalam pembuluh darah perifer, sehingga jumlah darah yang mengalir

melalui jaringan dan kemudian kembali ke jantung jauh melebihi normal. Hal tersebut akan sangat meningkatkan curah jantung. Selain itu, hipoksia yang terjadi akibat penurunan transpor oksigen oleh darah akan menyebabkan pembuluh darah jaringan perifer berdilatasi, yang selanjutnya meningkatkan jumlah darah yang kembali ke jantung dan meningkatkan curah jantung sampai nilai yang lebih tinggi kadang-kadang tiga sampai empat kali nilai normal. Jadi, salah satu efek utama dari anemia adalah *peningkatan curah jantung* dan *peningkatan beban kerja pemompaan jantung.*

Peningkatan curah jantung pada anemia secara parsial mengimbangi efek-efek pengurangan hantaran oksigen akibat anemia, karena walaupun tiap unit jumlah darah hanya mengangkut sejumlah kecil oksigen, namun kecepatan aliran darah dapat cukup meningkat, sehingga jumlah oksigen yang dialirkan ke jaringan sebenarnya hampir mendekati normal. Namun, bila pasien anemia mulai berolahraga, jantung tidak mampu memompa jumlah darah lebih banyak daripada jumlah yang dipompa sebelumnya. Akibatnya, selama berolahraga, saat terjadi peningkatan kebutuhan jaringan akan oksigen, dapat timbul hipoksia jaringan yang serius dan dapat terjadi *gagal jantung akut.*

## Polisitemia

**Polisitemia Sekunder** Kapan pun jaringan mengalami hipoksia akibat terlalu sedikitnya oksigen di dalam udara yang dihirup, misalnya di tempat yang tinggi, atau akibat gagalnya pengiriman oksigen ke jaringan, seperti pada gagal jantung, maka organ-organ pembentuk darah secara otomatis akan memproduksi sejumlah besar sel darah merah tambahan. Keadaan ini disebut *polisitemia sekunder*, dan jumlah sel darah merah umumnya akan naik hingga 6 sampai 7 juta/mm3, atau sekitar 30 persen di atas nilai normal.

Jenis polisitemia sekunder yang umum, disebut polisitemia fisiologis, terjadi pada penduduk yang hidup di ketinggian 14.000 sampai 17.000 kaki, dengan kadar oksigen atmosfer yang sangat rendah. Jumlah sel darah umumnya 6 sampai 7 juta/$mm^3$; hal tersebut cukup memungkinkan orang-orang ini untuk dapat melakukan kerja berat yang terus-menerus bahkan pada atmosfer yang tipis.

**Polisitemia Vera (Eritremia).** Selain polisitemia fisiologis, ada suatu keadaan lain yang patologis dan disebut *p*olisitemia *v*era, dengan jumlah sel darah merah yang dapat mencapai 7 sampai 8 juta/mm3 dan hematokrit yang dapat mencapai 60 sampai 70 persen melebihi nilai normalnya sebesar 40 sampai 45 persen. Polisitemia vera disebabkan oleh penyimpangan gen yang terjadi di sel hemositoblastik yang memproduksi sel-sel darah. Sel-sel blas tidak berhenti menghasilkan sel darah merah walaupun telah terdapat sejumlah besar sel. Hal ini menyebabkan produksi sel darah merah menjadi berlebihan, seperti halnya yang terjadi pada tumor payudara yang menyebabkan terbentuknya sel payudara yang spesifik secara berlebihan. Hal ini biasanya menyebabkan produksi sel darah putih dan trombosit menjadi berlebihan pula.

Pada polisitemia vera, bukan hanya hematokrit saja yang meningkat melainkan volume total darah juga meningkat, kadang-kadang sampai dua kali normal. Akibatnya, seluruh sistem pembuluh darah menjadi sangat membesar. Selain itu, banyak kapiler darah menjadi tersumbat oleh darah yang kental; viskositas darah pada polisitemia vera kadang-kadang meningkat dari 3 kali viskositas air menjadi 10 kali viskositas air.

### Pengaruh Polisitemia terhadap Fungsi Sistem Sirkulasi

Oleh karena viskositas darah sangat meningkat pada polisitemia, aliran darah yang melalui pembuluh darah penifer sering kali menjadi sangat lambat. Sesuai dengan faktor-faktor yang mengatur pengembalian darah ke jantung, seperti yang dibicarakan di Bab 20, kenaikan viskositas *menurunkan* kecepatan aliran balik vena ke jantung. Sebaliknya, pada polisitemia, volume darah sangat meningkat, yang cenderung *menambah* aliran balik vena. Jadi, sesungguhnya, curah jantung pada polisitemia tidak jauh dari nilai normal, sebab kedua faktor tersebut kurang lebih akan saling menetralkan.

Pada sebagian besar pasien polisitemia, tekanan arterinya juga normal, walaupun sekitar sepertiga dari pasien polisitemia tersebut mengalami peningkatan tekanan arteri, ini berarti bahwa mekanisme pengaturan tekanan darah biasanya dapat mengimbangi kecenderungan kenaikan viskositas darah untuk menaikkan tahanan perifer yang dengan demikian, akan meningkatkan tekanan arteri. Akan tetapi, di atas batas nilai tertentu, pengaturan ini dapat gagal dan timbul hipertensi.

Warna kulit bergantung pada besarnya jumlah darah di pleksus vena sub papilaris kulit. Pada polisitemia vera, jumlah darah dalam pleksus ini sangat meningkat. Selanjutnya, karena aliran darah yang melalui kapiler kulit berjalan sangat lambat sebelum memasuki pleksus vena, maka sejumlah hemoglobin yang melebihi normal akan mengalami deoksigenasi. Warna biru dari semua hemoglobin yang mengalami deoksigenasi ini akan menutupi warna merah hemoglobin yang mengalami oksigenasi. Jadi, pasien dengan polisitemia vera biasanya memiliki wajah berwarna normal kemerahan dengan kulit berwarna kebiru-biruan (sianosis).

## Daftar Pustaka


Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? *Nat Rev Drug Discov* 3:152, 2004.

Alleyne M, Horne MK, Miller JL: Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults, *Am J Med* 121:943, 2008.

Claster S, Vichinsky EP: Managing sickle cell disease, *BMJ* 327:1151, 2003. de Montalembert M: Management of sickle cell disease, *BMJ.* 337:a1397, 2008.

Elliott S, Pham E, Macdougall IC: Erythropoietins: a common mechanism of action, *Exp Hematol* 36:1573, 2008.

Fandrey J: Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R977, 2004.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism, *Cell* 117:285, 2004.

Kato GJ, Gladwin MT: Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy, *JAMA* 300:2638, 2008.

Lappin T: The cellular biology of erythropoietin receptors, *Oncologist* 8(Suppl 1):15, 2003.

Maxwell P: HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney, *J Am Soc Nephrol* 14:2712, 2003.

Metcalf D: Hematopoietic cytokines, *Blood* 111:485, 2008.

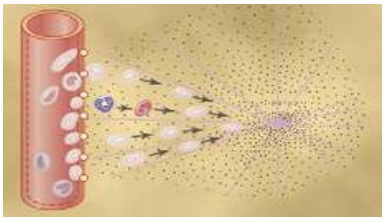
Nangaku M, Eckardt KU: Hypoxia and the HIF system in kidney disease, *J Mol Med* 85:1325, 2007.

Percy MJ, Rumi E: Genetic origins and clinical phenotype of familial and acquired erythrocytosis and thrombocytosis, *Am J Hematol* 84:46, 2009.

Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease, *N Engl J Med* 350:2383, 2004.

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia, *N Engl J Med* 27;358:1362, 2008.

# Pertahanan Tubuh terhadap Infeksi: I. Leukosit, Granulosit, Sistem Monosit-Makrofag, dan Inflamasi



Tubuh kita sepanjang waktu terpapar dengan bakteri, virus, jamur, dan parasit, semuanya terjadi secara normal dan dalam berbagai tingkatan pada kulit, mulut, jalan napas, saluran cerna, membran yang melapisi mata, dan bahkan saluran kemih. Banyak dari agen infeksius ini mampu menyebabkan kelainan fungsi fisiologis yang serius atau bahkan kematian bila agen infeksius tersebut masuk ke jaringan yang lebih dalam. Selain itu, secara intermiten kita terpapar dengan bakteri dan virus yang sangat infeksius di samping bentuk-bentuk yang memang dijumpai dalam keadaan normal, bakteri atau virus ini dapat menyebabkan penyakit akut yang mematikan, misalnya pneumonia, infeksi streptokokus, dan demam tifoid.

Tubuh kita mempunyai suatu sistem khusus untuk melawan bermacam-macam agen yang infeksius dan toksik. Sistem ini terdiri atas leukosit darah (sel darah putih) dan sel-sel jaringan yang berasal dari leukosit. Sel-sel ini bekerja bersama-sama melalui dua cara untuk mencegah penyakit: (1) dengan benar-benar merusak bakteri atau virus yang menginvasi melalui *fagositosis* serta (2) dengan membentuk *antibodi* dan *limfosit* yang tersensitisasi, yang dapat menghancurkan atau membuat agen menjadi tidak aktif. Bab ini berhubungan dengan metode yang pertama, dan Bab 34 berhubungan dengan metode yang kedua.

## Sel Darah Putih (Leukosit)

Leukosit, disebut juga sel *darah putih*, merupakan *unit* sistem pertahanan tubuh yang *mobil*. Leukosit sebagian dibentuk di sumsum tulang (*granulosit* dan *monosit* serta sedikit *limfosit*) dan sebagian lagi di jaringan limfe (*limfosit* dan sel-sel *plasma*). Setelah dibentuk, sel-sel ini diangkut dalam darah menuju ke berbagai bagian tubuh yang membutuhkannya.

Manfaat sel darah putih yang sesungguhnya ialah sebagian besar diangkut secara khusus ke daerah yang terinfeksi dan mengalami peradangan serius, dengan demikian menyediakan pertahanan yang cepat dan kuat terhadap agen-agen infeksius. Seperti yang kita lihat nanti, granulosit dan monosit mempunyai kemampuan khusus untuk "mencari dan merusak" setiap benda asing yang menyerang.

### Sifat-Sifat Umum Leukosit

jenis-jenis Sel Darah Putih. Ada enam macam sel darah putih yang biasa ditemukan dalam darah. Keenam sel tersebut adalah *neutrofil polimorfonuklear, eosinofil polimorfonuklear, basofil polimorfornuklear, monosit, limfosit,* dan *kadang sel plasma.* Selain itu, terdapat sejumlah besar *trombosit,* yang merupakan pecahan dari sel jenis lain yang serupa dengan sel darah putih yang dijumpai dalam sumsum tulang, yaitu *megakariosit*. Ketiga tipe pertama sel-sel ini, yaitu sel-sel polimorfonuklear, seluruhnya mempunyai gambaran granular, seperti yang terlihat pada sel nomor 7, 10, dan 12, pada Gambar 33-1, dan karena alasan itu sel-sel tersebut disebut *granulosit*, atau dalam terminologi klinis disebut "poli", karena intinya yang multipel.

Granulosit dan monosit melindungi tubuh terhadap organisme penyerang terutama dengan cara memakannya (misalnya, melalui *fagositosis*). Fungsi limfosit dan sel-sel plasma terutama berhubungan dengan sistem imun; hal ini dibicarakan di Bab 34. Akhirnya, fungsi trombosit terutama mengaktifkan mekanisme pembekuan darah, yang dibicarakan di Bab 36.

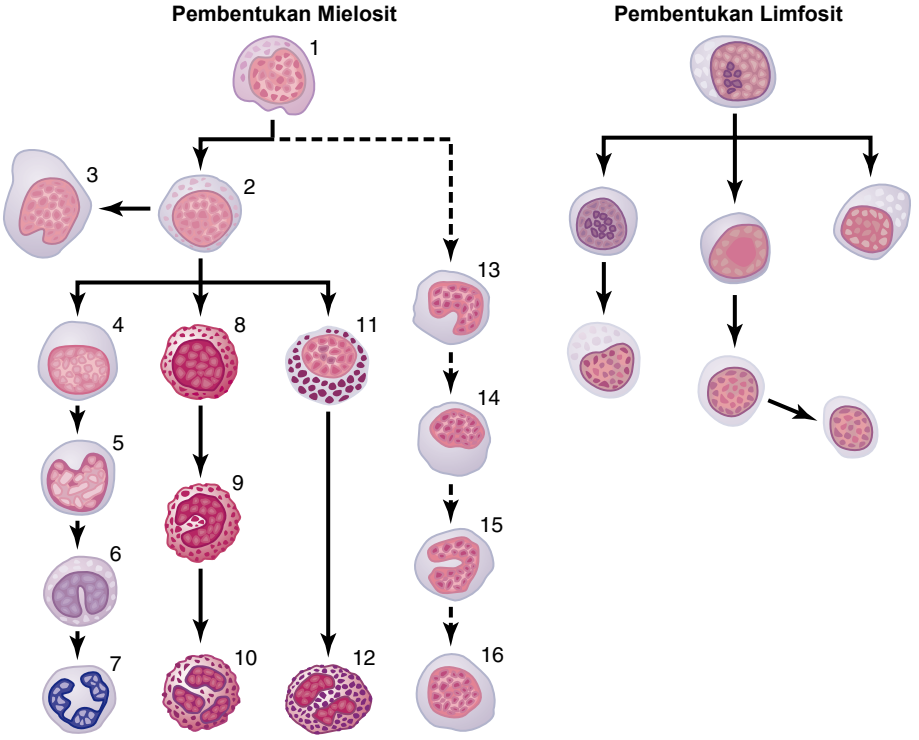
**Konsentrasi Berbagai Macam Sel Darah Putih dalam Darah.** Manusia dewasa mempunyai sekitar 7.000 sel darah putih per *mikroliter* darah (dibandingkan dengan sel darah merah yang berjumlah 5 juta). Persentase normal berbagai jenis sel darah putih dan jumlah total sel darah putih kira-kira sebagai berikut.

| | |
|---|---|
| Neutrofil polimorfonuklear | 62.0% |
| Eosinofil polimorfonuklear | 2.3% |
| Basofil polimorfonuklear | 0.4% |
| Monosit | 5.3% |
| Limfosit | 30.0% |

Trombosit, yang hanya merupakan fragmen-fragmen sel, dalam keadaan normal jumlahnya kira-kira 300.000 per mikroliter darah.

### Pembentukan Leukosit

Diferensiasi dini sel punca hemopoietik pluripoten menjadi berbagai tipe *committed stem cell* diperlihatkan dalam Gambar 32-2 di bab sebelumnya. Sel-sel committed ini selain memben-




**Gambar 33-1** Pembentukan sel darah putih. Berbagai macam sel dari deretan mielosit adalah 1, mieloblas; 2, promielosit; 3, megakariosit; 4, mielosit neutrofil; 5, metamielosit neutrofil muda; 6, metamielosit neutrofil "pita"; 7, neutrofil polimorfonuk[ear; 8, mielosit eosinofil; 9, metamielosit eosinofil; 10, eosinofil polimorfonuklear; 11, mielosit basofik 12, basofit poEimorfonuktear; 13-16, tahap-tahap pembentukan monosit.

tuk sel darah merah, juga membentuk dua silsilah utama *sel darah putih,* silsilah mielositik dan *limfositik.* Pada bagian kiri Gambar 33-1 tampak *silsilah mielositik* yang dimulai dengan *mieloblas;* dan pada bagian kanan tampak *silsilah limfositik* yang dimulai dengan *limfoblas.*

Granulosit dan monosit hanya dibentuk di dalam sumsum tulang. Limfosit dan sel plasma terutama diproduksi di berbagai jaringan limfogen khususnya di kelenjar limfe, limpa, timus, tonsil, dan berbagai kantong jaringan limfoid di mana saja dalam tubuh, seperti sumsum tulang dan plak Peyer di bawah epitel dinding usus.

Sel darah putih yang dibentuk dalam sumsum tulang disimpan dalam sumsum sampai diperlukan di sistem sirkulasi. Kemudian, bila kebutuhan sel darah putih ini muncul, berbagai macam faktor akan menyebabkan leukosit tersebut dilepaskan (faktor-faktor ini akan dibahas kemudian). Biasanya, leukosit yang bersirkulasi dalam seluruh darah kira-kira tiga kali lipat jumlah yang disimpan dalam sumsum. Jumlah ini sesuai dengan persediaan leukosit selama 6 hari.

Limfosit sebagian besar disimpan di berbagai area jaringan limfoid, kecuali sejumlah kecil limfosit yang diangkut dalam darah untuk sementara waktu.

Seperti yang terlihat pada Gambar 33-1, megakariosit (sel 3) juga dibentuk dalam sumsum tulang. Megakariosit ini lalu membentuk fragmen-fragmen dalam sumsum tulang, menjadi fragmen kecil yang dikenal sebagai *platelet* (atau *trombosit*) yang selanjutnya masuk ke dalam darah.

## Masa hidup Sel Darah Putih

Masa hidup granulosit sesudah dilepaskan dari sumsum tulang normalnya 4 sampai 8 jam dalam sirkulasi darah, dan 4 sampai 5 hari berikutnya dalam jaringan yang membutuhkan. Pada keadaan infeksi jaringan yang berat, masa hidup keseluruhan sering kali berkurang sampai hanya beberapa jam, karena granulosit bekerja lebih cepat pada daerah yang terinfeksi, melakukan fungsinya, dan kemudian masuk dalam proses ketika sel-sel itu sendiri dimusnahkan.

Monosit juga mempunyai masa edar yang singkat, yaitu 10 sampai 20 jam dalam darah, sebelum mengembara melalui membran kapiler ke dalam jaringan. Begitu masuk ke dalam jaringan, sel-sel ini membengkak sampai ukurannya besar sekali dan menjadi *makrofag jaringan,* dan dalam bentuk ini, sel-sel tersebut dapat hidup berbulan-bulan kecuali bila sel-sel itu dimusnahkan saat melakukan fungsi fagositik. Makrofag jaringan ini merupakan dasar *sistem makrofag jaringan* yang merupakan pertahanan lanjutan untuk melawan infeksi, seperti yang akan dibahas lebih detail kemudian.

Limfosit memasuki sistem sirkulasi secara kontinu, bersama dengan aliran limfe dari nodus limfe dan jaringan limfoid lainnya. Setelah beberapa jam, limfosit keluar dari darah dan kembali ke jaringan dengan cara diapedesis. Kemudian limfosit memasuki limfe dan kembali ke darah lagi, demikian seterusnya; dengan demikian terjadi sirkulasi limfosit yang terus-menerus di seluruh tubuh. Limfosit memiliki masa hidup berminggu-minggu atau berbulan-bulan bergantung pada kebutuhan tubuh akan sel-sel tersebut.

Trombosit dalam darah akan diganti kira-kira setiap 10 hari; dengan kata lain, setiap hari terbentuk kira-kira 30.000 trombosit per mikroliter darah.

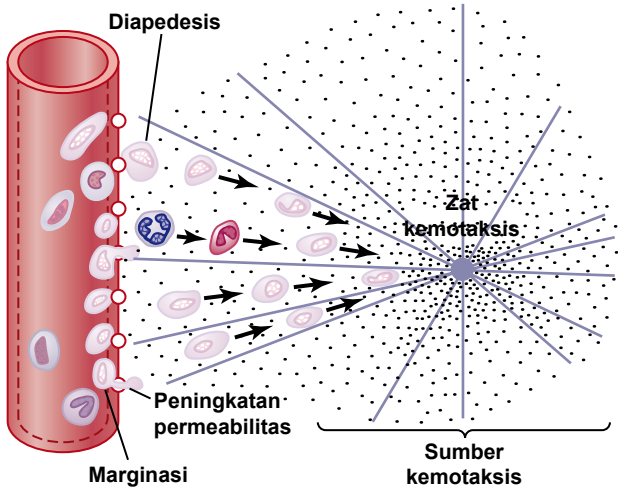
## Sifat Pertahanan Neutrofil dan Makrofag terhadap Infeksi

Ternyata, neutrofil dan makrofag jaringan yang terutama menyerang dan menghancurkan bakteri, virus, dan agen-agen merugikan lain yang menyerbu masuk ke dalam tubuh. Neutrofil adalah sel matang yang dapat menyerang dan menghancurkan bakteri, bahkan di dalam darah sirkulasi. Sebaliknya, makrofag jaringan memulai hidup sebagai monosit darah, yang merupakan sel belum matang walaupun tetap berada di dalam darah dan memiliki sedikit kemampuan untuk melawan agen-agen infeksius pada saat itu. Namun, begitu makrofag masuk ke dalam jaringan, sel-sel ini mulai membengkak kadang diameternya membesar hingga lima kali lipat sampai sebesar 60 hingga 80 grn, suatu ukuran yang hampir dapat dilihat dengan mata telanjang. Sel-sel ini sekarang disebut *makrofag,* dan mempunyai kemampuan hebat untuk memberantas agen-agen penyakit di dalam jaringan.

**Sel Darah Putih Memasuki Ruang Jaringan dengan Cara Diapedesis.** Neutrofil dan monosit dapat terperas melalui pori-pori kapiler darah dengan cara diapedesis. Jadi, walaupun sebuah pori ukurannya jauh lebih kecil daripada sel, pada suatu ketika sebagian kecil sel tersebut meluncur melewati pori-pori; bagian yang meluncur tersebut untuk sesaat terkonstriksi sesuai dengan ukuran pori, seperti yang terlihat pada Gambar 33-2 dan 33-6.

**Sel Darah Putih Bergerak Melewati Ruang Jaringan dengan Gerakan Ameboid.** Neutrofil dan makrofag dapat bergerak melalui jaringan dengan gerakan ameboid seperti yang dijelaskan di Bab 2. Beberapa sel dapat bergerak dengan kecepatan 40 grnimenit, sepanjang ukuran tubuhnya sendiri setiap menit.

**Sel Darah Putih Tertarik ke Daerah Jaringan yang Meradang dengan Cara Kemotaksis.** Banyak jenis zat kimia dalam jaringan dapat menyebabkan neutrofil dan makrofag bergerak menuju sumber zat kimia. Fenomena ini, seperti yang tampak pada Gambar 33-2, dikenal sebagai *kemotaksis.* Bila suatu jaringan mengalami peradangan, banyak produk dibentuk




**Gambar 33-2** Pergerakan neutrofil dengan cara diapedesis melalui pori-pori kapiler dan dengan cara kemotaksis menuju daerah jaringan yang rusak.

sehingga menyebabkan kemotaksis ke arah area yang mengalami peradangan. Zat-zat ini adalah (1) beberapa toksin bakteri atau virus, (2) produk degeneratif jaringan yang meradang itu sendiri, (3) beberapa produk reaksi "kompleks komplemen" (dibicarakan di Bab 34) yang diaktifkan di jaringan yang meradang, dan (4) beberapa produk reaksi yang disebabkan oleh pembekuan plasma di area yang meradang, dan juga zat-zat lainnya.

Seperti yang terlihat pada Gambar 33-2, proses kemotaksis bergantung pada perbedaan konsentrasi zat-zat kemotaktik. Pada daerah dekat sumber, konsentrasi zat-zat ini paling tinggi, dan menyebabkan gerakan sel darah putih yang terarah. Kemotaksis efektif sampai jarak 100 μm dari jaringan yang meradang. Oleh karena hampir tidak ada area jaringan yang jauhnya lebih dari 50 μm dari kapiler, maka sinyal kemotaktik dapat dengan mudah memindahkan sekelompok sel darah putih dari kapiler ke daerah yang meradang.

## Pagositosis

Fungsi neutrofil dan makrofag yang terpenting adalah *fagositosis,* yang berarti pencernaan selular terhadap agen yang mengganggu. Sel fagosit harus memilih bahan-bahan yang akan difagositosis; kalau tidak demikian, sel normal dan struktur tubuh akan dicerna pula. Terjadinya fagositosis terutama bergantung pada tiga prosedur selektif berikut.

Pertama, sebagian besar struktur alami dalam jaringan memiliki permukaan halus, yang dapat menahan fagositosis. Tetapi jika permukaannya kasar, maka kecenderungan fagositosis akan meningkat.

Kedua, sebagian besar bahan alami tubuh mempunyai selubung protein pelindung yang menolak fagositosis. Sebaliknya, sebagian besar jaringan mati dan partikel asing tidak mempunyai selubung pelindung, sehingga jaringan atau partikel tersebut menjadi subjek untuk difagositosis.

Ketiga, sistem imun tubuh (dijelaskan dengan rinci di Bab 34) membentuk *antibodi* untuk melawan agen infeksius seperti bakteri. Antibodi kemudian melekat pada membran bakteri dan dengan demikian membuat bakteri menjadi rentan khususnya terhadap fagositosis. Untuk melakukan hal ini molekul antibodi juga bergabung dengan produk C3 dari *kaskade komplemen,* yang merupakan bagian tambahan sistem imun yang akan dibicarakan di Bab 34. Molekul C3 kemudian melekatkan diri pada reseptor di atas membran sel fagosit, dengan demikian memicu fagositosis. Proses seleksi dan fagositosis ini disebut *opsonisasi.*

**Fagositosis oleh Neutrofil.** Neutrofil sewaktu memasuki jaringan sudah merupakan sel-sel matang yang dapat segera memulai fagositosis. Ketika mendekati suatu partikel untuk difagositosis, mula-mula neutrofil melekatkan diri pada partikel kemudian menonjolkan pseudopodia ke semua jurusan di sekeliling partikel. Pseudopodia bertemu satu sama lain pada sisi yang berlawanan dan bergabung. Hal ini menciptakan ruangan tertutup yang berisi partikel yang sudah difagositosis. Kemudian ruangan ini berinvaginasi ke dalam rongga

sitoplasma Kemudian ruangan ini berinvaginasi ke dalam rongga sitoplasma dan melepaskan diri dari membran sel bagian luar untuk membentuk vesikel fagositik yang mengapung dengan bebas (juga disebut fagosom) di dalam sitoplasma. Sebuah sel neutrofil biasanya dapat memfagositosis 3 sampai 20 bakteri sebelum sel neutrofil itu sendiri menjadi inaktif dan mati.

**Fagositosis oleh Makrofag.** Makrofag merupakan produk tahap akhir monosit yang memasuki jaringan dari dalam darah. Bila makrofag diaktifkan oleh sistem imun seperti yang dijelaskan di Bab 34, makrofag merupakan sel fagosit yang jauh lebih kuat daripada neutrofil, sering kali mampu memfagositosis sampai 100 bakteri. Makrofag juga mempunyai kemampuan untuk menelan partikel yang jauh lebih besar, bahkan sel darah merah utuh, atau kadang parasit malaria, sedangkan neutrofil tidak mampu memfagositosis partikel yang jauh lebih besar dari bakteri. Makrofag setelah memakan partikel, juga dapat mengeluarkan produk residu dan sering kali dapat bertahan hidup serta berfungsi sampai berbulan-bulan kemudian.

**Setelah Difagositosis, Sebagian Besar partikel Dicerna oleh Enzim Intraseluler.** Setelah Difagositosis, Sebagian Besar Partikel Dicerna oleh Enzim Intraselular. Segera setelah partikel asing difagositosis, lisosom dan granula sitoplasmik lainnya segera datang untuk bersentuhan dengan vesikel fagositik, dan membrannya bergabung dengan membran vesikel, selanjutnya mengeluarkan banyak enzim pencernaan dan bahan bakterisidal ke dalam vesikel. Jadi, vesikel fagositik sekarang menjadi *vesikel pencerna,* dan segera dimulailah proses pencernaan partikel yang sudah difagositosis.

Neutrofil dan makrofag, keduanya mempunyai sejumlah besar lisosom yang berisi *enzim proteolitik* yang khusus dipakai untuk mencerna bakteri dan bahan protein asing lainnya. Lisosom yang ada pada makrofag (tetapi tidak pada neutrofil) juga mengandung banyak lipase, yang mencerna membran lipid tebal yang dimiliki oleh beberapa bakteri tertentu seperti basil tuberkulosis.

**Neutrofil dan Makrofag Dapat Membunuh Bakteri.** Selain mencerna bakteri yang tertelan dalam fagosom, neutrofil dan makrofag juga mengandung bahan bakterisidal yang membunuh sebagian besar bakteri, bahkan bila enzim lisosomal gagal mencerna bakteri tersebut. Hal ini menjadi demikian penting sebab beberapa bakteri mempunyai selubung pelindung atau faktor lain yang mencegah penghancurannya oleh enzim pencernaan. Banyak efek pembunuhan merupakan hasil dari beberapa bahan pengoksidasi kuat yang dibentuk oleh enzim dalam membran fagosom, atau oleh organel khusus yang disebut peroksisom. Bahan pengoksidasi ini meliputi sejumlah besar *superoksida* ($O_2^-$) *hidrogen peroksida* ($H_2O_2$), dan *ion-ion hidroksil* ($OH^-$), semuanya bersifat mematikan bagi sebagian besar bakteri, bahkan bila bahan pengoksidasi itu jumlahnya sedikit. Selain itu, salah satu enzim lisosom, yaitu mieloperoksidase, mengatalisis reaksi antara $H_2O_2$ dan ion klorida untuk membentuk hipoklorit, yang secara luas bersifat bakterisid.

Namun, beberapa bakteri, khususnya basil tuberkulosis, mempunyai selubung yang bersifat resistan terhadap pencernaan oleh lisosom dan juga menyekresikan zat-zat yang memiliki ketahanan parsial terhadap efek pembunuhan neutrofil dan makrofag. Bakteri seperti ini berperan pada banyak penyakit kronis, dan salah satu contohnya adalah tuberkulosis.

## Sistem Monosit—Sel Makrofag (Sistem Retikuloendotelial)

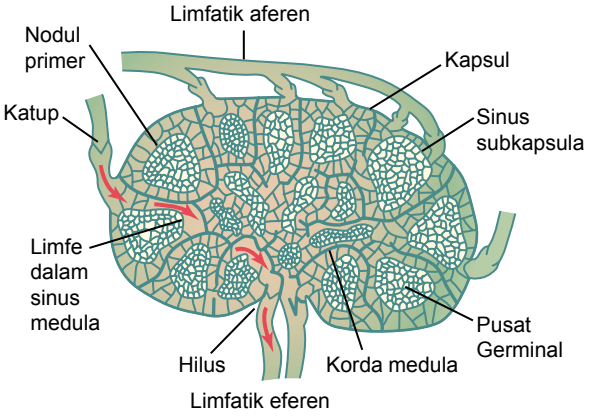
Pada paragraf terdahulu, kita telah menggambarkan makrofag terutama sebagai sel mobil yang mampu mengembara ke seluruh jaringan. Namun, setelah memasuki jaringan dan menjadi makrofag, sebagian besar monosit lainnya melekat pada jaringan dan tetap melekat selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun sampai monosit tersebut dipanggil untuk melakukan fungsi pertahanan lokal spesifik. Makrofag jaringan mempunyai kemampuan serupa dengan makrofag yang mobil untuk memfagositosis sejumlah besar bakteri, virus, jaringan nekrotik, atau partikel asing lainnya dalam jaringan. Dan bila dirangsang dengan tepat, makrofag jaringan dapat melepaskan diri dari tempat pelekatannya dan sekali lagi menjadi makrofag mobil yang akan bereaksi terhadap kemotaksis dan semua rangsangan yang berhubungan dengan proses peradangan. Jadi, tubuh memiliki "sistem monosit-makrofag" yang tersebar luas hampir di seluruh area jaringan.

Gabungan keseluruhan monosit, makrofag mobil, makrofag yang terfiksasi pada jaringan, beberapa sel endotel khusus dalam sumsum tulang, limpa, dan nodus limfe disebut *sistem retikuloendotelial.* Namun, seluruh atau hampir seluruh sel-sel ini berasal dari sel punca monositik; oleh karena itu, sistem retikuloendotelial hampir sinonim dengan sistem monosit-makrofag. Oleh karena istilah *sistem retikuloendotelial* jauh lebih dikenal di literatur kedokteran daripada istilah *sistem monosit-makrofag* istilah ini harus diingat sebagai sistem fagositik umum yang terletak di semua jaringan, khususnya di area jaringan tempat sejumlah besar partikel, toksin, dan substansi yang tidak diinginkan lainnya harus dihancurkan.

**Makrograf Jaringan di Kulit dan Jaringan Subkutan (Histiosit).** Walaupun biasanya kulit tahan tehadap agen infeksius, tetapi hal ini tidak berlaku lagi bila kulit rusak. Bila infeksi dimulai di jaringan subkutan dan timbul peradangan setempat, maka makrofag jaringan setempat dapat membelah *in situ* dan membentuk makrofag lebih banyak lagi. Selanjutnya makrofag jaringan melakukan fungsinya seperti biasa yakni menyerang dan menghancurkan agen infeksius, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.

**Makrofag di Nodus Limfe.** Pada dasarnya tidak ada bahan tertentu yang masuk ke jaringan, seperti bakteri, dapat langsung diabsorpsi ke dalam darah melalui membran kapiler. Namun, bila partikel tidak dihancurkan di jaringan setempat, maka partikel akan masuk ke dalam cairan limfe dan mengalir menuju nodus limfe, yang letaknya tidak teratur di sepanjang perjalanan aliran limfe. Partikel asing itu lalu terjebak di nodus limfe dalam anyaman sinus yang dibentengi oleh *makrofag jaringan.*

Gambar 33-3 memperlihatkan susunan umum nodus limfe, tampak cairan limfe yang masuk dari kapsul nodus limfe melalui *limfatik aferen,* kemudian mengalir melewati




**Gambar 33-3** Diagram fungsional sebuah nodus limfe. (Digambar ulang dari Ham AW: *Histology,* 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1969). (Dimodifikasi dari Gartner LP, Hiatt JL: *Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2001.*)

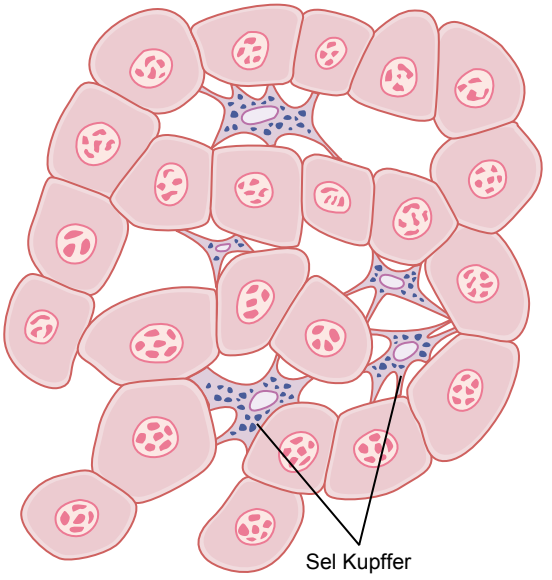
*sinus medularis nodus* limfe, dan akhirnya keluar dari hilus masuk ke dalam *limfatik eferen.*

Sejumlah besar makrofag membentengi sinus limfe, dan bila ada partikel yang masuk ke dalam sinus melalui cairan limfe, makrofag memfagositosisnya dan mencegah penyebaran lebih lanjut ke seluruh tubuh.

**Makrofag Alveolus di Paru.** Jalan lain yang sering, digunakan oleh organisme untuk masuk ke dalam tubuh adalah melalui paru. Sejumlah besar makrofag jaringan merupakan komponen utuh dinding alveolus. Makrofag ini dapat memfagositosis partikel yang terperangkap di dalam alveoli. Bila partikel itu dapat dicerna, maka makrofag juga dapat mencernanya, dan melepaskan produk-produk pencernaan ke dalam cairan limfe. Bila partikel tidak dapat dicerna, maka makrofag sering membentuk kapsul "sel raksasa" yang mengelilingi partikel sampai suatu saat bila terjadi partikel itu pelan-pelan dapat dilarutkan. Kapsul semacam ini sering terbentuk di sekeliling basil tuberkulosis, partikel debu silika, dan bahkan partikel karbon.

**Makrofag di Sinusoid Hati (Sel Kupffer).** Masih ada jalan lain untuk masuknya bakteri ke dalam tubuh yaitu melalui saluran cerna. Sejumlah besar bakteri yang berasal dari makanan yang ditelan masuk terus-menerus melalui mukosa gastrointestinal ke dalam darah portal. Sebelum darah portal masuk ke sirkulasi umum, darah ini lebih dulu melintasi sinusoid hati; sinusoid ini dilapisi oleh makrofag jaringan yang disebut sel Kupffer, seperti yang terlihat pada Gambar 33-4. Sel-sel ini membentuk semacam sistem filtrasi khusus yang elektif sehingga hampir tidak ada satu pun bakteri dari saluran cerna yang berhasil melewati aliran darah portal untuk masuk ke dalam sistem sirkulasi umum. Bahkan tampak dalam suatu film mengenai fagositosis oleh sel Kupffer memperlihatkan bahwa fagositosis satu bakteri membutuhkan waktu kurang dari $^{1}/_{100}$ detik.

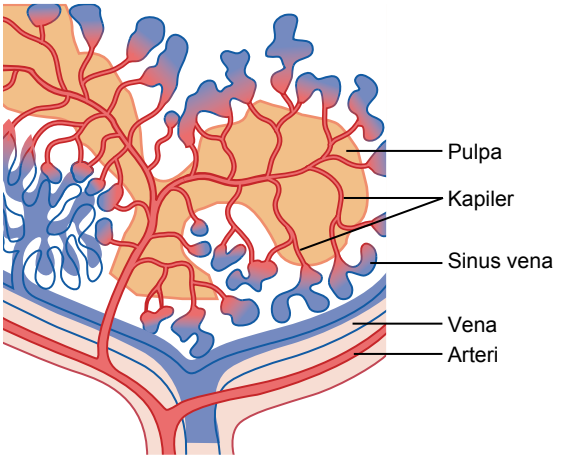
**Makrofag di Limpa dan Sumsum Tulang.** Bila ada organisme yang berhasil menginvasi masuk ke dalam sirkulasi umum, masih ada garis pertahanan lain oleh sistem makrofag jaringan, khususnya oleh makrofag di limpa dan sumsum tulang. Pada kedua jaringan ini, makrofag terjerat




**Gambar 33-4** Sel Kupffer yang melapisi sinusoid-sinusoid hati, memperlihatkan fagositosis terhadap partikel yang diwarnai dengan tinta India di dalam sitoplasma sel Kupffer. (*Digambar* ulang dari Copenhaver WM, et *Bailey's Textbook of Histology*,10th ed. Baltimore:Wittiams & Wilkins, 1971.)

dalam anyaman retikular kedua organ tersebut, dan bila ada partikel asing yang bersentuhan dengan makrofag ini, maka partikel akan difagositosis.

Limpa mirip dengan nodus limfe, kecuali bahwa yang mengalir melalui ruang jaringan limpa adalah darah, bukan cairan limfe. Gambar 33-5 memperlihatkan segmen perifer jaringan limpa yang kecil. Perhatikan bahwa sebuah arteri kecil menembus kapsul limpa masuk ke dalam *pulpa limpa* dan berakhir di kapiler kecil. Kapiler ini sangat berpori-pori, sehingga memungkinkan seluruh komponen darah keluar dari kapiler masuk ke dalam *korda pulpa merah.* Kemudian darah secara bertahap *terperas* melalui anyaman trabekula korda dan akhirnya kembali ke sirkulasi melalui dinding endotel *sinus venosus.* Trabekula pulpa merah dilapisi oleh banyak sekali makrofag, dan sinus venosus juga dilapisi oleh makrofag. Jalan aliran darah yang khusus melalui korda




**Gambar 33-5** Struktur fungsional limpa. (Dimodifikasi dari Bloonn W, Fawcett DW:*A Textbook of Histology*, 10th ed. Philadelphia:W.B. Saunders, 1975.)

pulpa merah ini sangat berperan pada proses fagositosis debris yang tidak diinginkan di dalam darah, termasuk khususnya sel darah merah yang abnormal dan yang sudah tua.

## Peradangan: Peran Neutrofil dan Makrofag

### Peradangan

Bila terjadi cedera jaringan, entah karena bakteri, trauma, bahan kimia, panas, atau fenomena lainnya, maka jaringan yang cedera itu akan melepaskan berbagai zat yang menimbulkan perubahan sekunder yang dramatis di sekeliling jaringan yang tidak cedera. Keseluruhan kompleks perubahan jaringan ini disebut *peradangan (inflamasi).*

Peradangan ditandai oleh (1) vasodilatasi pembuluh darah lokal yang mengakibatkan terjadinya aliran darah setempat yang berlebihan; (2) peningkatan permeabilitas kapiler, menimbulkan kebocoran banyak sekali cairan ke dalam ruang interstisial; (3) sering kali terjadi pembekuan cairan di dalam ruang interstisial yang disebabkan oleh peningkatan sejumlah besar fibrinogen dan protein lainnya yang bocor dari kapiler; (4) migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan; serta (5) pembengkakan sel jaringan. Beberapa dari sekian banyak produk jaringan yang menimbulkan reaksi ini adalah histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandin, beberapa macam produk reaksi sistem komplemen (yang dijelaskan di Bab 34), produk reaksi sistem pembekuan darah, dan berbagai substansi yang disebut limfokin yang dilepaskan oleh sel T yang tersensitisasi (bagian dari sistem imun; juga dibicarakan di Bab 34). Beberapa dari substansi ini dapat mengaktifkan sistem makrofag dengan kuat, dan dalam waktu beberapa jam, makrofag mulai melahap jaringan yang telah dihancurkan. Tetapi pada suatu saat, makrofag selanjutnya juga dapat mencederai sel-sel jaringan yang masih hidup.

**Pembatasan ("Walling Off") Efek Peradangan.** Salah satu efek pertama dari peradangan adalah pembatasan ("wall off) area yang cedera dari sisa jaringan yang tidak mengalami radang. Ruang jaringan dan cairan limfatik di daerah yang meradang dihalangi oleh bekuan fibrinogen, sehingga untuk sementara waktu hampir tidak ada cairan yang melintasi ruangan. Proses pembatasan akan menunda penyebaran bakteri atau produk toksik.

Intensitas proses peradangan biasanya sebanding dengan derajat cedera jaringan. Contohnya, ketika stafilokokus yang memasuki jaringan melepaskan banyak sekali toksin yang mematikan sel-sel. Akibatnya, timbul peradangan dengan cepat bahkan, jauh lebih cepat daripada kemampuan stafilokokus untuk menggandakan diri dan melakukan penyebaran. Jadi, infeksi stafilokokus setempat ditandai dengan cepatnya pembentukan dinding pembatas dan pencegahan penyebaran ke seluruh tubuh. Sebaliknya, streptokokus tidak menimbulkan kerusakan jaringan lokal yang hebat. Sehingga, proses pembentukan dinding pembatas berjalan lamban selama beberapa jam, sementara banyak streptokokus yang berkembang biak dan bermigrasi. Akibatnya, streptokokus sering kali lebih cenderung menyebar ke seluruh tubuh dan menyebabkan kematian daripada stafilokokus, walaupun sebenarnya

### Respons Makrofag dan Neutrofil selama Peradangan

**Makrofag Jaringan sebagai Garis Pertahanan Pertama Melawan Infeksi.** Dalam waktu beberapa menit setelah peradangan dimulai, makrofag telah ada di dalam jaringan, berupa histiosit di jaringan subkutan, makrofag alveolus di paru, mikroglia di otak, atau yang lainnya, dan segera memulai kerja fagositiknya. Bila diaktifkan oleh produk infeksi dan peradangan, efek yang mula-mula terjadi adalah pembengkakan setiap sel-sel ini dengan cepat. Selanjutnya, banyak makrofag yang sebelumnya terikat kemudian lepas dari pelekatannya dan menjadi mobil, membentuk garis pertama pertahanan tubuh terhadap infeksi selama beberapa jam pertama. Jumlah makrofag yang mengalami mobilisasi dini ini sering kali tidak banyak tetapi dapat menyelamatkan jiwa.

**Invasi Neutrofil ke Daerah, Peradangan sebagai Garis Pertahanan Kedua.** Dalam jam pertama setelah peradangan dimulai, sejumlah besar neutrofil dari darah mulai menginvasi daerah yang meradang. Hal ini disebabkan oleh sitokin inflamasi (misalnya TNF, IL-1) dan produk biokimia lainnya yang diproduksi oleh jaringan radang yang akan memicu reaksi berikut.

1. Produk tersebut menyebabkan peningkatan penampilan molekul adhesi, seperti selektin dan *molekul adhesi intrasel-1 (intracellular adhesion molecule- 1* [ICAM-1]) pada permukaan sel endotel kapiler dan venula. Molekul adhesi ini bereaksi dengan molekul *integrin* komplementer di neutrofil, menyebabkan neutrofil menempel di dinding kapiler dan venula pada daerah peradangan. Efek ini disebut *marginasi* dan diperlihatkan dalam Gambar 33-2 dan lebih detail pada Gambar 33-6.
2. Produk ini juga menyebabkan longgarnya pelekatan interselular antara sel endotel kapiler dan venula kecil, sehingga terbuka cukup lebar yang memungkinkan neutrofil untuk bergerak lambat melalui proses *diapedesis* secara langsung dari darah ke dalam ruang-ruang jaringan.
3. Produk peradangan lain menyebabkan *kemotaksis* neutrofil menuju ke arah daerah yang cedera, seperti yang dijelaskan sebelumnya.

Jadi, dalam waktu beberapa jam setelah dimulainya kerusakan jaringan, tempat tersebut akan diisi oleh neutrofil. Oleh karena neutrofil darah telah berbentuk sel matang, maka sel-sel tersebut sudah siap untuk segera memulai fungsinya untuk membunuh bakteri dan menyingkirkan benda-benda asing.

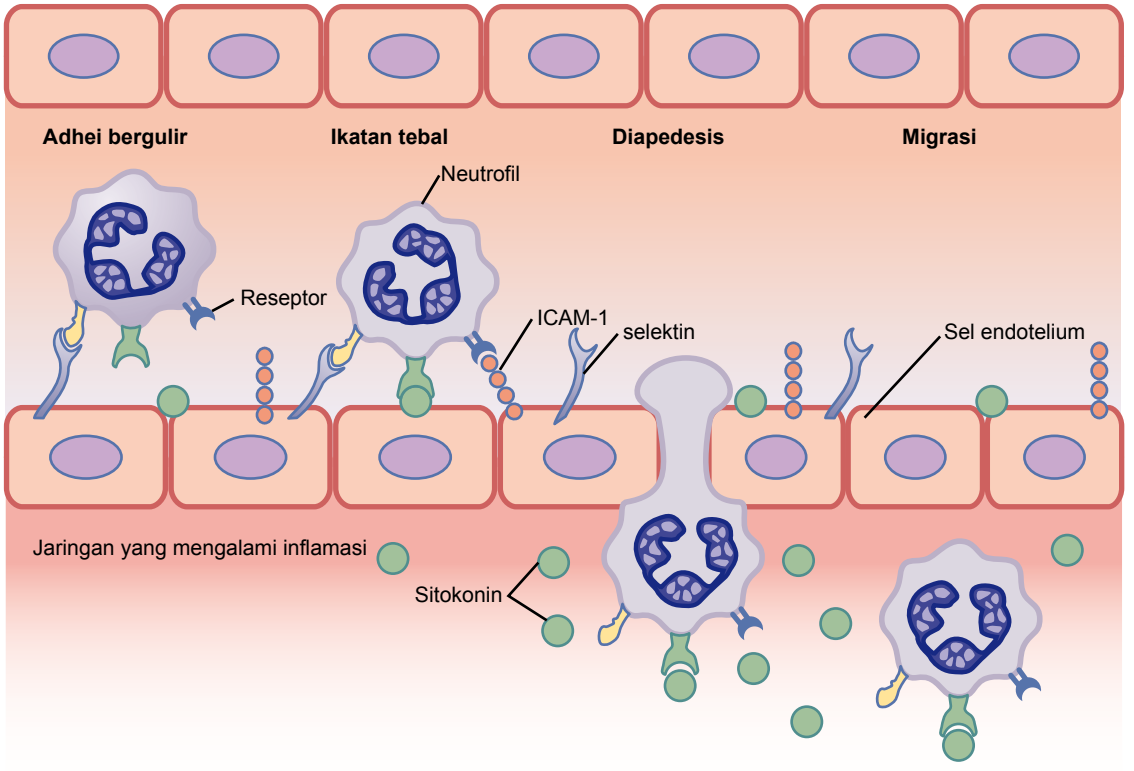
**Peningkatan Akut Jumlah Neutrofil dalam Darah- "Neutrofilia".** Dalam waktu beberapa jam sesudah dimulainya radang akut yang berat, jumlah neutrofil di dalam darah kadang-kadang meningkat, sebanyak empat sampai lima kali lipat dari jumlah normal (4.000 sampai 5.000) menjadi 15.000 sampai 25.000 neutrofil per mikroliter. Keadaan ini disebut neutrofilia, yang berarti terjadi peningkatan jumlah neutrofil dalam darah. Neutrofilia disebabkan oleh produk peradangan yang memasuki aliran darah, kemudian diangkut ke sumsum tulang, dan di situ

bekerja pada neutrofil yang tersimpan dalam sumsum untuk menggerakkan neutrofil-neutrofil ini ke sirkulasi darah. Hal ini membuat lebih banyak lagi neutrofil yang tersedia di area jaringan yang meradang.

**Invasi Makrofag Kedua ke Jaringan Inflamasi sebagai Garis Pertahanan Ketiga.** Bersama dengan invasi neutrofil, monosit dari darah akan memasuki jaringan yang meradang dan membesar menjadi makrofag. Namun, jumlah monosit dalam sirkulasi darah sedikit: tempat penyimpanan monosit di sumsum tulang juga jauh lebih sedikit daripada neutrofil. Oleh karena itu, pembentukan makrofag di area jaringan yang meradang jauh lebih lambat daripada neutrofil, dan memerlukan waktu beberapa hari supaya menjadi efektif. Selanjutnya, bahkan setelah menginvasi jaringan yang meradang, monosit masih merupakan sel belum matang dan memerlukan waktu 8 jam atau lebih untuk membengkak ke ukuran yang jauh lebih besar dan membentuk lisosom dalam jumlah yang sangat banyak; barulah kemudian mencapai kapasitas penuh sebagai *makrofag jaringan* untuk proses fagositosis. Ternyata setelah beberapa hari sampai beberapa minggu, makrofag akhirnya datang dan mendominasi sel-sel fagositik di area yang meradang, karena produksi monosit baru yang sangat meningkat dalam sumsum tulang, seperti yang dibahas kemudian.

Seperti yang telah dijelaskan, makrofag dapat memfagositosis jauh lebih banyak bakteri (kira-kira lima kali lebih banyak) dan partikel yang jauh lebih besar, bahkan termasuk neutrofil itu sendiri dan sejumlah besar jaringan nekrotik, daripada yang dapat dilakukan oleh neutrofil. Makrofag juga berperan penting dalam memicu pembentukan antibodi, seperti yang dibicarakan di Bab 34.

**Peningkatan Produksi Granulosit dan Monosit oleh Sumsum Tulang sebagai Lini Garis Pertahanan Keempat.** Garis pertahanan tubuh yang keempat adalah peningkatan hebat produksi granulosit dan monosit oleh sumsum tulang. Hal ini disebabkan oleh perangsangan sel-sel progenitor granulositik dan monositik di sumsum. Namun, hal tersebut memerlukan waktu 3 sampai 4 hari sebelum granulosit dan monosit yang baru terbentuk ini mencapai tahap meninggalkan sumsum tulang. Jika terus-menerus terdapat perangsangan dari jaringan yang meradang, maka sumsum tulang dapat terus-menerus memproduksi sel-sel ini dalam jumlah yang banyak sekali selama berbulan-bulan dan bahkan bertahun-tahun, kadang-kadang dengan kecepatan produksi 20 sampai 50 kali di atas normal.




**Gambar 33-6** Migrasi neutrofil dari darah ke jaringan yang meradang. Sitokin dan produk biokimia lain dari jaringan radang menyebabkan peningkatan ekspresi selektin dan Molekul Adhesi Interselutar-1 (ICAM-1) pada permukaan sel-sel endotel. Molekul adhesi ini berikatan dengan reseptor/molekul komplementer di neutrofil, menyebabkannya melekat pada dinding kapiler atau venula. Neutrofil kemudian bermigrasi menembus dinding pembuluh darah melalui diapedesis ke arah daerah jaringan cedera.

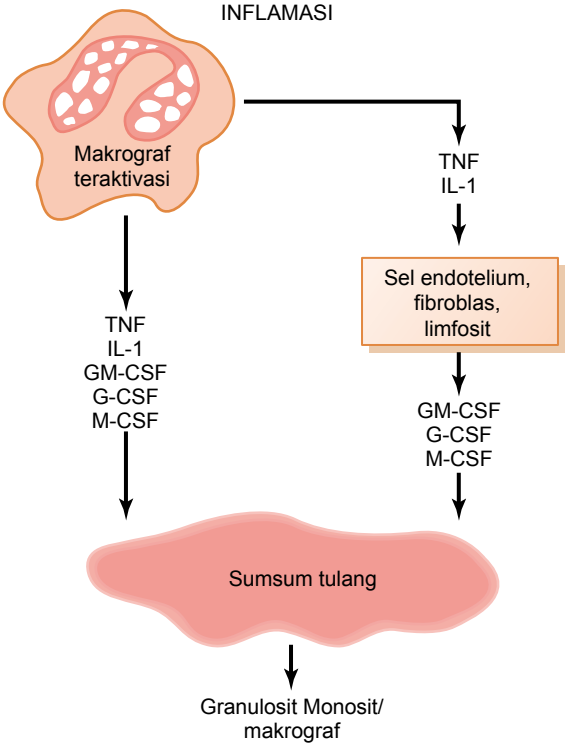
### Pengaturan Umpan Balik terhadap Respons Makrofag dan Neutrofil

Walaupun terdapat lebih dari dua lusin faktor yang terlibat dalam pengaturan respons makrofag terhadap peradangan, lima di antaranya dipercaya memiliki peran yang dominan. Faktor-faktor ini diperlihatkan pada Gambar 33-7 dan terdiri atas (1) *faktor nekrosis tumor (TNF)*, (2) *interleukin-1 (IL-1),* (3) *faktor perangsang-koloni granulosit-monosit (GM-CSF),* (4) *faktor perangsang-koloni granulosit (G-CSF),* dan (5) *faktor perangsang-koloni monosit (M-CSF).* Faktor-faktor ini dibentuk oleh sel makrofag yang teraktivasi di jaringan yang meradang, dan sebagian kecil dibentuk oleh sel-sel jaringan yang meradang.

Penyebab peningkatan produksi granulosit dan monosit oleh sumsum tulang ini terutama adalah tiga faktor perangsang-koloni, satu di antaranya, GM-CSF, merangsang produksi granulosit maupun monosit: dan dua lainnya, G-CSF dan M-CSF, berturut-turut merangsang granulosit dan monosit. Kombinasi antara TNF, IL-1, dan faktor perangsang koloni merupakan mekanisme umpan balik yang kuat yang dimulai dengan peradangan jaringan, kemudian berlanjut membentuk sejumlah besar sel darah putih pertahanan yang membantu untuk menghilangkan penyebab radang.

### Pembentukan Pus

Bila neutrofil dan makrofag menelan sejumlah besar bakteri dan jaringan nekrotik, pada dasarnya semua neutrofil dan sebagian besar makrofag akhirnya akan mati. Sesudah beberapa hari, di dalam jaringan yang meradang akan terbentuk rongga. Rongga tersebut mengandung berbagai bagian jaringan nekrotik, neutrofil mati, makrofag mati, dan cairan jaringan. Campuran seperti ini biasanya disebut *pus.* Setelah proses infeksi dapat ditekan, sel-sel mati dan jaringan nekrotik yang terdapat dalam pus secara bertahap akan mengalami autolisis dalam waktu beberapa hari, dan kemudian produk akhirnya akan diabsorpsi ke dalam jaringan sekitar dan cairan limfe hingga sebagian besar tanda kerusakan jaringan hilang.




**Gambar 33-7** Pengaturan produksi granulosit dan monosit-makrofag oleh sumsum tulang sebagai respons terhadap berbagai faktor pertumbuhan yang dilepaskan dan makrofag yang teraktivasi dalam jaringan yang meradang. G-CSF, faktor perangsang-koloni granulosit; GM-CSF, faktor perangsang-koloni granulosit-monosit; IL-1, interleukin-1; M-CSF, faktor perangsang-koloni monosit; TNF, faktor nekrosis tumor.

## Eosinofil

Eosinofil normalnya mencakup sekitar 2 persen dari seluruh leukosit darah. Eosinofil merupakan sel fagosit yang lemah, dan menunjukkan fenomena kemotaksis, namun bila dibandingkan dengan neutrofil, peran eosinofil dalam pertahanan tubuh terhadap tipe infeksi yang umum masih diragukan.

Namun, eosinofil sering diproduksi dalam jumlah besar pada pasien infeksi parasit, dan eosinofil ini bermigrasi dalam jumlah besar ke jaringan yang diserang oleh infeksi parasit. Walaupun kebanyakan parasit terlalu besar untuk dapat difagositosis oleh eosinofil atau oleh sel fagositik lain, namun eosinofil akan melekatkan diri pada parasit melalui molekul permukaan khusus, dan melepaskan zat-zat yang dapat membunuh banyak parasit. Contohnya, salah satu infeksi yang paling banyak tersebar di seluruh dunia adalah *skistosomiasis,* suatu infeksi parasit yang dijumpai pada sepertiga penduduk di beberapa negara berkembang di Asia, Afrika, dan Amerika Selatan; parasit ini dapat masuk ke setiap bagian tubuh. Eosinofil melekatkan diri pada parasit bentuk muda dan membunuh banyak parasit ini. Eosinofil melakukan hal ini melalui beberapa cara: (1) dengan melepaskan enzim hidrolitik dari granulanya, yang dimodifikasi lisosom; (2) mungkin juga dengan melepaskan bentuk oksigen yang sangat reaktif yang khususnya bersifat mematikan bagi parasit; dan (3) dengan melepaskan suatu polipeptida yang sangat larvasidal dari granulanya yang disebut *protein dasar utama.*

Di sebagian kecil tempat di dunia, penyakit parasit lain yang menyebabkan eosinofilia adalah trikinosis. Trikinosis disebabkan oleh invasi parasit *Trichinella* ("cacing babi") ke dalam otot, setelah seseorang makan daging babi yang mengandung parasit dan tidak dimasak hingga matang.

Eosinofil juga mempunyai kecenderungan khusus untuk berkumpul di jaringan tempat berlangsungnya reaksi alergi, seperti di jaringan peribronkial paru pasien asma dan di kulit setelah mengalami reaksi kulit alergi. Sedikitnya, hal ini sebagian disebabkan oleh fakta bahwa banyak sel mast dan basofil yang berperan serta dalam reaksi alergi, seperti yang akan dibicarakan di paragraf berikut. Sel mast dan basofil ini melepaskan *faktor kemotaksis eosinofil* yang menyebabkan eosinofil bermigrasi ke arah jaringan alergik yang meradang. Eosinofil diduga mampu mendetoksifikasi beberapa zat pencetus peradangan yang dilepaskan oleh sel mast dan basofil, dan mungkin juga memfagositosis dan menghancurkan kompleks alergen antibodi, jadi mencegah penyebaran proses peradangan setempat.

## Basophils

Basofil dalam sirkulasi darah serupa dengan *sel mast* jaringan yang besar yang terletak tepat di sisi luar banyak kapiler dalam tubuh. Sel mast dan basofil melepaskan *heparin* ke dalam darah, yaitu suatu bahan yang dapat mencegah pembekuan darah.

Sel mast dan basofil juga melepaskan *histamin,* dan sejumlah kecil *bradikinin* serta *serotonin.* Tentu saja, sel mast pada jaringan radang terutama melepaskan bahan-bahan ini ketika terjadi peradangan.

Sel mast dan basofil berperan penting pada beberapa tipe reaksi alergi, karena tipe antibodi yang menyebabkan reaksi alergi, yaitu tipe imunoglobulin E (IgE), mempunyai kecenderungan khusus untuk melekat pada sel mast dan basofil. Selanjutnya, bila terdapat antigen yang spesifik untuk antibodi IgE tertentu dan kemudian antigen ini bereaksi dengan antibodi, maka akan terjadi pelekatan antara antigen dan antibodi yang menyebabkan sel mast atau basofil menjadi pecah dan melepaskan sejumlah besar *histamin, bradikinin, serotonin, heparin, substansi anafilaksis yang bereaksi lambat,* dan sejumlah *enzim lisosomal.* Bahan-bahan ini selanjutnya menyebabkan reaksi jaringan dan pembuluh darah setempat yang menyebabkan banyak atau sebagian besar manifestasi alergi. Reaksi ini dibicarakan lebih detail di Bab 34.

## Leukopenia

Keadaan klinis yang dikenal sebagai *leukopenia* karena sumsum tulang membentuk sangat sedikit sel darah putih kadang-kadang terjadi. Hal ini menyebabkan tubuh tak terlindung terhadap banyak bakteri dan agen-agen yang dapat menyerang jaringan.

Biasanya, tubuh manusia hidup bersimbiosis dengan bermacam-macam bakteri, karena seluruh membran mukosa tubuh terus-menerus berhubungan dengan banyak sekali bakteri. Mulut hampir selalu mengandung bermacam-macam bakteri spirokheta, pneumokokus, dan streptokokus dan bakteri yang sama ini ditemukan dalam jumlah yang lebih sedikit di seluruh saluran napas. Saluran cerna bagian distal khususnya dipenuhi dengan basil kolon. Selanjutnya, kita dapat selalu menjumpai bakteri di atas permukaan mata, uretra, dan vagina. Setiap penurunan jumlah sel darah putih dengan segera akan memungkinkan invasi jaringan sekitar oleh bakteri yang memang sudah ada dalam tubuh.

Dalam waktu dua hari sesudah sumsum tulang berhenti memproduksi sel darah putih, di dalam mulut dan kolon dapat timbul ulkus, atau orang tersebut dapat mengalami beberapa bentuk infeksi pernapasan yang berat. Bakteri yang berasal dan ulkus secara cepat menginvasi jaringan sekitar dan darah. Tanpa pengobatan, dalam waktu kurang dari satu minggu setelah dimulainya leukopenia total akut, dapat terjadi kematian.

Radiasi tubuh dengan sinar-x atau sinar gamma, atau setelah terpajan dengan obat-obatan dan bahan kimia yang mengandung inti benzena atau inti antrasena, kemungkinan besar dapat menimbulkan aplasia sumsum tulang. Memang, beberapa obat umum, seperti kloramfenikol (antibiotik), tiourasil (dipakai untuk mengobati tirotoksikosis), dan bahkan berbagai macam obat hipnotik barbiturat, dalam keadaan yang sangat jarang dapat menimbutkan leukopenia, hingga membuat keseluruhan rangkaian infeksi pada orang tersebut.

Setelah sumsum tulang mengalami kerusakan sedang akibat penyinaran, masih ada beberapa sel punca, mieloblas, dan hemositoblas yang tidak rusak dalam sumsum dan mampu melakukan regenerasi sumsum tulang, asalkan tersedia waktu yang cukup. Pasien diterapi dengan transfusi yang tepat, ditambah antibiotik dan obat-obat lainnya untuk menanggulangi infeksi, biasanya terbentuk sumsum tulang baru yang cukup dalam waktu beberapa minggu sampai beberapa bulan supaya konsentrasi sel-sel darah dapat kembali normal.

## Leukemia

Produksi sel darah putih yang tidak terkontrol disebabkan oleh mutasi yang bersifat kanker pada sel mielogen atau sel limfogen. Hal ini menyebabkan *leukemia,* yang biasanya ditandai dengan jumlah sel darah putih abnormal yang sangat meningkat dalam sirkulasi darah.

**Tipe Leukemia.** Leukemia. dibagi menjadi dua tipe umum: leukemia limfositik dan leukemia mielogenosa. Leukemia limfositik disebabkan oleh produksi sel limfoid yang bersifat kanker, biasanya dimulai di nodus limfe atau jaringan limfositik lain dan menyebar ke daerah tubuh lainnya. Tipe leukemia yang kedua, leukemia mielogenosa, dimulai dengan produksi sel mielogenosa muda yang bersifat kanker di sumsum tulang dan kemudian menyebar ke seluruh tubuh, sehingga sel darah putih diproduksi di banyak organ ekstramedular terutama di nodus limfe, limpa, dan hati.

Pada leukemia mielogenosa, kadang-kadang proses yang bersifat kanker itu memproduksi sel yang berdiferensiasi sebagian, menghasilkan apa yang disebut dengan l*eukemia neutrofilik, leukemia eosinofilik, leukemia basofilik,* atau *leukemia monositik.* Namun, yang lebih sering terjadi ialah sel leukemia dengan bentuk yang aneh dan tidak berdiferensiasi serta tidak identik dengan sel darah putih yang normal apa pun. Biasanya bila sel semakin tidak berdiferensiasi, maka leukemia yang terjadi semakin akut, dan jika tidak diobati sering menyebabkan kematian dalam waktu beberapa bulan. Pada beberapa sel yang lebih berdiferensiasi, prosesnya dapat berlangsung kronis, kadang-kadang begitu lambatnya sampai lebih dari 10 hingga 20 tahun. Sel leukemia, khususnya sel yang sangat tidak berdiferensiasi, biasanya tidak berfungsi memberikan perlindungan normal terhadap infeksi.

### Pengaruh Leukemia pada Tubuh

Efek pertama leukemia adalah pertumbuhan metastatik sel leukemik di tempat yang abnormal dalam tubuh. Sel leukemik dari sumsum tulang dapat berkembang biak sedemikian hebatnya sehingga dapat menginvasi tulang di sekitarnya, menimbulkan rasa nyeri dan, pada akhirnya, tulang cenderung mudah fraktur.

Hampir semua sel leukemia akan menyebar ke limpa, nodus limfe, hati, dan daerah pembuluh darah lainnya, tanpa menghiraukan apakah leukemia itu berasal dari sumsum tulang atau nodus limfe. Efek umum leukemia adalah timbulnya infeksi, anemia berat, dan kecenderungan untuk berdarah karena terjadi trombositopenia (kekurangan trombosit). Berbagai pengaruh ini terutama diakibatkan oleh penggantian sel normal di sumsum tulang dan sel limfoid oleh sel leukemik yang tidak berfungsi.

Akhirnya, pengaruh leukemia yang penting pada tubuh adalah penggunaan bahan metabolik yang berlebihan oleh sel kanker yang sedang tumbuh. Jaringan leukemik memproduksi kembali sel-sel baru dengan begitu cepat, sehingga timbul kebutuhan makanan yang besar sekali dari cadangan tubuh, khususnya asam amino dan vitamin. Akibatnya, energi pasien menjadi sangat berkurang, dan penggunaan asam amino yang berlebihan khususnya menyebabkan jaringan protein tubuh yang normal mengalami kemunduran yang cepat. Jadi, saat jaringan leukemik tumbuh, jaringan lain akan melemah. Setelah mengalami kelaparan metabolik yang berkepanjangan, hal ini saja sudah cukup untuk menyebabkan kematian.

## Daftar Pusaka


Alexander JS, Granger DN: Lymphocyte trafficking mediated by vascular adhesion protein-1: implications for immune targeting and cardiovascular disease, *Circ Res* 86:1190, 2000.

Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors, *Science* 304:1014, 2004.

Bromley SK, Mempel TR, Luster AD: Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic, *Nat Immunol* 9:970, 2008.

Ferrajoli A, O'Brien SM: Treatment of chronic lymphocytic leukemia, *Semin Oncol* 31(Suppl 4):60, 2004.

Huynh KK, Kay JG, Stow JL, et al: Fusion, fission, and secretion during phagocytosis, *Physiology (Bethesda)* 22:366, 2007.

Johnson LA, Jackson DG: Cell traffic and the lymphatic endothelium, *Ann N Y Acad Sci* 1131:119, 2008.

Kinchen JM, Ravichandran KS: Phagosome maturation: going through theacid test, *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:781, 2008.

Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing, *Nat Rev Immunol* 3:822, 2003. Kvietys PR, Sandig M: Neutrophil diapedesis: paracellular or transcellular? *News Physiol Sci* 16:15, 2001.

Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation, *Nature* 24:454, 428, 2008.

Ossovskaya VS, Bunnett NW: Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease, *Physiol Rev* 84:579, 2004.

Pui CH, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia, *N Engl J Med* 350:1535, 2004.

Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA: Macrophage diversity in renal injury andrepair, *J Clin Invest* 118:3522, 2008.

Sigmundsdottir H, Butcher EC: Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking, Nat Immunol 9:981, 2008.

Smith KA, Griffin JD: Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology, *J Clin Invest* 118:3564, 2008.

Viola A, Luster AD: Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:171, 2008.

Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors andcytokines, *Physiol Rev* 83:835, 2003.

Zullig S, Hengartner MO: Cell biology: tickling macrophages, a serious business, *Science* 304:1123, 2004.

# Pertahanan Tubuh terhadap Infeksi: II. Imunitas dan Imunitas Bawaan Alergi



Tubuh manusia mempunyai kemampuan untuk melawan hampir semua jenis organisme atau toksin yang cenderung merusak jaringan dari organ tubuh. Kemampuan ini disebut *imunitas*. Sebagian besar imunitas merupakan *imunitas didapat* yang tidak timbul sampai tubuh pertama kali diserang oleh bakteri, virus, atau toksin, sering kali membutuhkan waktu berminggu-minggu atau berbulan-bulan untuk membentuk imunitas ini. Ada suatu imunitas jenis lain yang merupakan akibat dari proses umum, dan bukan dari proses yang ditujukan untuk suatu organisme penyebab penyakit tertentu. Imunitas ini disebut *imunitas bawaan*, yang meliputi:

1. Proses fagositosis bakteri dan organisme lainnya oleh sel darah putih dan sel pada sistem makrofag jaringan, seperti yang dijelaskan pada Bab 33.
2. Penghancuran organisme yang tertelan ke dalam saluran cerna oleh asam lambung dan enzim pencernaan.
3. Daya tahan kulit terhadap invasi organisme.
4. Adanya senyawa kimia tertentu dalam darah yang melekat pada organisme asing atau toksin dan kemudian menghancurkannya. Beberapa senyawa tersebut adalah (1) *lisozim*, suatu polisakarida mukolitik yang menyerang bakteri dan membuatnya larut; (2) *polipeptida dasar*, yang bereaksi dengan bakteri gram-positif tertentu dan membuatnya menjadi tidak aktif; (3) *kompleks komplemen* yang akan dibicarakan kemudian, merupakan suatu sistem yang terdiri atas kurang lebih 20 protein, yang dapat diaktifkan melalui berbagai macam cara untuk menghancurkan bakteri; dan (4) limfosit pembunuh alami (*natural killer lymphocyte*) yang dapat mengenali dan menghancurkan sel-sel asing, sel tumor, dan bahkan beberapa sel yang terinfeksi.

Imunitas bawaan ini membuat tubuh manusia tahan terhadap penyakit seperti beberapa infeksi virus paralitik pada hewan, kolera pada babi, pes pada lembu, dan distemper penyakit virus yang banyak menyebabkan kematian pada anjing yang menderita penyakit ini. Sebaliknya, banyak binatang tingkat rendah yang tahan atau bahkan kebal terhadap banyak penyakit yang menyerang manusia, seperti poliomielitis, parotitis, kolera, campak, dan sifilis, yang menimbulkan kerusakan atau bahkan kematian bagi manusia.

## Imunitas Didapat (Adaptif)

Selain imunitas bawaan yang bersifat umum, tubuh manusia juga mampu membentuk imunitas spesifik yang sangat kuat untuk melawan agen penyerang yang mematikan, seperti bakteri, virus, toksin, dan bahkan jaringan asing yang berasal dari hewan lain. Imunitas semacam ini disebut *imunitas didapat* atau *imunitas adaptif*. Imunitas didapat dihasilkan oleh sistem imun khusus yang membentuk antibodi dan atau mengaktifkan limfosit yang mampu menyerang dan menghancurkan organisme spesifik atau toksin. Dalam bab ini akan dibahas mengenai mekanisme imunitas didapat dan beberapa reaksi terkait, terutama alergi.

Imunitas didapat sering kali mampu memberikan perlindungan yang kuat. Contohnya, imunitas didapat mampu melindungi tubuh dari efek toksin tertentu, seperti toksin botulinum yang bersifat paralitik atau toksin tetanus yang menimbulkan kejang, dalam dosis sebanyak 100.000 kali jumlah yang dapat menimbulkan kematian bila tidak ada imunitas. Ini merupakan alasan mengapa suatu proses yang dikenal sebagai *imunisasi* sangat penting dalam melindungi manusia terhadap penyakit dan toksin, seperti yang akan dibicarakan di bab ini.

### Tipe-Tipe Dasar Imunitas Didapat Diperantarai Humoral dan Selular

Dalam tubuh dapat dijumpai dua tipe dasar imunitas didapat yang berhubungan erat satu sama lain. Pada tipe pertama, tubuh membentuk antibodi yang bersirkulasi, yaitu molekul globulin dalam plasma darah yang mampu menyerang agen yang masuk ke dalam tubuh. Tipe imunitas ini disebut *imunitas humoral* atau *imunitas sel-B* (karena limfosit B memproduksi antibodi). Sementara itu, tipe yang kedua diperoleh melalui pembentukan *limfosit T* teraktivasi dalam jumlah besar yang secara khusus dirancang untuk menghancurkan benda asing. Jenis imunitas ini disebut *imunitas yang diperantarai sel* atau *imunitas sel T* (karena limfosit yang teraktivasi merupakan limfosit T). Kita akan segera melihat bahwa antibodi dan limfosit yang teraktivasi dibentuk dalam jaringan limfoid tubuh. Pertama-tama, mari kita membahas tentang dimulainya proses imunitas yang dipicu oleh *antigen*.

### Kedua Tipe Imunitas Didapat Dicetuskan oleh Antigen

Oleh karena imunitas yang didapat ini tidak akan terbentuk sampai ada invasi oleh organisme asing atau toksin, maka jelaslah bahwa tubuh harus mempunyai suatu mekanisme tertentu untuk mengenali invasi ini. Setiap toksin atau setiap jenis organisme hampir selalu mengandung satu atau lebih senyawa kimia spesifik yang membuatnya berbeda dengan seluruh senyawa lainnya. Pada umumnya, senyawa tersebut adalah protein atau polisakarida besar, dan senyawa inilah yang memicu imunitas didapat. Bahan-bahan ini disebut *antigen* (*antibody generations*).

Agar suatu bahan dapat bersifat antigenik, biasanya harus mempunyai berat molekul yang besar, 8.000 atau lebih. Selanjutnya, proses pembentukan sifat antigenik biasanya bergantung pada pengulangan kelompok molekular secara reguler, yang disebut *epitop* pada permukaan molekul besar. Hal ini juga menjelaskan mengapa protein dan polisakarida besar hampir selalu bersifat antigenik, karena keduanya mempunyai sifat stereokimia tersebut.

### Limfosit Berperan dalam Pembentukan Imunitas Didapat

Imunitas didapat merupakan produk limfosit tubuh. Orang-orang yang memiliki cacat genetik berupa kekurangan limfosit atau yang limfositnya telah rusak akibat radiasi atau bahan kimia, tidak dapat membentuk imunitas didapat. Dalam waktu beberapa hari setelah lahir, pasien seperti ini meninggal akibat infeksi bakteri yang ganas kecuali bila diobati dengan tindakan yang hebat. Oleh karena itu, jelaslah bahwa limfosit sangat penting untuk kelangsungan hidup manusia.

Limfosit paling banyak ditemukan dalam nodus limfe, namun dapat juga dijumpai dalam jaringan limfoid khusus, seperti limpa, daerah submukosa saluran cerna, timus, dan sumsum tulang. Jaringan limfoid tersebar di lokasi-lokasi yang sangat menguntungkan di dalam tubuh untuk menahan invasi organisme atau toksin sebelum dapat menyebar lebih luas.

Pada kebanyakan kasus, mula-mula agen yang menginvasi akan masuk ke dalam cairan jaringan dan kemudian dibawa melalui pembuluh limfe ke nodus limfe atau jaringan limfoid yang lain. Contohnya, jaringan limfoid di dinding saluran cerna akan terpajan secara langsung dengan antigen yang masuk melalui usus. Jaringan limfoid di tenggorokan dan faring (tonsil dan adenoid) terletak pada tempat yang tepat untuk menahan antigen yang masuk melalui saluran pernapasan bagian atas. Jaringan limfoid di nodus limfe terpajan dengan antigen yang menginvasi jaringan perifer tubuh. Dan, akhirnya, jaringan limfoid di limpa, timus, dan sumsum tulang berperan penting khususnya dalam menahan agen antigenik yang berhasil mencapai sirkulasi darah.

**Dua Macam Li mfosityang Menimbulkan Imunitas yang "Diperantarai Sel" dan Imunitas "Humoral"—Limfosit T dan B.** Walaupun sebagian besar limfosit dalam jaringan limfoid normal tampak serupa di bawah mikroskop, tetapi sel-sel tersebut secara jelas dapat dibedakan dalam dua kelompok besar. Kelompok pertama, yaitu limfosit T, bertanggung jawab dalam pembentukan limfosit teraktivasi yang dapat membentuk imunitas "diperantarai sel", dan kelompok lain, yaitu limfosit B, bertanggung jawab dalam pembentukan antibodi yang memberikan imunitas humoral.

Pada masa embrio, kedua macam limfosit ini berasal dari *sel punca hematopoietik pluri poten yang membentuk sel progenitor limfoid umum* sebagai salah satu hasil diferensiasi sel terpenting. Hampir semua limfosit yang terbentuk akhirnya berada dalam jaringan limfoid, namun sebelum sampai, limfosit berdiferensiasi lebih lanjut atau "diolah lebih dulu" dengan cara berikut.

Sel-sel progenitor limfoid yang dipersiapkan untuk membentuk limfosit T teraktivasi, mula-mula bermigrasi ke kelenjar timus dan diolah lebih dulu di sana, sehingga limfosit tersebut disebut limfosit "T" untuk menunjukkan peranan kelenjar timus. Limfosit ini bertanggung jawab untuk membentuk imunitas yang diperantarai sel.

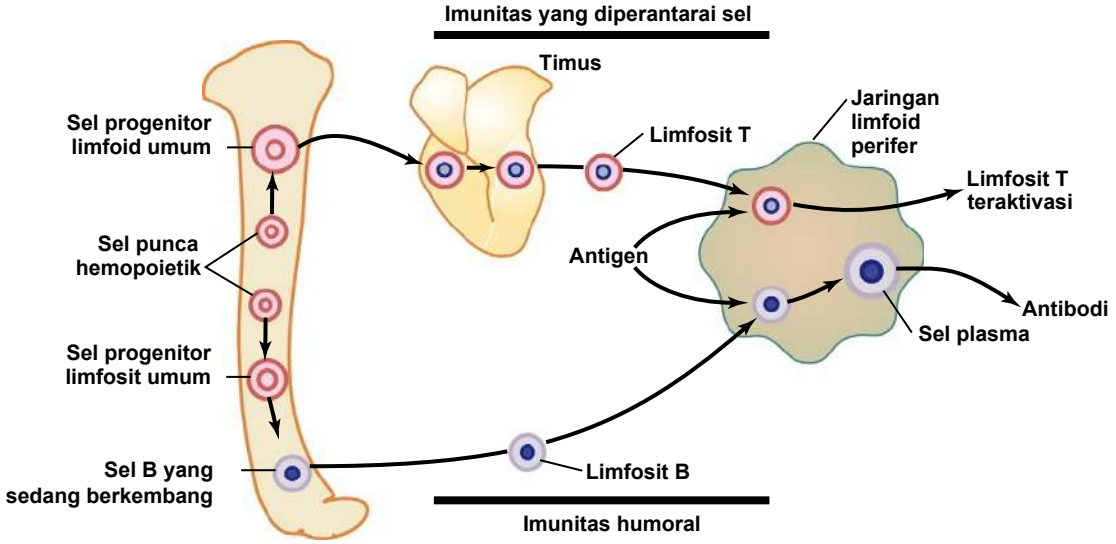
Kelompok limfosit yang lain limfosit B yang dipersiapkan untuk membentuk antibodi mula-mula diolah lebih dulu di hati selama masa pertengahan kehidupan janin, kemudian diolah di sumsum tulang pada masa akhir janin dan sesudah lahir. Kelompok sel ini mula-mula ditemukan pada burung, yang mempunyai organ pengolahan khusus yaitu *bursa Fabricius*. Oleh karena alasan tersebut, limfosit ini disebut limfosit "B", dan bertanggung jawab untuk imunitas humoral. Gambar 34-1 memperlihatkan kedua sistem limfosit, berturut-turut untuk pembentukan (1) limfosit T teraktivasi dan (2) antibodi.

### Pengolahan Pendahuluan terhadap Limfosit T dan B

Walaupun semua limfosit tubuh berasal dari *sel punca yang membentuk limfosit* di masa embrio, sel punca ini sendiri tidak mampu membentuk limfosit T teraktivasi atau antibodi secara langsung. Sebelum dapat melakukan hal itu, sel punca tersebut harus berdiferensiasi lebih lanjut di tempat pengolahan yang tepat sebagai berikut.

**Limfosit T Diolah Lebih Dulu di Kelenjar Timus.** Limfosit T, setelah pembentukannya di sumsum tulang, mula-mula bermigrasi ke kelenjar timus. Di sini, limfosit T membelah secara cepat dan pada waktu yang bersamaan membentuk keaneka-ragaman yang ekstrem untuk bereaksi melawan berbagai antigen spesifik. Artinya, tiap satu limfosit di kelenjar timus membentuk reaktivitas yang spesifik untuk melawan satu antigen. Kemudian limfosit berikutnya membentuk spesifisitas terhadap antigen yang lain. HaI ini terus berlangsung sampai terdapat ribuan jenis limfosit timus dengan reaktivitas spesifik untuk melawan ribuan jenis antigen. Berbagai tipe limfosit T yang telah diproses ini sekarang meninggalkan timus dan menyebar ke seluruh tubuh melalui darah untuk mengisi jaringan limfoid di setiap tempat.

Timus juga memastikan bahwa setiap limfosit T yang meninggalkan timus tidak akan bereaksi terhadap protein atau antigen lain yang berasal dari jaringan tubuh sendiri; kalau tidak, limfosit T akan bersifat mematikan bagi jaringan tubuh dalam waktu beberapa hari saja. Timus menyeleksi limfosit T yang akan dilepaskan, yaitu mula-mula dengan cara mencampurkan limfosit dengan semua "antigen-sendiri" yang spesifik yang berasal dari jaringan tubuh sendiri. Jika limfosit T bereaksi, maka limfosit ini akan dihancurkan dan difagositosis, tetapi yang tidak bereaksi




**Gambar 34-1** Pembentukan antibodi dan limfosit yang tersensitisasi oleh nodus limfe sebagai respons terhadap antigen. Gambar ini juga menunjukkan sumber limfosit dari timus (T) dan limfosit bursa (B) yang secara berturut-turut berperan dalam proses imun yang diperantarai sel dan proses imun humoral.

akan dilepaskan, inilah yang terjadi pada 90 persen sel. Jadi, yang akhirnya dilepaskan hanyalah sel-sel yang bersifat nonreaktif terhadap antigen tubuhnya sendiri limfosit hanya bereaksi terhadap antigen dari sumber di luar tubuh, seperti dari bakteri, toksin, atau bahkan jaringan yang ditransplantasikan dari orang lain.

Sebagian besar proses pengolahan limfosit T dalam timus berlangsung beberapa saat sebelum bayi lahir dan selama beberapa bulan setelah lahir. Sesudah melewati periode ini, bila dilakukan pengangkatan kelenjar timus maka akan menurunkan (tetapi tidak menghilangkan) sistem imun limfosit T. Namun, pengangkatan kelenjar timus beberapa bulan sebelum lahir dapat mencegah pembentukan semua imunitas yang diperantarai sel. Oleh karena tipe imunitas selular ini terutama bertanggung jawab untuk penolakan terhadap organ yang ditransplantasikan, seperti jantung dan ginjal, maka kita dapat mentransplansi organ dengan sedikit sekali kemungkinan penolakan jika timus pada seekor hewan diangkat sebelum lahir (tetapi masih dalam masa yang memungkinkan).

**Limfosit B Diolah Lebih Dulu di Hati dan Sumsum Tulang.** Pengolahan limfosit B yang detail lebih sedikit diketahui daripada proses pengolahan limfosit T. Pada manusia, limfosit B diketahui diolah lebih dulu di hati selama periode pertengahan kehidupan janin, dan di sumsum tulang selama masa akhir kehidupan janin dan setelah lahir.

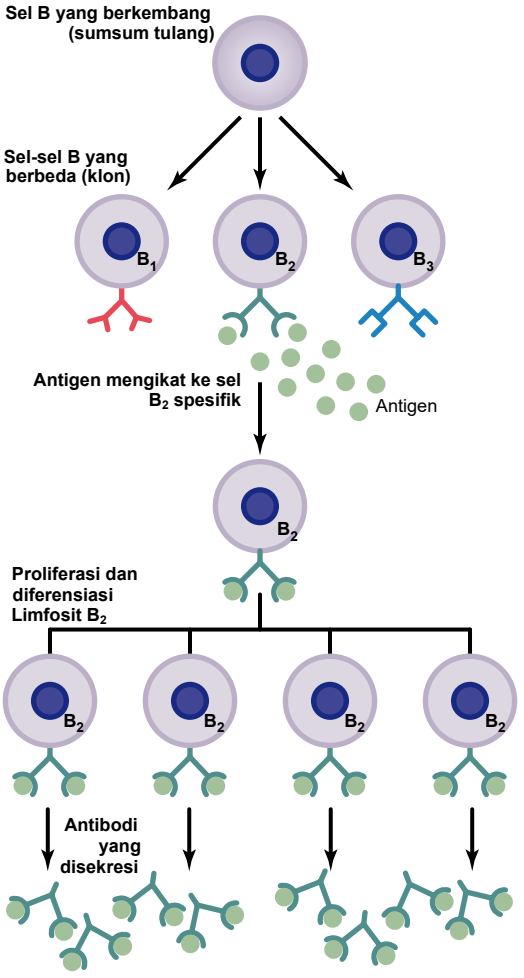
Limfosit B berbeda dengan limfosit T dalam dua hal: Pertama, pada limfosit T seluruh sel membentuk reaktivitas terhadap antigen, limfosit B secara aktif menyekresi *antibodi* yang merupakan bahan reaktif Bahan ini berupa molekul protein besar yang mampu berikatan dengan bahan antigenik dan menghancurkannya, yang akan dijelaskan di bagian lain di bab ini dan di Bab 33. Kedua, limfosit B bahkan memiliki lebih banyak keanekaragaman daripada limfosit T, jadi membentuk banyak sekali sampai berjuta-juta antibodi tipe limfosit B dengan berbagai reaktivitas yang spesifik. Setelah diolah lebih dulu, limfosit B, seperti juga limfosit T, bermigrasi ke jaringan limfoid di seluruh tubuh, tempat limfosit B tersebut menempati daerah yang berdekatan dengan limfosit-T tetapi sedikit lebih jauh.

## Limfosit T dan Antibodi Limfosit B Bereaksi secara Sangat Spesifik terhadap Antigen Spesifik—Peran Klon Limfosit

Bila antigen spesifik melakukan kontak dengan limfosit T dan B di dalam jaringan limfoid, maka limfosit T tertentu menjadi teraktivasi untuk membentuk sel T teraktivasi, dan limfosit B tertentu menjadi teraktivasi untuk membentuk antibodi. Sel T yang teraktivasi dan antibodi ini kemudian bereaksi dengan sangat spesifik terhadap antigen tipe tertentu yang mencetuskan pembentukan sel imun tadi. Mekanisme spesifisitas ini adalah sebagai berikut.

**Jutaan Tipe Limfosit yang Spesifik Disimpan dalam Jaringan Limfoid.** Terdapat berjuta-juta jenis calon limfosit B dan limfosit T yang disimpan dalam jaringan limfe. Sel-sel ini mampu membentuk antibodi atau sel T yang sangat spesifik. Masing-masing limfosit ini hanya mampu membentuk satu jenis antibodi atau satu jenis sel T dengan satu macam spesifisitas. Begitu limfosit yang spesifik diaktifkan oleh antigennya, maka ia akan berkembang biak dengan cepat dan membentuk banyak sekali limfosit turunan (Gambar 34-2) Bila limfosit itu adalah limfosit B, maka keturunannya kemudian akan menyekresikan antibodi spesifik yang kemudian bersirkulasi ke seluruh tubuh. Bila limfosit tersebut adalah limfosit T, maka keturunannya adalah sel T spesifik yang tersensitisasi yang akan dilepaskan ke dalam cairan limfe dan diangkut ke dalam darah, kemudian disirkulasikan ke seluruh cairan jaringan dan kembali lagi ke dalam limfe, kadang-kadang sirkulasi yang terus-menerus dalam sirkuit ini terjadi selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun.

Semua jenis limfosit berbeda yang mampu membentuk satu antibodi spesifik atau sel T disebut *klon limfosit*. Limfosit pada setiap klon bersifat sama dan berasal dari satu atau beberapa li-




**Gambar 34-2** Suatu antigen hanya mengaktivasi limfosit yang memiliki reseptor permukaan sel yang kompEementer (melengkapi) dan mengenali suatu antigen spesifik. Terdapat jutaan klon yang berbeda dari limfosit (Tampak sebagai *B1 , B2,* dan *B3*). Ketika klon limfosit (sebagai contoh *B2*) diaktivasi oleh antigennya, maka akan bereproduksi membentuk sejumlah besar limfosit duplikat yang kemudian menyekresi antibodi.

mfosit tipe spesifik awal.

## Asal-Usul Banyak Klon Limfosit

Hanya ada beberapa ratus sampai beberapa ribu penyandi gen untuk jutaan jenis antibodi dan limfosit T. Pada mulanya, memang masih merupakan suatu misteri bagaimana mungkin dengan jumlah gen yang hanya sedikit dapat menyandi berjuta-juta sifat spesifik pada molekul antibodi atau sel T yang dapat dihasilkan oleh jaringan limfoid, khususnya bila kita berpikir bahwa satu gen biasanya hanya berguna untuk pembentukan setiap tipe protein yang berbeda. Misteri ini sekarang telah terpecahkan.

Seluruh gen yang membentuk setiap jenis sel T atau sel B tidak pernah ada di dalam sel punca asal tempat sel imun fungsional terbentuk. Melainkan, yang ada hanyalah "segmen gen" sebenarnya, terdiri atas beratus-ratus segmen tetapi bukan gen-gen utuh. Selama proses pengolahan sel limfosit T dan B, segmen-segmen gen ini menjadi tercampur satu sama lain dalam kombinasi acak, dan dengan cara ini akhirnya membentuk gen-gen utuh.

Oleh karena jenis segmen gen ada beberapa ratus, maka terdapat jutaan kombinasi segmen yang dapat tersusun dalam sel tunggal, sehingga kita dapat mengerti mengapa dapat terjadi jutaan jenis gen sel yang berbeda-beda. Pada setiap limfosit T atau limfosit B fungsional yang akhirnya terbentuk, sandi struktur gen yang ada hanya untuk satu spesifisitas antigen. Sel-sel matang ini kemudian menjadi sel T dan sel B yang sangat spesifik, yang memenuhi dan menyebar ke jaringan limfoid.

## Mekanisme untuk Mengaktifkan Suatu Klon Limfosit

Setiap klon limfosit hanya responsif terhadap satu tipe antigen (atau terhadap beberapa antigen serupa yang sifat stereokimianya hampir sama). Alasan terjadinya hal ini adalah sebagai berikut: Pada limfosit B, masing-masing mempunyai kira-kira 100.000 molekul antibodi pada permukaan membran selnya yang akan bereaksi sangat spesifik dengan satu macam antigen spesifik saja. Jadi, bila ada antigen yang cocok, maka antigen ini segera melekat dengan antibodi di membran sel; keadaan ini menimbulkan proses aktivasi, yang akan kita bicarakan lebih detail kemudian. Pada limfosit T, di permukaan membran selnya terdapat molekul yang sangat mirip dengan antibodi, yang disebut *protein reseptor permukaan* (atau *penanda sel T*), dan ternyata protein ini juga bersifat sangat spesifik terhadap satu antigen spesifik yang mengaktifkannya. Dengan demikian antigen merangsang hanya sel-sel yang memiliki reseptor komplemen terhadap antigennya dan sudah berkomitmen untuk berespons terhadapnya.

**Peran Makrofag dalam Proses Aktivasi.** Dalam jaringan limfoid, selain limfosit juga terdapat berjuta-juta makrofag. Makrofag melapisi sinusoid-sinusoid pada nodus limfe, limpa, dan jaringan limfoid lain, dan makrofag ini terletak bersebelahan dengan banyak limfosit dalam nodus limfe. Kebanyakan organisme yang menginvasi mula-mula difagositosis dan sebagian akan dicerna oleh makrofag, kemudian produk antigeniknya dilepaskan ke dalam sitosol makrofag. Makrofag kemudian mentransfer antigen-antigen tersebut secara langsung ke limfosit dengan cara kontak sel-ke-sel, sehingga menimbulkan aktivasi klon limfositik yang spesifik. Selain itu, makrofag juga menyekresikan zat pengaktivasi khusus *interleukin-1* yang meningkatkan pertumbuhan dan reproduksi limfosit spesifik.

**Peran Sel T dalam Mengaktifkan Limfosit B.** Kebanyakan antigen mengaktifkan limfosit T dan limfosit B pada saat yang bersamaan. Beberapa sel T yang terbentuk, disebut sel pembantu (*helper cell*), kemudian menyekresikan bahan khusus (yang secara keseluruhan disebut *limfokin*) yang mengaktifkan limfosit B spesifik. Sesungguhnya, tanpa bantuan sel T pembantu ini, jumlah antibodi yang dibentuk oleh limfosit B biasanya sedikit. Kita membicarakan hubungan kerjasama antara sel T pembantu dan sel B ini sesudah kita membahas mengenai mekanisme sistem imunitas sel T.

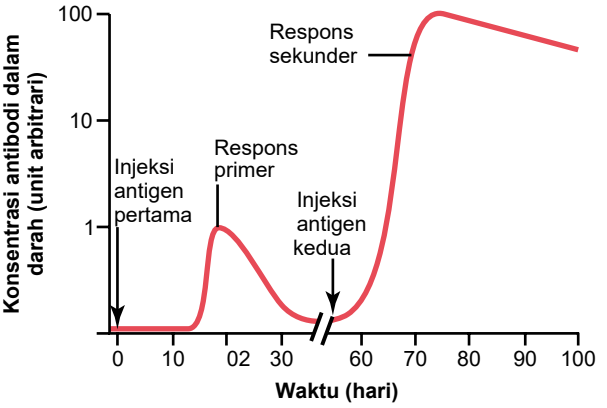
## Sifat-Sifat Khusus Sistem Limfosit B—Imunitas Humoral dan Antibodi

**Pembentukan Antibodi oleh Sel Plasma.** Sebelum terpajan dengan antigen yang spesifik, klon limfosit B tetap dalam keadaan tidak aktif (dorman) di dalam jaringan limfoid. Bila ada antigen asing yang masuk, makrofag dalam jaringan limfoid akan memfagositosis antigen dan kemudian membawanya ke limfosit B di dekatnya. Selain itu, antigen tersebut juga dapat dibawa ke sel T pada saat yang bersamaan, dan terbentuk sel T pembantu yang teraktivasi. Sel pembantu ini juga berperan dalam aktivasi hebat limfosit B, yang akan kita bicarakan secara lebih lengkap nanti.

Limfosit B yang bersifat spesifik terhadap antigen segera membesar dan tampak seperti gambaran *limfoblas*. Beberapa limfoblas berdiferensiasi lebih lanjut untuk membentuk plasmablas, yang merupakan prekursor sel plasma. Dalam *plasmablas* ini, sitoplasma meluas dan retikulum endoplasma kasar akan berproliferasi dengan cepat. Sel-sel ini kemudian mulai membelah dengan kecepatan satu kali setiap 10 jam, sampai sekitar sembilan pembelahan, sehingga dari satu plasmablas dapat terbentuk kira-kira 500 sel dalam waktu 4 hari. Sel plasma yang matang kemudian menghasilkan antibodi gamma globulin dengan kecepatan tinggi kira-kira 2.000 molekul per detik untuk setiap sel plasma. Kemudian, antibodi disekresikan ke dalam cairan limfe dan diangkut ke sirkulasi darah. Proses ini berlanjut terus selama beberapa hari atau beberapa minggu sampai sel plasma akhirnya kelelahan dan mati.

**Pembentukan Sel "Memori" Perbedaan antara Respons Primer dan Respons Sekunder.** Beberapa limfoblas yang terbentuk oleh pengaktifan klon limfosit B, tidak berlanjut membentuk sel plasma, melainkan membentuk sel limfosit B baru dalam jumlah yang cukup dan serupa dengan klon asal. Dengan kata lain, populasi sel-B dari klon yang teraktivasi secara spesifik menjadi sangat meningkat. Limfosit B baru tersebut ditambahkan ke limfosit asal pada klon yang sama. Limfosit B yang baru ini juga bersirkulasi ke seluruh tubuh untuk mendiami seluruh jaringan limfoid: tetapi secara imunologis, limfosit B tetap dalam keadaan dorman sampai diaktifkan lagi oleh sejumlah antigen baru yang sama. Limfosit ini disebut sel memori. Pajanan berikutnya oleh antigen yang sama akan menimbulkan respons antibodi untuk kedua kalinya yang jauh lebih cepat dan jauh lebih kuat, karena terdapat lebih banyak sel memori daripada yang dibentuk hanya oleh sel limfosit B asal yang spesifik.

Gambar 34-3 menunjukkan perbedaan antara respons primer untuk pembentukan antibodi yang terjadi pada saat pajanan pertama oleh suatu antigen spesifik dan respons sekunder yang terjadi setelah pajanan kedua oleh antigen yang sama. Perhatikan timbulnya penundaan respons primer selama satu minggu, potensinya yang lemah, dan masa hidupnya yang singkat. Sebaliknya, respons sekunder, timbul dengan cepat setelah terpajan dengan antigen (sering kali dalam waktu beberapa jam), bersifat jauh lebih kuat, dan membentuk antibodi selama berbulan-bulan, ketimbang hanya beberapa minggu saja. Peningkatan potensi dan masa kerja respons sekunder ini dapat menjelaskan mengapa imunisasi biasanya dilakukan dengan menyuntikkan antigen dalam dosis multipel dan dengan periode antara penyuntikan selama beberapa minggu atau beberapa bulan.



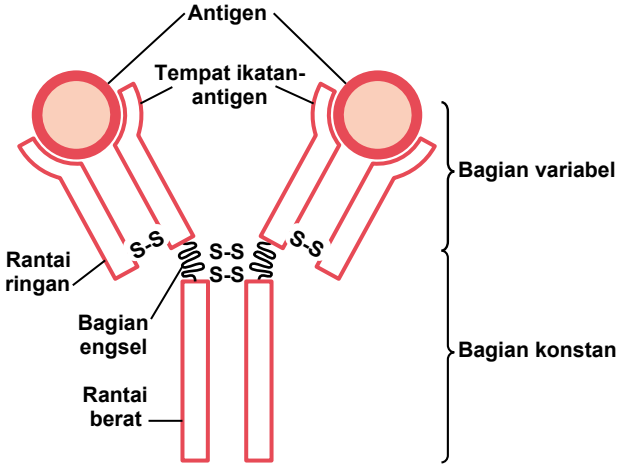

**Gambar 34-3** Perjalanan respons antibodi dalam sirkulasi darah terhadap penyuntikan primer antigen dan penyuntikan sekunder beberapa minggu kemudian.

### Sifat Antibodi

Antibodi merupakan gamma globulin yang disebut *imunoglobulin* (disingkat sebagai Ig), dan berat molekulnya antara 160.000 dan 970.000. lmunoglobulin biasanya mencakup sekitar 20 persen dari seluruh protein plasma.

Semua imunoglobulin terdiri atas kombinasi *rantai polipeptida ringan* dan *berat*. Sebagian besar merupakan kombinasi 2 rantai berat dan 2 rantai ringan, seperti yang terlihat pada Gambar 34-4. Meskipun begitu, ada beberapa imunoglobulin yang mempunyai kombinasi sampai 10 rantai berat dan 10 rantai ringan, yang menghasilkan imunoglobulin dengan berat molekul besar. Ternyata dalam semua imunoglobulin, tiap rantai berat terletak sejajar dengan satu rantai ringan pada salah satu ujungnya, sehingga membentuk satu pasang berat-ringan, serta selalu terdapat sedikitnya 2 pasang dan sebanyak-banyaknya 10 pasang semacam ini dalam setiap molekul imunoglobulin.

Gambar 34-4 memperlihatkan bagian ujung dari setiap rantai berat dan rantai ringan, yang disebut *bagian yang dapat berubah* (*bagian variabel*); dan sisa dari masing-masing rantai disebut *bagian yang tetap* (*bagian konstan*). Bagian variabel berbeda-beda untuk setiap spesifisitas antibodi, dan bagian ini-




**Gambar 34-4** Struktur antibodi igG yang khas, terbentuk dari dua rantai polipeptida berat dan dua rantai polipeptida ringan. Antigen berikatan pada dua tempat yang berbeda di bagian variabel rantai tersebut.

lah yang secara khusus melekat pada tipe antigen tertentu. Bagian konstan dari antibodi menentukan sifat-sifat antibodi yang lain, menetapkan beberapa faktor seperti penyebaran antibodi dalam jaringan, pelekatan antibodi pada struktur-struktur spesifik dalam jaringan, pelekatan pada kompleks komplemen, kemudahan antibodi melewati membran, dan sifat-sifat biologis antibodi yang lain. Suatu kombinasi ikatan kovalen (disulfida) dan nonkovalen mengikat rantai ringan dan berat bersama-sama.

**Spesifisitas Antibodi.** Setiap antibodi bersifat spesifik untuk antigen tertentu; hal ini disebabkan oleh struktur organisasi asam amino yang unik pada bagian yang dapat berubah dari kedua rantai ringan dan berat. Susunan asam amino ini memiliki bentuk sterik yang berbeda untuk setiap spesifisitas antigen, sehingga bila suatu antigen melakukan kontak dengan bagian ini, maka berbagai kelompok prostetik antigen tersebut seperti sebuah bayangan cermin dengan asam amino yang terdapat dalam antibodi, sehingga terjadilah ikatan yang cepat dan kuat antara antibodi dan antigen. Bila antibodi bersifat sangat spesifik, maka akan ada banyak tempat ikatan yang dapat membuat pasangan antibodi-antigen itu sangat kuat terikat satu sama lain, yaitu dengan cara (1) ikatan hidrofobik, (2) ikatan hidrogen, (3) daya tarik ionik, dan (4) kekuatan van der Waals. Ikatan ini juga mematuhi hukum kerja massa termodinamik.

$$K_a = \frac{\text{Konsentrasi ikatan antibodi-antigen}}{\text{Konsentrasi antibodi} \times \text{Konsentrasi antigen}}$$

$K_a$ disebut *konstanta afinitas* dan merupakan ukuran yang menunjukkan seberapa kuat ikatan antara antibodi dengan antigen.

Perhatikan, khususnya pada Gambar 34-4, bahwa di situ terdapat dua tempat yang dapat berubah pada antibodi, untuk tempat melekatnya antigen, yang membuat antibodi jenis ini bersifat bivalen. Sebagian kecil antibodi, yang terdiri atas kombinasi sampai 10 rantai berat dan 10 rantai ringan, mempunyai sampai sepuluh tempat ikatan.

**Penggolongan Antibodi.** Terdapat lima golongan umum antibodi, masing-masing diberi nama *IgG, IgA, IgD,* dan *IgE*. Ig singkatan dari imunoglobulin, dan kelima huruf di atas menunjukkan masing-masing golongan.

Untuk membatasi pembicaraan kita, ada dua golongan antibodi yang sangat penting: IgG, yang merupakan antibodi bivalen dan mencakup kira-kira 75 persen dari seluruh antibodi pada orang normal, dan IgE, yang merupakan antibodi dalam jumlah kecil tetapi terutama terlihat dalam peristiwa alergi. Golongan IgM juga penting sebab sebagian besar antibodi yang terbentuk selama respons primer adalah antibodi jenis ini. Antibodi ini mempunyai 10 tempat ikatan sehingga sangat efektif dalam melindungi tubuh terhadap agen yang masuk, walaupun antibodi IgM jumlahnya tidak begitu banyak.

## Mekanisme Kerja Antibodi

Antibodi bekerja terutama melalui dua cara untuk melindungi tubuh terhadap agen yang menginvasi: (1) dengan langsung menyerang penyebab penyakit tersebut dan (2) dengan mengaktifkan "sistem komplemen" yang kemudian dengan berbagai cara yang dimilikinya akan menghancurkan penyebab penyakit tersebut.

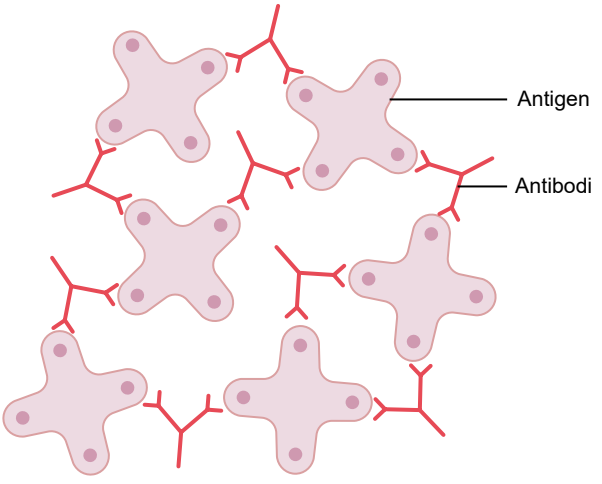
**Kerja Langsung Antibodi terhadap Agen yang Menginvasi.** Gambar 34-5 memperlihatkan antibodi-antibodi (ditandai dengan garis merah berbentuk Y) yang bereaksi dengan antigen-antigen (ditandai dengan objek objek yang berwarna lebih gelap). Oleh karena sifat bivalen yang dimiliki oleh antibodi dan banyaknya tempat antigen pada sebagian besar agen penyebab penyakit, maka antibodi dapat mematikan aktivitas agen tersebut dengan salah satu cara berikut ini.

1. *Aglutinasi,* yaitu proses yang menyebabkan banyak partikel besar dengan antigen di permukaannya, seperti bakteri atau sel darah merah, terikat bersama-sama menjadi satu gumpalan.
2. *Presipitasi,* yaitu proses yang menyebabkan kompleks molekular dan antigen yang mudah larut (misalnya racun tetanus) dan antibodi menjadi begitu besar sehingga berubah menjadi tidak larut dan membentuk presipitat.
3. *Netralisasi,* yaitu proses yang menyebabkan antibodi menutupi tempat-tempat yang toksik dari agen yang bersifat antigenik.
4. *Lisis,* yaitu proses yang menyebabkan beberapa antibodi yang sangat kuat kadang-kadang mampu langsung menyerang membran sel agen penyebab penyakit sehingga menyebabkan agen tersebut pecah.

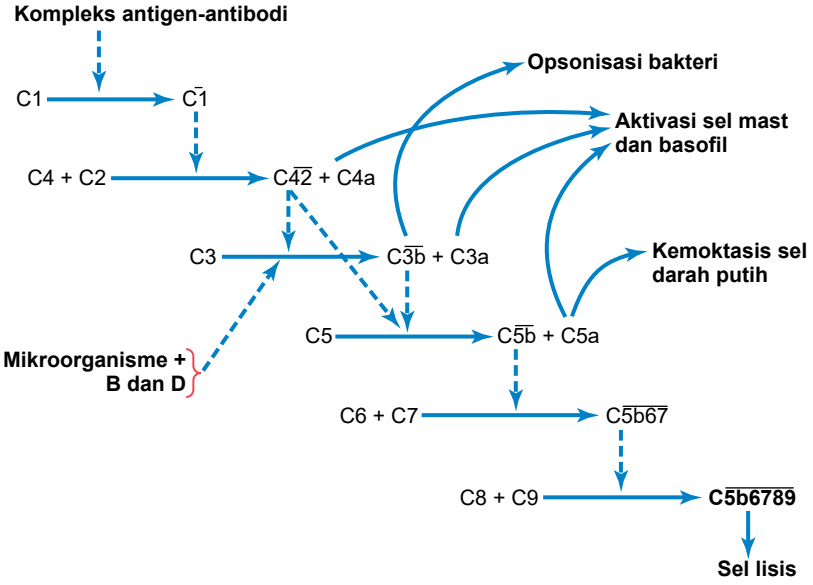
Kerja antibodi yang langsung menyerang agen penyebab penyakit yang bersifat antigenik sering kali tidak cukup kuat untuk melindungi tubuh terhadap penyebab penyakit tersebut. Kebanyakan sifat pertahanan didapat melalui efek penguatan oleh sistem komplemen yang akan dijelaskan di bawah ini.

## Sistem Komplemen pada Kerja Antibodi

"Komplemen" merupakan istilah gabungan untuk menggambarkan suatu sistem yang terdiri atas kira-kira 20 protein, yang kebanyakan merupakan prekursor enzim. Pemeran utama dalam sistem ini adalah 11 protein yang ditandai dengan Cl sampai C9, B, dan D, seperti yang tampak pada Gambar 34-6. Biasanya, semua protein ini ada di antara protein-protein plasma dalam darah dan juga ada di antara protein-protein yang bocor keluar




**Gambar 34-5** Pengikatan molekul antigen antara satu dengan lainnya oleh antibodi bivalen.




**Gambar 34-6** Kaskade reaksi selama aktivasi komplemen pada jalur klasik. (Dimodifikasi dari Alexander JW, Good RA: *Fundamentals of Clinical Immunology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1977.)

dari kapiler masuk ke dalam ruang jaringan. Biasanya prekursor enzim ini bersifat inaktif, namun dapat diaktifkan terutama oleh *jalur klasik*.

**Jalur Klasik.** Jalur ini diaktifkan oleh suatu reaksi antigen-antibodi. Yaitu, bila suatu antibodi berikatan dengan suatu antigen, maka tempat reaktif yang spesifik pada bagian antibodi "yang tetap" akan terbuka, atau "diaktifkan: dan bagian ini kemudian langsung berikatan dengan molekul Cl dari sistem komplemen, memulai pergerakan "kaskade" rangkaian reaksi, seperti yang tampak pada Gambar 34-6, yang diawali dengan pengaktifan proenzim Cl itu sendiri. Enzim Cl yang terbentuk kemudian mengaktifkan penambahan jumlah enzim secara berturut-turut pada tahap sistem berikutnya, sehingga dari awal yang kecil, terjadilah reaksi "penguatan" yang sangat besar. Di sebelah kanan gambar tersebut tampak terbentuk berbagai produk akhir, dan beberapa di antaranya menimbulkan efek penting yang membantu mencegah kerusakan jaringan tubuh akibat organisme yang menginvasi atau oleh toksin. Beberapa efek penting tersebut adalah sebagai berikut.

1. *Opsonisasi dan fagositosis.* Salah satu produk kaskade komplemen, yaitu C3b, dengan kuat mengaktifkan proses fagositosis oleh neutrofil dan makrofag, menyebabkan sel-sel ini menelan bakteri yang telah dilekati oleh kompleks antigen antibodi. Proses ini disebut *opsonisasi*. Proses ini sering kali mampu meningkatkan jumlah bakteri yang dapat dihancurkan, sampai ratusan kali lipat.
2. *Lisis.* Salah satu produk paling penting dari seluruh produk kaskade komplemen adalah kompleks litik, yang merupakan kombinasi dari banyak faktor komplemen dan ditandai dengan C5b6789. Produk ini mempunyai pengaruh langsung untuk merobek membran sel bakteri atau organisme penginvasi lainnya.
3. *Aglutinasi.* Produk komplemen juga mengubah permukaan organisme yang menginvasi tubuh, sehingga melekat satu sama lain, dan dengan demikian memicu proses aglutinasi.
4. *Netralisasi virus.* Enzim komplemen dan produk komplemen lain dapat menyerang struktur beberapa virus dan dengan demikian mengubahnya menjadi nonvirulen.
5. *Kemotaksis.* Fragmen C5a memicu kemotaksis neutrofil dan makrofag, sehingga menyebabkan sejumlah besar sel fagosit ini bermigrasi ke dalam jaringan yang berbatasan dengan agen antigenik.
6. *Aktivasi sel mast dan basofil.* Fragmen C3a, C4a, dan C5a mengaktifkan sel mast dan basofil, sehingga menyebabkan sel-sel tersebut melepaskan histamin, heparin, dan beberapa substansi lainnya ke dalam cairan setempat. Bahan-bahan ini kemudian menyebabkan peningkatan aliran darah setempat, meningkatkan kebocoran cairan dan protein plasma ke dalam jaringan, dan meningkatkan reaksi jaringan setempat lainnya yang membantu agar agen antigenik menjadi tidak aktif atau tidak mobil lagi. Faktor-faktor yang sama juga berperan penting dalam proses peradangan, (yang telah dibicarakan dalam Bab 33), dan alergi, seperti yang akan kita bicarakan kemudian.
7. *Efek peradangan.* Di samping efek peradangan yang disebabkan oleh aktivasi sel mast dan basofil, ada beberapa produk komplemen lain yang turut menimbulkan peradangan setempat. Produk-produk ini menyebabkan (1) aliran darah yang sebelumnya telah meningkat menjadi semakin meningkat, (2) peningkatan kebocoran protein dan kapiler, dan (3) protein cairan interstisial akan berkoagulasi dalam ruang jaringan, sehingga menghambat pergerakan organisme yang melewati jaringan.

## Sifat-Sifat Khusus Sistem Limfosit-T Sel T Teraktivasi dan Imunitas yang Diperantarai Sel

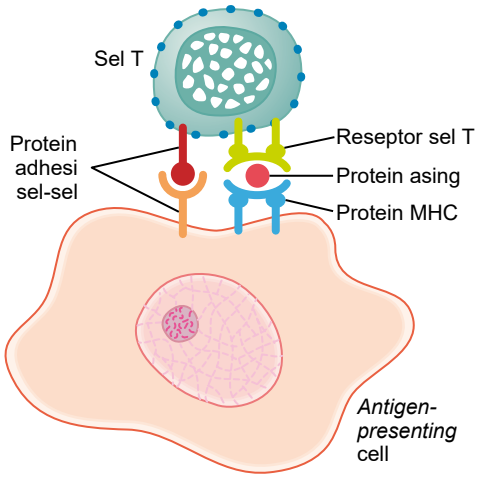
**Pelepasan Sel T yang Teraktivasi dari Jaringan Limfoid dan Pembentukan Sel Memori.** Pada waktu terpapar dengan antigen yang sesuai, seperti yang ditampilkan oleh makrofag di dekatnya, limfosit T dari klon limfosit yang spesifik akan berproliferasi dan melepaskan banyak sel T yang teraktivasi dan bereaksi secara spesifik bersamaan dengan pelepasan antibodi oleh sel B yang teraktivasi.

Perbedaan utamanya adalah bukan antibodi yang dilepaskan, tetapi seluruh sel T teraktivasi yang terbentuk dan dilepaskan ke dalam cairan limfe. Selanjutnya, sel T ini akan masuk ke dalam sirkulasi dan disebarkan ke seluruh tubuh, melewati dinding kapiler masuk ke dalam ruang jaringan, sekali lagi kembali masuk ke dalam cairan limfe dan darah, dan bersirkulasi ke seluruh tubuh demikian seterusnya, kadang-kadang berlangsung sampai berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun.

S*el memori limfosit-T* juga dibentuk melalui cara yang sama seperti pembentukan sel memori B dalam sistem antibodi. Jadi, bila ada suatu klon limfosit T diaktifkan oleh suatu antigen, maka banyak limfosit yang baru terbentuk disimpan dalam jaringan limfoid untuk menjadi limfosit T tambahan pada klon yang spesifik itu; dan ternyata, sel-sel memori ini bahkan menyebar ke seluruh jaringan limfoid di seluruh tubuh. Oleh karena itu, pada paparan berikutnya terhadap antigen yang sama di bagian tubuh manapun, terjadi pelepasan sel-sel T teraktivasi yang jauh lebih cepat dan jauh lebih kuat dibandingkan dengan paparan pertama.

**Sel yang Menampilkan Antigen, Protein MHC, dan Reseptor Antigen pada Limfosit T.** Respons sel T terhadap antigen bersifat sangat spesifik, sama seperti respons antibodi sel B, dan paling tidak sama pentingnya dengan peran antibodi dalam melakukan pertahanan melawan infeksi. Pada kenyataannya, respons imun yang didapat biasanya membutuhkan bantuan sel T untuk memulainya, dan sel T sungguh berperan penting untuk membantu melenyapkan patogen yang masuk.

Meskipun limfosit B dapat mengenali antigen yang utuh, limfosit T akan berespons terhadap antigen hanya bila antigen berikatan dengan molekul spesifik yang dikenal sebagai *protein MHC* pada permukaan sel yang menampilkan antigen (*antigen-presenting cell*) di dalam jaringan limfoid (Gambar 34-7). Tiga tipe *antigen-presenting cell* yang utama adalah *makrofag limfosit B,* dan *sel dendritik*. Sel dendritik, *antigen-presenting cell* yang paling poten, ada di seluruh tubuh, dan fungsi sel ini yang diketahui hanyalah untuk memperkenalkan antigen kepada sel T. lnteraksi yang terjadi pada protein adhesi sel merupakan hal penting yang memungkinkan sel T berikatan cukup lama dengan *antigen-presenting cell* sehingga sel T menjadi sel T teraktivasi.




**Gambar 34-7** Aktivasi sel T memerlukan interaksi antara reseptor sel T dengan antigen (protein asing) yang diangkut ke permukaan *antigen-presenting cell* oleh protein kompleks histokompatibilitas mayor (MHC). Protein adhesi sel ke sel memungkinkan sel T berikatan cukup lama dengan *antigen-presenting cell* sehingga sel T menjadi teraktivasi.

Protein MHC disandikan oleh sekelompok besar gen yang disebut *kompleks histokompatibilitas mayor (major histo-compatibility complex, MHC).* Protein MHC berikatan dengan fragmen peptida dari protein antigen yang dipecah di dalam antigen-presenting cell dan kemudian mengangkutnya ke permukaan sel. Terdapat dua jenis protein MHC: (1) *Protein MHCI*, yang memperkenalkan antigen kepada *sel T sitotoksik*, dan (2) *Protein MHC II,* yang memperkenalkan antigen kepada *sel T pembantu.* Fungsi khusus sel T sitotoksik dan sel T pembantu akan dibicarakan kemudian.

Antigen pada permukaan *antigen-presenting cell* akan berikatan dengan molekul reseptor pada permukaan sel T melalui cara yang sama seperti ikatannya dengan antibodi protein plasma. Molekul reseptor ini dibentuk dari unit yang dapat berubah (unit variabel) yang serupa dengan bagian variabel pada antibodi humoral, tetapi bagian utamanya berikatan kuat dengan membran sel limfosit T. Sel T memiliki 100.000 tempat reseptor.

## Beberapa Tipe Sel T dan Berbagai Fungsinya

Kita telah mengetahui dengan jelas ada banyak tipe sel T. Sel ini digolongkan dalam tiga kelompok utama: (1) *sel T pembantu,* (2) *sel T sitotoksik,* dan (3) *sel T supresor.* Fungsi tiap-tiap sel ini benar-benar berbeda.

## Sel T Pembantu Perannya dalam Seluruh Pengaturan Imunitas

Sel T pembantu, sejauh ini merupakan sel T yang jumlahnya paling banyak, biasanya meliputi lebih dari tiga perempat jumlah sel T. Seperti yang ditunjukkan oleh namanya, sel-sel ini membantu untuk melakukan fungsi sistem imun dengan banyak cara. Pada kenyataannya, sel-sel ini bertindak sebagai pengatur utama bagi seluruh fungsi imun, seperti yang tampak pada Gambar 34-8. Sel-sel ini melakukan hal tersebut dengan membentuk serangkaian mediator protein, yang disebut *limfokin*, yang bekerja pada sel-sel lain dari sistem imun dan sel-sel dalam sumsum tulang. Limfokin yang penting yang disekresikan oleh sel T pembantu adalah sebagai berikut.

Interleukin-2

Interleukin-3

Interleukin-4

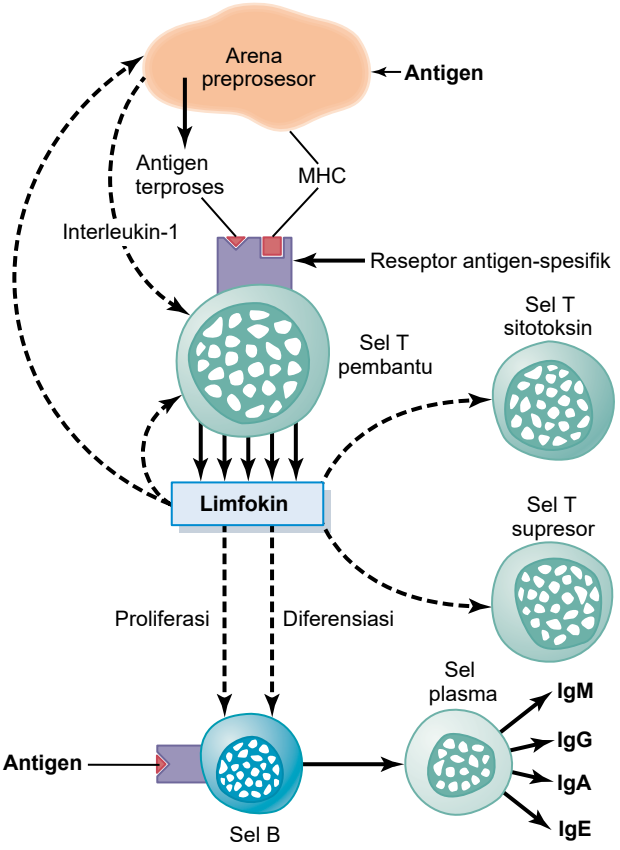
Interleukin-5

Interleukin-6

Faktor perangsang-koloni granulosit-monosit

Interferon-γ

**Fungsi Pengaturan Spesifik oleh Limfokin.** Bila tidak terdapat limfokin yang berasal dari sel T pembantu, maka sistem imun yang tersisa hampir menjadi lumpuh. Pada kenyataannya, sel T pembantulah yang diinaktivasi atau dihancurkan oleh *virus acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*, yang membuat tub-




**Gambar 34-8** Regulasi sistem imun, menekankan pentingnya peran sel T pembantu. MHC, kompleks histokompatibilitas mayor.

buh hampir secara total tidak terlindungi terhadap penyakit infeksi sehingga menimbulkan efek, yang sekarang dikenal sebagai efek melemahkan dan mematikan akibat AIDS. Beberapa fungsi pengaturan spesifik adalah sebagai berikut.

**Perangsangan Pertumbuhan dan Proliferasi Sel T Sitotoksik dan Sel T Supresor.** Bila tidak ada sel T pembantu, klon untuk memproduksi sel T sitotoksik dan sel T supresor diaktifkan sedikit sekali oleh sebagian besar antigen. Limfokin interleukin-2 khususnya memiliki efek perangsangan yang sangat kuat dalam menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi sel T sitotoksik dan sel T supresor. Selain itu, beberapa limfokin lain memiliki efek potensial yang lebih sedikit.

**Perangsangan Pertumbuhan dan Diferensiasi Sel-B untuk Membentuk Sel Plasma dan Antibodi.** Kerja langsung antigen untuk menghasilkan pertumbuhan sel-B, proliferasi, pembentukan sel plasma, dan sekresi antibodi juga lemah tanpa "bantuan" sel T pembantu. Hampir semua interleukin berperan serta dalam respons sel B, tetapi khususnya interleukin 4, 5, dan 6. Pada kenyataannya, ketiga interleukin ini memiliki efek yang kuat pada sel B, sehingga interleukin tersebut disebut sebagai faktor perangsang sel-B atau faktor pertumbuhan sel-B.

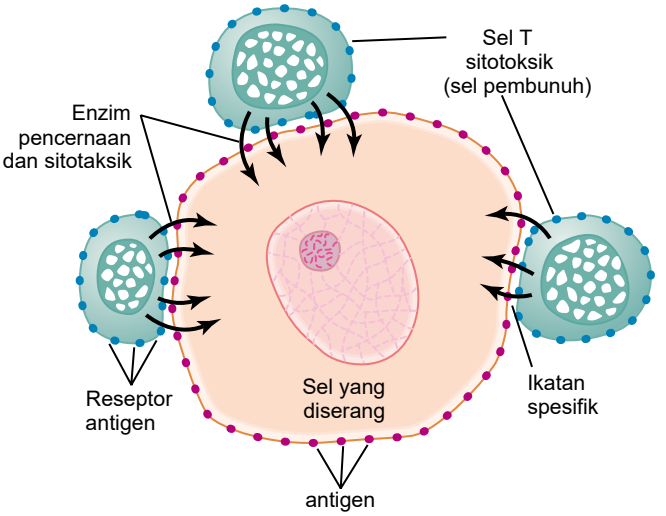
**Aktivasi Sistem Makrofag.** Limfokin juga memengaruhi makrofag. Pertama, limfokin memperlambat atau menghentikan migrasi makrofag setelah makrofag secara kemotaktik tertarik ke dalam daerah jaringan yang meradang, dengan demikian menyebabkan pengumpulan makrofag dalam jumlah yang banyak. Kedua, limfokin tersebut mengaktifkan makrofag untuk melakukan fagositosis yang jauh lebih efisien, sehingga memungkinkan makrofag untuk menyerang dan menghancurkan organisme atau agen perusak jaringan lainnya dalam jumlah yang lebih banyak.

**Efek Perangsangan Umpan Balik terhadap Sel, Pembantu.** Beberapa limfokin, khususnya interleukin-2, memiliki efek umpan balik positif yang langsung merangsang aktivasi sel T pembantu itu sendiri. Kerja ini berlaku sebagai suatu penguat, dengan cara semakin memperkuat respons sel pembantu selanjutnya dan juga respons imun keseluruhan dalam melawan antigen yang masuk.

## Sel T Sitotoksik merupakan Sel "Pembunuh"

Sel T sitotoksik merupakan sel penyerang langsung yang mampu membunuh mikroorganisme dan, pada suatu saat, bahkan membunuh sel-sel tubuh sendiri. Dengan alasan tersebut, maka sel ini disebut *sel pembunuh*. Protein reseptor pada permukaan sel sitotoksik menyebabkan sel ini berikatan erat dengan organisme atau sel yang mengandung antigen spesifik. Selanjutnya, sel tersebut membunuh sel yang diserang tadi dengan cara seperti yang dilukiskan pada Gambar 34-9. Setelah berikatan, sel T sitotoksik menyekresikan protein pembentuk lubang, yang disebut *perforin*, yang membuat lubang berbentuk bulat pada membran sel yang diserang. Kemudian cairan dari ruang interstisial akan mengalir secara cepat ke dalam sel. Selain itu, sel sitotoksik juga melepaskan substansi sitotoksik secara langsung ke dalam sel yang diserang. Hampir dengan segera, sel yang diserang menjadi sangat membengkak dan biasanya tidak lama kemudian akan terlarut.

Hal yang paling penting adalah sel pembunuh sitotoksik ini dapat terdorong keluar dari sel korban setelah sel pembunuh membuat lubang dan mengirimkan substansi sitotoksik, dan kemudian pindah untuk membunuh lebih banyak sel lagi. Sesungguhnya, beberapa sel-sel pembunuh ini dapat menetap selama berbulan-bulan dalam jaringan.




**Gambar 34-9** Destruksi langsung sel yang menginvasi tubuh oleh limfosit yang tersensitisasi (set T sitotoksik).

Beberapa sel T sitotoksik bersifat mematikan terhadap sel-sel jaringan yang telah diinvasi oleh virus, karena banyak partikel virus yang terperangkap dalam membran sel jaringan dan menarik sel T sebagai respons terhadap antigenisitas virus. Sel sitotoksik juga berperan penting dalam penghancuran sel kanker, sel cangkok jantung, atau jenis-jenis sel lain yang dianggap asing oleh tubuh orang itu sendiri.

### Sel T Supresor

Dibandingkan dengan sel-sel yang lain, perihal sel T supresor masih sedikit yang diketahui, namun sel ini mempunyai kemampuan untuk menekan fungsi sel T sitotoksik dan sel T pembantu. Fungsi supresor ini diduga bertujuan untuk mencegah sel sitotoksik agar tidak menyebabkan reaksi imun yang berlebihan yang dapat merusak jaringan tubuh sendiri. Dengan alasan inilah, maka sel-sel supresor, bersama dengan sel T pembantu, digolongkan sebagai *sel T regulator*. Sel T supresor mungkin berperan penting dalam membatasi kemampuan sistem imun untuk menyerang jaringan tubuh sendiri, yang disebut sebagai *toleransi imun*, seperti yang kita bicarakan di bagian berikut.

### Toleransi Sistem Imunitas Didapat terhadap Jaringan Tubuh Sendiri Peranan Pengolahan Sel di Timus dan Sumsum Tulang

Bila seseorang menjadi imun terhadap jaringannya sendiri, maka proses imunitas didapat akan menghancurkan tubuhnya sendiri. Biasanya, mekanisme imun dapat "mengenali" jaringannya sendiri yang jelas berbeda dengan bakteri atau virus, dan sistem imunitas membentuk sedikit antibodi atau sel T teraktivasi terhadap antigennya sendiri.

**Sebagian Besar Toleransi Disebabkan oleh Seleksi Klon selama Proses Pengolahan.** Sebagian besar fenomena toleransi diduga timbul sewaktu terjadi pengolahan pendahuluan limfosit T di timus dan limfosit B di sumsum tulang. Alasan untuk anggapan ini karena bila dilakukan penyuntikan suatu antigen yang kuat ke dalam janin sewaktu limfosit diolah lebih dulu di kedua tempat tadi, akan mencegah pembentukan klon limfosit di dalam jaringan limfoid yang bersifat spesifik terhadap antigen yang disuntikkan. Beberapa percobaan juga telah membuktikan bahwa limfosit imatur spesifik yang berada dalam timus, bila terpajan dengan antigen yang kuat, maka sel ini akan menjadi limfoblastik, sangat berproliferasi, dan kemudian bergabung dengan antigen yang merangsang tadi suatu efek yang diduga dapat menyebabkan sel itu sendiri dihancurkan oleh sel epitel timus sebelum sel limfosit tersebut dapat bermigrasi ke jaringan limfoid dan berkoloni di dalamnya.

Oleh karena itu, diduga bahwa selama limfosit diolah lebih dulu di timus dan sumsum tulang, semua atau sebagian besar klon limfosit tersebut yang bersifat spesifik untuk merusak jaringan tubuh sendiri akan dihancurkan sendiri, karena adanya kontak yang terus-menerus dengan antigen tubuh.

**Kegagalan Mekanisme Toleransi Menyebabkan Penyakit Autoimun.** Kadang-kadang orang kehilangan sebagian toleransi imun terhadap jaringannya sendiri. Semakin tua seseorang, hal ini akan menjadi semakin berat. Biasanya hal ini terjadi setelah timbul kerusakan beberapa jaringan tubuh, yang banyak melepaskan "antigen-sendiri" yang bersirkulasi di dalam tubuh dan diduga menimbulkan imunitas didapat dalam bentuk sel T yang teraktivasi atau antibodi.

Ada beberapa penyakit spesifik yang disebabkan oleh autoimunitas, antara lain (1) *demam reumatik,* yang menyebabkan tubuh menjadi terimunisasi terhadap jaringan dalam sendi dan jantung, khususnya katup jantung, setelah terpajan dengan toksin streptokokus jenis tertentu yang memiliki epitop pada struktur molekularnya yang mirip dengan struktur pada beberapa antigen-sendiri dari tubuh; (2) satu tipe *glomerulonefritis,* karena orang tersebut menjadi terimunisasi terhadap membran basal glomeruli; (3) *miastenia gravis,* yang membentuk imunitas terhadap protein reseptor asetilkolin pada sambungan neuromuskular, sehingga terjadi kelumpuhan; dan (4) *lupus eritematosus,* yang disebabkan karena pasien pada saat yang sama terimunisasi terhadap berbagai jaringan tubuh, penyakit ini menyebabkan kerusakan yang sangat luas dan sering kali cepat menimbulkan kematian.

### Imunisasi dengan Injeksi Antigen

Imunisasi telah dipakai selama bertahun-tahun untuk menimbulkan imunitas didapat terhadap penyakit-penyakit tertentu. Seseorang dapat diimunisasi dengan cara menyuntikkan organisme yang telah mati, yang tidak mampu menimbulkan penyakit lagi, tetapi masih mempunyai beberapa antigen kimiawi. Tipe imunisasi ini dipakai untuk melindungi tubuh terhadap demam tifoid, batuk rejan, difteri, dan banyak macam penyakit bakterial lainnya.

Dapat juga diperoleh imunitas terhadap toksin yang telah diolah dengan bahan kimia, sehingga sifat toksiknya sudah rusak walaupun antigen yang menimbulkan imunitas tetap utuh. Cara ini dipakai pada imunisasi terhadap tetanus, botulisme, dan penyakit toksik lain yang serupa.

Akhirnya, seseorang dapat diimunisasi dengan jalan menginfeksinya dengan organisme hidup yang sudah "dilemahkan". Artinya, organisme ini telah ditanam dalam media biakan khusus atau ditransfer pada serangkaian binatang sampai organisme ini cukup bermutasi, sehingga organisme ini tidak akan menimbulkan penyakit tapi masih membawa antigen spesifik yang dibutuhkan untuk imunisasi. Cara ini dipakai untuk melindungi tubuh terhadap cacar air, demam kuning, poliomielitis, campak, dan banyak penyakit virus lainnya.

### Imunitas Pasif

Sampai sejauh ini, semua imunitas didapat yang telah kita bicarakan adalah *imunitas aktif.* Yaitu, tubuh seseorang membentuk antibodi atau sel T teraktivasi sebagai respons terhadap antigen asing yang masuk ke dalam tubuh. Tapi, imunitas sementara pada seseorang dapat dicapai tanpa menyunyuntikkan

antigen apa pun. Hal ini didapat dengan cara pemberian infus antibodi, sel T teraktivasi, atau keduanya dari darah orang lain atau dari beberapa binatang lain yang telah mempunyai imunitas aktif terhadap antigen tersebut.

Antibodi ini akan habis dalam waktu 2 sampai 3 minggu dalam tubuh resipien, dan selama waktu ini, orang tersebut terlindung dari penyakit yang menginvasi. Sel T teraktivasi bila ditransfusikan dari orang lain maka akan habis dalam waktu beberapa minggu, tetapi bila ditransfusikan dari seekor binatang maka akan habis dalam waktu beberapa jam sampai beberapa hari saja. Transfusi antibodi atau limfosit T semacam ini menimbulkan imunitas yang disebut *imunitas pasif.*

## Alergi dan Hipersensitivitas

Pada beberapa kondisi, salah satu efek samping imunitas penting yang tidak diinginkan adalah timbulnya alergi atau jenis hipersensitivitas imun lainnya. Ada beberapa tipe alergi dan hipersensitivitas lainnya, beberapa di antaranya hanya terjadi pada orang-orang yang mempunyai kecenderungan alergi yang spesifik.

### Alergi yang Disebabkan oleh Sel T Teraktivasi: Alergi Reaksi-Lambat

Alergi reaksi lambat disebabkan oleh sel T teraktivasi dan bukan oleh antibodi. Pada kasus terkena racun dari tumbuhan yang menjalar, toksin dari racun itu sendiri tidak menyebabkan banyak kerusakan jaringan. Namun, pada kontak yang berulang, toksin menyebabkan pembentukan sel T pembantu dan sel T sitotoksik yang teraktivasi. Kemudian, pada kontak berikutnya, dalam waktu satu hari atau lebih, sel T teraktivasi dalam jumlah besar akan berdifusi dari sirkulasi darah ke dalam kulit sebagai respons terhadap toksin dari tumbuhan beracun tadi. Pada saat yang sama, sel T ini menimbulkan reaksi imun yang diperantarai sel. Mengingat bahwa tipe imunitas ini dapat menyebabkan pelepasan banyak bahan toksik dari sel T yang teraktivasi, dan juga menyebabkan invasi makrofag yang luas ke jaringan beserta efek-efek makrofag selanjutnya, maka kita dapat mengerti bahwa hasil akhir dari beberapa alergi reaksi lambat dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang serius. Biasanya, kerusakan terjadi pada daerah jaringan yang ditempati oleh antigen pemicu, seperti di kulit pada kasus terkena racun tumbuhan, atau di paru yang menyebabkan edema paru dan serangan asma pada kasus yang disebabkan oleh beberapa antigen yang ditularkan lewat udara.

### Alergi pada Orang "Alergik" dengan Antibodi IgE yang Berlebihan

Beberapa orang mempunyai kecenderungan "alergik Alergi semacam ini disebut *alergi atopik* karena disebabkan oleh respons sistem imun yang tidak lazim. Kecenderungan alergi ini diturunkan secara genetis dari orang tua ke anak, dan ditandai dengan adanya sejumlah besar antibodi IgE dalam darah. Antibodi ini disebut *reagin* atau *antibodi tersensitisasi* untuk membedakannya dengan antibodi IgG yang lebih umum. Bila suatu alergen (yang didefinisikan sebagai suatu antigen yang bereaksi secara spesifik dengan antibodi reagin IgE tipe spesifik) memasuki tubuh, maka terjadi reaksi alergen-reagin, dan kemudian terjadi reaksi alergi.

Sifat khusus antibodi IgE (reagin) adalah adanya kecenderungan yang kuat untuk melekat pada sel mast dan basofil. Sesungguhnya, satu sel mast atau basofil dapat mengikat sampai setengah juta molekul antibodi IgE. Bila suatu antigen (alergen) yang mempunyai banyak tempat ikatan kemudian berikatan dengan beberapa antibodi IgE yang melekat pada sel mast atau basofil, maka ini menyebabkan perubahan segera pada membran sel mast atau basofil, mungkin disebabkan oleh efek fisik molekul antibodi yang dapat mengubah membran sel. Pada setiap saat, banyak sel mast dan basofil yang pecah; ada juga yang segera melepaskan substansi khusus seperti *histamin, protease, substansi anafilaksis yang bereaksi lambat* (yang merupakan campuran leukotrien-leukotrien toksik), *substansi kemotaktik eosinofil, substansi kemotaktik neutrofil, heparin,* dan *faktor pengaktif trombosit.* Substansi-substansi ini menyebabkan beberapa efek seperti dilatasi pembuluh darah setempat; penarikan eosinofil dan neutrofil menuju tempat yang reaktif; peningkatan permeabilitas kapiler dan hilangnya cairan ke dalam jaringan; dan kontraksi sel otot polos lokal. Oleh karena itu, dapat terjadi berbagai respons jaringan, bergantung pada macam jaringan tempat reaksi alergen-reagin terjadi. Bermacam-macam reaksi alergi yang disebabkan oleh pola ini adalah sebagai berikut.

**Anafilaksis.** Bila suatu alergen spesifik disuntikkan secara langsung ke dalam sirkulasi, maka alergen tersebut dapat bereaksi dengan basofil dalam darah dan sel mast pada jaringan yang terletak tepat di luar pembuluh darah kecil jika basofil dan sel mast tersebut telah disensitisasi oleh pelekatan reagin IgE. Oleh karena itu, terjadilah reaksi alergi yang luas di seluruh sistem pembuluh darah dan jaringan yang berkaitan erat. Hal ini disebut *anafilaksis.* Histamin yang dilepaskan ke dalam sirkulasi akan menimbulkan vasodilatasi di seluruh tubuh dan peningkatan permeabilitas kapiler, sehingga menyebabkan kehilangan banyak sekali plasma dari sirkulasi. Kadang-kadang, seseorang yang mengalami reaksi ini, dalam waktu beberapa menit meninggal akibat syok sirkulasi, kecuali kalau diobati dengan pemberian epinefrin untuk melawan pengaruh histamin.

Basofil dan sel mast yang teraktivasi juga melepaskan suatu campunan leukotrien yang disebut *substansi anafilaksis bereaksi-lambat.* Leukotrien-leukotrien ini dapat menyebabkan spasme otot polos bronkiolus, sehingga menimbulkan serangan seperti asma dan kadang-kadang menimbulkan kematian akibat mati lemas.

**Urtikaria**. Urtikaria timbul akibat masuknya antigen ke daerah kulit yang spesifik dan menimbulkan reaksi setempat yang mirip reaksi anafilaksis. Histamin yang dilepaskan setempat akan menimbulkan: (1) vasodilatasi yang menyebabkan timbulnya red flare (kemerahan) dan (2) peningkatan permeabilitas kapiler setempat sehingga dalam beberapa menit kemudian akan terjadi pembengkakan setempat yang berbatas jelas. Pembengkakan ini umumnya disebut "urtikaria': Pemberian obat antihistamin sebelum seseorang terpajan akan mencegah timbulnya urtikaria.

***Hay Fever.*** Pada *hay fever*, reaksi alergen-reagin terjadi dalam hidung. Histamin yang dilepaskan sebagai respons terhadap reaksi, menimbulkan dilatasi pembuluh darah intran-

asal setempat, sehingga menyebabkan peningkatan tekanan kapiler dan peningkatan permeabilitas kapiler. Kedua efek ini menimbulkan kebocoran cairan yang cepat ke dalam rongga hidung dan ke dalam jaringan hidung yang lebih dalam; dan saluran hidung menjadi bengkak dan penuh dengan sekret. Sekali lagi, penggunaan obat antihistamin dapat menghindari reaksi pembengkakan. Tetapi produk reaksi alergen-reagin yang lain tetap dapat menyebabkan iritasi pada hidung, sehingga menimbulkan sindrom bersin yang khas.

**Asma**. Asma sering terjadi pada seseorang yang "alergik": Pada orang seperti ini, reaksi alergen-reagin terjadi di dalam bronkiolus paru. Di tempat ini, produk paling penting yang dilepaskan dari sel mast tampaknya adalah *substansi anafilaksis bereaksi-lambat*, yang menimbulkan spasme otot polos bronkiolus. Akibatnya, orang tersebut mengalami kesukaran bernapas sampai produk reaktif dari reaksi alergik dihilangkan. Pemberian obat antihistamin memberi efek yang sedikit saja terhadap perjalanan penyakit asma, karena histamin bukanlah faktor utama yang menimbulkan reaksi asma.

## Daftar Pustaka


Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 5, New York, 2008, Garland Science.

Anderson GP: Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease, *Lancet* 372:1107, 2008.

Barton GM: A calculated response: control of inflammation by the innate immune system, *J Clin Invest* 118:413, 2008.

Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens, *Science* 304:242, 2004.

Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA: The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol* 9:57, 2009.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes, *N Engl J Med* 350:2068, 2004.

Fanta CH: Asthma, *N Engl J Med* 360:1002, 2009.

Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, et al: Dendritic cell immunotherapy: mapping the way, *Nat Med* 10:475, 2004.

Grossman Z, Min B, Meier-Schellersheim M, et al: Concomitant regulation of T-cell activation and homeostasis, *Nat Rev Immunol* 4:387, 2004. Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences, *Nat Rev Immunol* 4:211, 2004.

Linton PJ, Dorshkind K: Age-related changes in lymphocyte development and function, *Nat Immunol* 5:133, 2004.

Mackay IR: Autoimmunity since the 1957 clonal selection theory: a little acorn to a large oak, *Immunol Cell Biol* 86:67, 2008.

Medzhitov R: Recognition of microorganisms and activation of the immune response, *Nature* 449:819, 2007.

Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al: Autophagy fights disease through cellular self-digestion, *Nature* 45:1069, 2008.

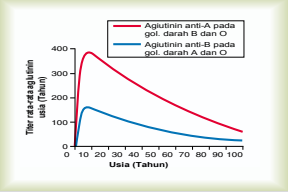
Petrie HT: Cell migration and the control of post-natal T-cell lymphopoiesis in the thymus, *Nat Rev Immunol* 3:859, 2003.

Rahman A, Isenberg DA: Systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 358:929, 2008.

Vivier E, Anfossi N: Inhibitory NK-cell receptors on T cells: witness of the past, actors of the future, *Nat Rev Immunol* 4:190, 2004.

Welner RS, Pelayo R, Kincade PW: Evolving views on the genealogy of B cells, *Nat Rev Immunol* 8:95, 2008.

# Golongan Darah; Transfusi; Transplantasi Jaringan dan Organ




## Antigenisitas yang Menyebabkan Reaksi Imun pada Darah

Ketika transfusi darah dari pertama orang ke orang dicoba untuk kali, timbul aglutinasi dan hemolisis sel darah merah secara cepat atau lambat, yang menimbulkan reaksi transfusi yang khas dan kadang-kadang menyebabkan kematian. Segera setelah itu, ditemukan bahwa darah dari orang yang berbeda mempunyai sifat antigen dan imunitas yang berbeda pula, sehingga antibodi dalam plasma darah seseorang akan bereaksi dengan antigen pada permukaan sel darah merah orang lain yang golongan darahnya berbeda. Bila dilakukan tindakan pencegahan yang tepat, kita dapat menentukan sebelumnya apakah antibodi dan antigen yang terdapat pada darah donor dan darah resipien akan menimbulkan reaksi transfusi atau tidak.

**Keragaman Antigen dalam Sel Darah.** Setidaknya dijumpai 30 jenis antigen yang banyak terdapat dan ratusan antigen lainnya yang langka, yang masing-masing pada suatu saat dapat menimbulkan reaksi antigen-antibodi, telah ditemukan pada permukaan membran sel dari sel darah manusia. Sebagian besar merupakan antigen lemah dan karena itu terutama penting untuk mempelajari gen keturunan untuk menetapkan asal-usul orang tuanya.

Terdapat dua golongan antigen yang jauh lebih sering menimbulkan reaksi transfusi darah daripada golongan lainnya. Golongan ini dinamakan sistem antigen *O-A-B* dan sistem *Rh.*

## Golongan Darah O-A-B

### Antigen A dan B—Aglutinogen

Dua antigen tipe A dan tipe B terdapat pada permukaan sel darah merah pada sejumlah besar manusia. Antigen-antigen inilah (yang disebut juga *aglutinogen* karena sering kali menyebabkan aglutinasi sel darah) yang menyebabkan reaksi transfusi. Oleh karena aglutinogen tersebut diturunkan, orang dapat tidak mempunyai antigen tersebut di dalam selnya, atau hanya mempunyai satu, atau keduanya.

Golongan Darah O-A-B yang Utama. Dalam mentransfusi darah dari orang ke orang, darah donor dan darah resipien normalnya diklasifikasikan ke dalam empat tipe golongan darah O-A-B yang utama, seperti yang tampak pada Tabel 35-1, bergantung pada ada atau tidaknya kedua aglutinogen, yaitu aglutinogen A dan B. Bila tidak terdapat aglutinogen A ataupun B, darahnya adalah *golongan O.* Bila hanya terdapat aglutinogen tipe A, darahnya adalah *golongan A.* Bila hanya terdapat aglutinogen tipe B, darahnya adalah *golongan B.* Dan bila terdapat aglutinogen A dan B, darahnya adalah *golongan AB.*

**Penentuan Genetik terhadap Aglutinogen.** Dua gen, salah satunya terdapat di setiap kromosom dan dua kromosom yang berpasangan, menentukan golongan darah O-A-B. Gen-gen tersebut dapat mengandung salah satu dari ketiga antigen, namun hanya satu tipe saja yang terdapat di setiap kromosom dari dua kromosom: tipe O, tipe A, atau tipe B. Gen tipe O tidak berfungsi atau hampir tidak berfungsi, sehingga gen tipe ini menghasilkan aglutinogen tipe O yang tidak bermakna pada sel. Sebaliknya, gen tipe A dan B menghasilkan aglutinogen yang kuat pada sel.

Enam kemungkinan kombinasi dari gen-gen ini, dapat dilihat pada Tabel 35-1, yaitu 00, OA, OB, AA, BB, dan AB. Kombinasi gen-gen ini dikenal sebagai *genotip,* dan setiap orang memiliki salah satu dari keenam genotip tersebut.

Dapat dilihat dari tabel bahwa orang dengan genotip 00 tidak menghasilkan aglutinogen, dan karena itu, golongan darahnya adalah O. Orang dengan genotip OA atau AA menghasilkan aglutinogen tipe A, dan karena itu, mempunyai golongan darah A. Genotip OB dan BB menghasilkan golongan darah B, dan genotip AB menghasilkan golongan darah AB.

**Frekuensi Retatif Berbagai Tipe Darah.** Prevalensi berbagai golongan darah pada sekelompok responsden kira-kira sebagai berikut.

| | |
|---|---|
| O | 47% |
| A | 41% |
| B | 9% |
| AB | 3% |

Jelas dari persentase ini bahwa gen 0 dan A sering dijumpai, sedangkan gen B jarang.

**Tabel 35-1** Golongan Darah dengan Genotip Serta Unsur Pokok Aglutinogen dan Aglutininnya

| Genotip | Gol.Darah | Aglutinogen | Aglutinin |
|---|---|---|---|
| OO | O | – | Anti-A dan Anti-B |
| OA atau AA | A | A | Anti-B |
| OB atau BB | B | B | Anti-A |
| AB | AB | A dan B | – |

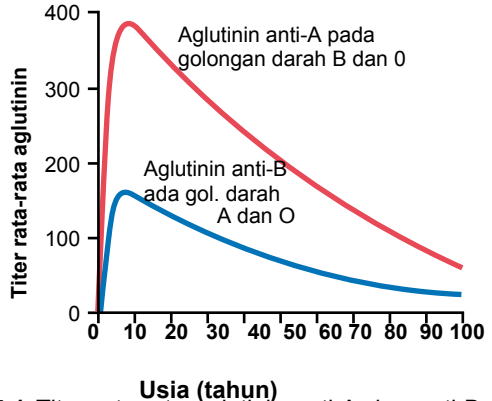
## Aglutinin

Bila *tidak terdapat* aglutinogen tipe A dalam sel darah merah seseorang, maka dalam plasmanya akan terbentuk antibodi yang dikenal sebagai *aglutinin anti-A*. Demikian pula, bila tidak terdapat aglutinogen tipe B di dalam sel darah merah, maka dalam plasmanya terbentuk antibodi yang dikenal sebagai *aglutinin anti-B*.

Jadi, dengan merujuk kembali pada Tabel 35-1, perhatikan bahwa golongan darah 0, meskipun tidak mengandung aglutinogen, mengandung *aglutinin anti-A* **dan** *anti-B;* golongan darah A mengandung aglutinogen tipe A dan *aglutinin anti-B;* dan golongan darah B mengandung aglutinogen tipe B dan aglutinin anti-A. Akhirnya, golongan darah AB mengandung kedua aglutinogen A dan B tetapi tidak mengandung aglutinin sama sekali.

**Titer Aglutinin pada Berbagai Usia.** Segera sesudah lahir, jumlah aglutinin di dalam plasma hampir nol. Dua sampai delapan bulan setelah lahir, bayi mulai menghasilkan aglutinin-aglutinin anti-A bila tidak terdapat aglutinogen tipe A dalam sel, dan aglutinin anti-B bila tidak terdapat aglutinogen tipe B dalam sel. Gambar 35-1 melukiskan perubahan titer aglutinin anti-A dan anti-B pada berbagai usia. Titer tertinggi biasanya dicapai pada umur 8 sampai 10 tahun, dan titer ini berangsur-angsur menurun pada usia kehidupan selanjutnya.

**Asal Mula Aglutinin dalam Plasma.** Seperti kebanyakan antibodi yang lain, aglutinin merupakan gamma globulin, dan dihasilkan oleh sel-sel yang sama di sumsum tulang dan kelenjar limfe yang menghasilkan antibodi terhadap antigen yang lain. Kebanyakan berupa molekul imunoglobulin IgM dan IgG.




**Gambar 35-1** Titer rata-rata aglutinin anti-A dan anti-B dalam plasma manusia dengan berbagai golongan darah.

Namun mengapa aglutinin ini dihasilkan oleh orang-orang yang tidak mempunyai aglutinogen yang bersangkutan dalam sel darah merahnya? Jawabannya adalah bahwa sejumlah kecil antigen golongan A dan B memasuki tubuh melalui makanan, bakteri, atau dengan cara lain, dan zat-zat ini memprakarsai timbulnya aglutinin anti-A atau anti-B.

Misalnya, infus antigen golongan A ke dalam resipien yang memiliki golongan darah non-A akan menyebabkan respons imun yang khas dengan pembentukan aglutinin dalam jumlah yang lebih besar daripada sebelumnya. Bayi yang baru lahir juga mempunyai aglutinin dalam jumlah sedikit, yang menunjukkan bahwa pembentukan aglutinin terjadi hampir seluruhnya setelah lahir.

## Proses Aglutinasi pada Reaksi Transfusi

Bila darah yang tidak cocok dicampur sehingga aglutinin plasma anti-A atau anti-B dicampur dengan sel darah merah yang mengandung aglutinogen A atau B, sel darah merah akan mengalami aglutinasi karena aglutinin melekatkan diri pada sel darah merah. Oleh karena aglutinin mempunyai dua tempat pengikatan (tipe IgG) atau 10 tempat pengikatan (tipe IgM), maka satu aglutinin dapat melekat pada dua atau lebih sel darah merah pada waktu yang sama, dengan demikian menyebabkan sel tersebut melekat bersamaan dengan aglutinin. Keadaan ini menyebabkan sel-sel menggumpal yang merupakan proses "aglutinasi:' Kemudian, gumpalan ini menyumbat pembuluh darah kecil di seluruh sistem sirkulasi. Selama beberapa jam sampai beberapa hari berikutnya, baik gangguan fisik sel maupun serangan oleh sel darah putih fagositik akan menghancurkan sel-sel yang teraglutinasi, yang akan melepaskan hemoglobin ke dalam plasma, yaitu suatu keadaan yang disebut *"hemolisis"* sel darah merah.

**Hemolisis Akut yang Terjadi pada Beberapa Reaksi Transfusi.** Kadang-kadang, jika darah resipien dan darah donor tidak cocok, segera terjadi hemolisis sel darah merah dalam darah sirkulasi. Dalam hal ini, antibodi menyebabkan lisis sel darah merah dengan mengaktifkan sistem komplemen, yang selanjutnya melepaskan enzim-enzim proteolitik *(kompleks litik)* yang akan merobek membran sel, seperti yang dijelaskan di Bab 34. Hemolisis intravaskular segera jauh lebih jarang terjadi daripada aglutinitasi yang diikuti oleh hemolisis lambat, karena untuk terjadinya proses lisis tersebut, tidak hanya diperlukan titer antibodi yang tinggi tetapi juga diperlukan tipe antibodi yang berbeda, terutama antibodi IgM; antibodi ini disebut *hemolisin.*

## Penggolongan Darah

Sebelum melakukan transfusi, perlu untuk menentukan golongan darah resipien dan golongan darah donor sehingga kedua darah tersebut dapat dicocokkan dengan benar. Ini disebut penggolongan darah dan pencocokan darah, dan dilakukan dengan cara berikut. Mula-mula sel darah merah dipisahkan dari plasma dan diencerkan dengan saline. Kemudian satu bagian dicampur dengan aglutinin anti-A sedangkan bagian yang lain dicampur dengan aglutinin anti-B. Setelah beberapa menit,

**Tabel 35-2** Penggolongan Darah, yang Memperlihatkan Aglutinasi Sel dari Berbagai Golongan Darah dengan Aglutinin Anti-A atau Anti-B dalam Serum

| | Serum | |
|---|---|---|
| **Gol. Sel Darah Meral** | ***Anti-A*** | ***Anti-A*** |
| O | – | – |
| A | + | – |
| B | – | + |
| AB | + | + |

campuran tadi diperiksa di bawah mikroskop. Bila sel darah merah menggumpal berarti, "teraglutinasi" kita tahu bahwa telah terjadi reaksi antibodi-antigen.

Tabel 35-2 mencantumkan adanya (+) atau tidak terjadinya (–) aglutinasi pada keempat golongan sel darah merah. Sel darah merah golongan O tidak mempunyai aglutinogen sehingga tidak bereaksi dengan aglutinin anti-A atau anti-B. Golongan darah A mempunyai aglutinogenA sehingga akan beraglutinasi dengan aglutinin anti-A. Golongan darah B mempunyai aglutinogen B dan beraglutinasi dengan aglutinin anti-B. Golongan darah AB mempunyai aglutinogen A dan B serta beraglutinasi dengan kedua jenis aglutinin.

## Golongan Darah Rh

Bersama dengan sistem golongan darah O-A-B, golongan darah sistem Rh juga penting dalam mentransfusi darah. Perbedaan utama antara sistem O-A-B dan sistem Rh adalah sebagai berikut: Pada sistem O-A-B, aglutinin plasma bertanggung jawab atas timbulnya reaksi transfusi yang terjadi secara spontan, sedangkan pada sistem Rh, reaksi aglutinin spontan hampir tidak pernah terjadi. Sebagai gantinya, orang mula-mula harus terpajan secara masif dengan antigen Rh, misalnya melalui transfusi darah yang mengandung antigen Rh, sebelum terdapat cukup aglutinin untuk menyebabkan reaksi transfusi yang bermakna.

**Antigen Rh—Orang dengan "Rh Positif" dan "Rh Negatif".** Terdapat enam tipe antigen Rh yang umum, setiap tipe disebut *faktor Rh.* Tipe-tipe ini ditandai dengan C, D, E, c, d, dan e. Orang yang memiliki antigen C tidak mempunyai antigen c, tetapi orang yang tidak memiliki antigen C selalu mempunyai antigen c. Keadaan ini sama halnya untuk antigen D-d dan E-e. Oleh karena faktor-faktor ini diturunkan dengan cara tersebut, setiap orang hanya mempunyai satu dari ketiga pasang antigen tersebut.

Tipe antigen D dijumpai secara luas dalam populasi dan bersifat lebih antigenik daripada antigen Rh lain. Seseorang yang mempunyai tipe antigen ini dikatakan *Rh positif,* sedangkan orang yang tidak mempunyai tipe antigen D dikatakan *Rh negatif.* Meskipun demikian, perlu diperhatikan bahwa pada orang-orang dengan Rh-negatif, beberapa antigen Rh lainnya bahkan masih dapat menimbulkan reaksi transfusi, walaupun reaksi tersebut biasanya jauh lebih ringan.

Kira-kira 85 persen dari seluruh orang kulit putih adalah Rh positif dan 15 persennya Rh negatif. Pada orang kulit hitam Amerika, persentase Rh-positifnya kira-kira 95 persen, sedangkan pada orang kulit hitam Afrika, hampir 100 persen.

### Respons Imun Rh

**Pembentukan Aglutinin Anti-Rh.** Bila sel darah merah yang mengandung faktor Rh disuntikkan ke tubuh orang yang darahnya tidak memiliki faktor Rh yaitu ke orang dengan Rh-negatif perlahan-lahan akan terbentuk aglutinin anti-Rh, yang akan mencapai konsentrasi maksimum aglutinin kira-kira 2 sampai 4 bulan kemudian. Respons imun ini terjadi lebih hebat pada beberapa orang tertentu dibandingkan orang lain. Dengan pajanan faktor Rh berulang kali, orang dengan Rh-negatif akhirnya menjadi sangat "tersensitisasi" terhadap faktor Rh.

**Karakteristik Reaksi Transfusi Rh.** Bila seseorang dengan Rh-negatif sebelumnya tidak pernah terpajan dengan darah Rh-positif, transfusi darah Rh-positif ke tubuh orang tersebut agaknya tidak segera menyebabkan reaksi. Meskipun demikian, antibodi anti-Rh dalam jumlah yang cukup dapat terbentuk selama 2 sampai 4 minggu berikutnya, yang akan menimbulkan aglutinasi jika sel-sel darah transfusi masih terdapat di dalam sirkulasi. Sel darah transfusi ini kemudian akan dihemolisis oleh sistem makrofag jaringan. Jadi, timbul reaksi transfusi *lambat,* walaupun biasanya ringan. Pada transfusi darah Rh-positif selanjutnya ke orang yang sama yang sudah terimunisasi terhadap faktor Rh, maka reaksi transfusi menjadi sangat kuat dan dapat segera timbul serta sehebat reaksi transfusi akibat ketidakcocokan golongan darah A atau B.

### Eritroblastosis Fetalis ("Penyakit Hemolitik pada Bayi Baru Lahir")

Eritroblastosis fetalis adalah penyakit pada janin dan pada bayi baru lahir yang ditandai oleh aglutinasi dan fagositosis sel darah merah janin. Pada sebagian besar eritroblastosis fetalis, ibunya adalah Rh-negatif dan ayahnya Rh-positif. Bayi mempunyai antigen Rh-positif yang diturunkan dari ayahnya, dan ibu membentuk aglutinin anti-Rh akibat terpajan dengan antigen Rh janin. Kemudian aglutinin ibu berdifusi ke dalam tubuh janin melalui plasenta dan menimbulkan aglutinasi sel darah merah.

**Insidens Penyakit.** Seorang ibu Rh-negatif yang anak pertamanya Rh-positif biasanya belum membentuk aglutinin anti-Rh dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan suatu malapetaka. Akan tetapi, kira-kira 3 persen dari bayi Rh-positif yang kedua menunjukkan beberapa tanda eritroblastosis fetalis; kira-kira 10 persen dari bayi ketiga memperlihatkan penyakit ini; dan insidensnya terus meningkat secara progresif pada kehamilan berikutnya.

**Efek Antibodi Ibu terhadap Janin.** Sesudah antibodi anti-Rh terbentuk pada ibu, antibodi ini berdifusi dengan lambat melalui membran plasenta ke dalam darah janin. Di sini antibodi tersebut menyebabkan aglutinasi darah janin. Sel darah merah yang teraglutinasi akan mengalami hemolisis sesudahnya, dan melepaskan hemoglobin ke dalam darah.

Makrofag janin kemudian mengubah hemoglobin menjadi bilirubin, yang menyebabkan kulit bayi menjadi kekuningan (ikterik). Antibodi tadi dapat juga menyerang dan merusak sel-sel tubuh lainnya.

**Gambaran Klinis Eritroblastosis.** Bayi baru lahir yang ikterik akibat eritroblastosis biasanya menderita anemia pada waktu lahir, dan aglutinin anti-Rh dari ibu biasanya bersirkulasi dalam darah bayi selama 1 sampai 2 bulan setelah lahir, dan merusak lebih banyak lagi sel darah merah.

Jaringan hematopoietik bayi mencoba untuk mengganti sel-sel darah merah yang mengalami hemolisis. Hati dan limpa menjadi sangat membesar dan memproduksi sel darah merah dengan cara yang sama seperti normal yang terjadi selama pertengahan masa kehamilan. Oleh karena cepatnya produksi sel darah merah, banyak bentuk sel darah merah yang muda, meliputi *bentuk blastik yang berinti* banyak, dilepaskan dari sumsum tulang bayi ke dalam sistem sirkulasi, dan karena adanya sel darah merah dalam bentuk blastik berinti ini, penyakit tersebut dinamakan *eritroblastosis fetalis.*

Meskipun anemia berat akibat eritroblastosis fetalis adalah penyebab kematian yang umum, beberapa anak yang mampu bertahan hidup dari anemia ini akan memperlihatkan gangguan mental yang menatap atau kerusakan area mototik otak akibat pengendapan bilirubin di dalam sel-sel neuron, sehingga menyebabkan kehancuran sejumlah besar sel tersebut. Keadaan ini dinamakan kernikterus.

**Pengobatan Eritroblastosis pada Bayi Baru Lahir.** Pengobatan yang dilakukan untuk eritroblastosis fetalis adalah mengganti darah bayi yang baru lahir dengan darah Rh-negatif. Sekitar 400 ml darah Rh-negatif dimasukkan dalam waktu 1,5 jam atau lebih, sementara darah Rh-positif bayi dikeluarkan. Cara ini dapat diulangi beberapa kali selama minggu-minggu pertama kehidupan, terutama untuk menjaga kadar bilirubin agar tetap rendah dan dengan demikian mencegah terjadinya kernikterus. Pada waktu sel darah Rh-negatif dari transfusi ini diganti dengan sel Rh-positif milik bayi, yaitu suatu proses yang memerlukan waktu 6 minggu atau lebih, maka aglutinin anti-Rh yang berasal dari ibu telah dihancurkan.

**Pencegahan Eritroblastosis Fetalis.** Antigen D pada sistem golongan darah Rh merupakan sumber masalah utama yang menyebabkan timbulnya reaksi imun darah ibu dengan Rh negatif terhadap darah janin dengan Rh positif. Pada tahun 1970-an penurunan insidens eritroblastosis yang dramatis dicapai dengan pengembangan *globin imunoglobulin Rh, suatu antibodi anti-D* yang dimasukkan ke dalam darah ibu yang hamil, dan dimulai dari usia kehamilan 28 sampai 30 minggu. Antibodi anti-D juga dimasukkan ke dalam darah ibu dengan Rh negatif yang melahirkan bayi dengan Rh positif untuk mencegah sensitisasi ibu terhadap antigen D. Hal tersebut sangat mengurangi risiko terbentuknya sejumlah besar antibodi D selama kehamilan berikutnya.

Mekanisme yang digunakan globin imunoglobulin Rh untuk mencegah sensitisasi terhadap antigen D tidak sepenuhnya dipahami, namun salah satu efek antibodi anti-D adalah menghambat produksi antibodi yang terinduksi antigen dari limfosit B pada ibu yang hamil. Antibodi anti-D yang dimasukkan juga menempel di tempat pengikatan antigen D pada sel darah merah janin dengan Rh positif yang dapat menembus plasenta dan memasuki sirkulasi ibu, maka hal tersebut akan mengganggu respons-imun terhadap antigen D.

## Reaksi Transfusi Akibat Gotongan Darah yang Tidak Cocok

Jika darah donor dengan golongan darah tertentu ditransfusikan ke dalam darah resipien dengan golongan darah yang lain, reaksi transfusi yang cenderung terjadi adalah aglutinasi pada sel darah merah darah donor. Jarang terjadi bahwa darah yang ditransfusi akan menyebabkan aglutinasi pada *sel-sel darah resipien,* karena alasan berikut: Bagian plasma darah donor dengan segera akan diencerkan oleh seluruh plasma dari resipien, yang dengan demikian akan menurunkan titer aglutinin yang diinfuskan. Biasanya kadar aglutinin tersebut diturunkan sampai mencapai jumlah yang sangat rendah untuk dapat menimbulkan aglutinasi. Sebaliknya, sejumlah kecil darah yang diinfus tidak mengencerkan aglutinin dalam plasma resipien. Oleh karena itu, aglutinin resipien tetap masih bisa mengaglutinasikan sel-sel donor yang golongan darahnya berlainan.

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, semua reaksi transfusi akhirnya dapat menyebabkan hemolisis segera akibat hemolisin maupun hemolisis akibat fagositosis sel yang teraglutinasi. Hemoglobin yang dilepaskan dari sel darah merah kemudian diubah oleh sel-sel fagosit menjadi bilirubin dan kemudian diekskresikan ke dalam empedu oleh hati, seperti yang dibahas di Bab 70. Konsentrasi bilirubin dalam cairan tubuh sering kali meningkat cukup tinggi sehingga menyebabkan *jaundis/ikterus yaitu,* jaringan internal dan kulit seseorang menjadi *berwarna kuning akibat pigmen empedu.* Tetapi, bila fungsi hati normal, pigmen empedu akan diekskresikan ke dalam usus melalui kanalis biliaris hati sehingga ikterus biasanya tidak timbul pada seorang dewasa kecuali jika lebih dari 400 ml darah dihemolisis dalam waktu kurang dari sehari.

**Penghentian Akut Fungsi Ginjal setelah Reaksi Transfusi.** Salah satu efek reaksi transfusi yang paling mematikan adalah penghentian *fungsi ginjal,* yang dapat dimulai dalam waktu beberapa menit sampai beberapa jam dan terus berlangsung sampai orang itu mati karena gagal ginjal.

Penghentian fungsi ginjal sepertinya disebabkan oleh tiga hal. Pertama, reaksi antigen-antibodi pada reaksi transfusi akan mengeluarkan zat toksik yang berasal dari darah yang mengalami hemolisis, yang kemudian menimbulkan vasokonstriksi kuat pada ginjal. Kedua, hilangnya sel-sel darah merah dari sirkulasi pada resipien disertai produksi zat toksik dan sel yang mengalami hemolisis dari reaksi imun, sering kali menyebabkan syok sirkulasi. Tekanan darah arteri turun sangat rendah dan aliran darah ginjal serta pengeluaran urine menurun. Ketiga, bila jumlah total hemoglobin bebas yang dilepaskan ke dalam darah sirkulasi lebih besar dari jumlah hemoglobin yang berikatan dengan *"haptoglobin"* (suatu protein plasma yang mengikat sejumlah kecil hemoglobin), maka hemoglobin yang berlebihan tersebut akan menerobos membran glomerulus masuk ke dalam tubulus ginjal. Bila jumlah hemoglobin yang masuk ke tubulus ini sedikit, hemoglobin tersebut dapat direabsorbsi melalui epitel tubulus masuk ke dalam darah dan tidak akan menimbulkan kerusakan; tetapi bila jumlahnya besar, hanya sedikit yang direabsorbsi. Akan tetapi, air di dalam tubulus terus-menerus direabsorbsi, sehingga konsentrasi hemoglobin di dalam tubulus dapat meningkat sedemikian tinggi sehingga hemoglobin tersebut mengendap dan menyumbat banyak tubulus. Jadi, vasokonstriksi ginjal, syok sirkulasi, dan penyumbatan tubulus ginjal, bersama-sama akan menyebabkan penghentian akut fungsi ginjal. Jika penghentian fungsi ginjal ini bersifat total dan tidak membaik, pasien akan meninggal dalam waktu satu minggu sampai 12 hari, seperti yang

dijelaskan di Bab 31, kecuali jika pasien ini diobati dengan ginjal buatan.

## Transplantasi Jaringan dan Organ

Kebanyakan antigen sel darah merah yang menyebabkan reaksi transfusi juga terdapat secara luas di dalam sel-sel tubuh yang lain, dan setiap sel jaringan tubuh memiliki komplemen tambahannya masing-masing terhadap antigen. Akibatnya, setiap sel asing yang ditransplantasikan ke tubuh resipien dapat menimbulkan reaksi imun. Dengan kata lain, kebanyakan resipien dapat melawan invasi sel-sel jaringan asing seperti halnya perlawanan terhadap invasi bakteri asing atau sel darah asing.

**Autograf, Isograf, Alograf, dan Xenograf**. Transplantasi jaringan atau seluruh organ dari satu bagian tubuh ke bagian lain pada hewan yang sama disebut *autografi* dari seorang kembar identik kepada saudara kembarnya, disebut *isograf,* dari seorang manusia ke manusia lainnya, atau dari seekor hewan ke hewan lainnya dari spesies yang sama, disebut *alograf* dan dari seekor hewan yang lebih rendah tingkatannya ke manusia atau dari seekor hewan spesies tertentu ke spesies lainnya, disebut *xenograf.*

**Transplantasi Jaringan Sel**. Pada *autograf* dan *isograf* sel-sel transplantasi mengandung jenis antigen yang hampir sama dengan jenis antigen di jaringan resipien dan hampir selalu dapat hidup terus secara normal bila suplai darah yang adekuat tersedia.

Di pihak lain, pada *xenograf* reaksi imun hampir selalu terjadi dan menyebabkan kematian sel yang ditransplantasikan dalam waktu 1 hari sampai 5 minggu sesudah transplantasi, kecuali bila dilakukan beberapa terapi spesifik untuk menghindari reaksi imun.

Beberapa jaringan selular dan organ yang berbeda yang telah ditransplantasi sebagai alograf, baik untuk percobaan maupun untuk tujuan pengobatan dari satu orang ke orang lain adalah kulit, ginjal, jantung, hati, jaringan kelenjar, sumsum tulang, dan paru. Dengan "pencocokan" jaringan yang benar antar seseorang, banyak alograf ginjal yang sukses paling tidak selama 5 sampai 15 tahun, dan alograf hati serta transplantasi jantung selama 1 sampai 15 tahun.

### Usaha untuk Mengatasi Reaksi Imun pada Jaringan yang Ditransplantasi

Oleh karena transplantasi jaringan dan organ tertentu sangat penting dilakukan, maka telah dilakukan usaha yang sungguh-sungguh untuk mencegah reaksi antigen-antibodi yang berhubungan dengan transplantasi. Prosedur khusus berikut telah berhasil dilakukan, baik secara klinis maupun pada percobaan dalam beberapa hal.

### Penggolongan Jaringan (Tissue Typing) Antigen Kompleks Antigen Leukosit Manusia (HLA, Human Leukocyte Antigen)

Antigen terpenting yang menyebabkan reaksi penolakan terhadap transplan adalah suatu kompleks yang disebut antigen HLA. Enam dari antigen tersebut dijumpai di membran sel jaringan di setiap orang, namun terdapat sekitar 150 antigen HLA yang berbeda yang dapat diseleksi. Oleh karena itu, keragaman antigen tersebut mewakili lebih dari satu triliun kombinasi kemungkinan. Akibatnya, hampir tidak mungkin bahwa ada dua orang, kecuali pada kasus kembar identik, untuk memiliki enam antigen HLA yang sama. Pembentukan imunitas yang signifikan terhadap salah satu dari antigen-antigen ini dapat menyebabkan penolakan terhadap jaringan transplan.

Antigen HLA terdapat di dalam sel darah putih dan di sel jaringan. Oleh karena itu, penggolongan jaringan untuk antigen-antigen ini dapat dilakukan pada membran limfosit yang telah dipisahkan dari darah orang tersebut. Limfosit dicampur dengan antiserum dan komplemen yang sesuai; sesudah inkubasi, sel diuji untuk mengetahui adanya kerusakan membran, biasanya dengan memeriksa kecepatan ambilan trans-membran dari zat warna khusus oleh limfosit.

Beberapa antigen HLA bukan antigen yang kuat, karena pencocokan yang tepat dari beberapa antigen antara donor dan resipien tidak selalu penting untuk memungkinkan transplantasi alograf. Oleh karena itu, dengan mendapatkan pasangan yang paling cocok antara donor dengan resipien, bahaya prosedur pencangkokan menjadi jauh lebih kecil. Pencapaian terbaik adalah dengan mencocokkan jenis jaringan antara anggota keluarga yang sama dan antara orang tua dengan anaknya. Kecocokan pada kembar identik adalah yang paling tepat, sehingga transplantasi antara kembar identik hampir tidak pernah mengalami penolakan akibat reaksi imun.

### Pencegahan Penolakan Transplan dengan Menekan Sistem Imun

Jika sistem imun ditekan dengan sempurna, penolakan transplan tidak akan terjadi. Bahkan, pada orang yang sistem imunnya sangat rendah, transplan dapat berhasil dengan baik tanpa pemberian terapi yang signifikan untuk menghindari penolakan. Akan tetapi, pada orang normal, bahkan dengan penggolongan jaringan yang terbaik, alograf jarang dapat mencegah penolakan dalam waktu lebih dari beberapa hari atau beberapa minggu tanpa penggunaan pengobatan yang spesifik untuk menekan sistem imun. Selanjutnya, karena sel T terutama merupakan bagian dari sistem imun yang penting untuk membunuh sel transplan, maka penekanan terhadap sel T jauh lebih penting daripada penekanan antibodi plasma. Beberapa bahan terapeutik yang telah dipakai untuk tujuan ini antara lain sebagai berikut.

1. *Hormon glukokortikoid yang diisolasi dari kelenjar korteks adrenal (atau obat-obatan dengan aktivitas mirip-glukokortikoid) yang* menekan pertumbuhan semua jaringan limfoid dan, oleh karena itu, menununkan pembentukan antibodi dan sel T.
2. *Berbagai obat yang mempunyai efek toksik pada sistem limfoid* sehingga menghambat pembentukan antibodi dan sel-sel T, terutama obat *azathioprine.*
3. *Siklosporin,* yang mempunyai efek inhibitor terhadap pembentukan sel T pembantu dan, karena itu, sangat manjur dalam memblokir reaksi penolakan oleh sel-T. Siklosporin telah terbukti menjadi salah satu obat yang paling bernilai karena obat ini tidak menekan beberapa bagian lain dari sistem imun.

Pemakaian obat-obatan ini sering kali menyebabkan orang menjadi tidak terlindung dari penyakit infeksi; sehingga

infeksi bakteri dan virus kadang-kadang menjadi merajalela. Selain itu, insidens kanker menjadi beberapa kali lebih besar pada orang yang sistem imunitasnya tersupresi, barang kali karena sistem imun ini penting untuk menghancurkan banyak sel kanker dini sebelum sel kanker tersebut dapat mulai berproliferasi.

Transplantasi jaringan hidup pada manusia telah memperlihatkan keberhasilan penting terutama karena perkembangan obat-obatan penekan respons sistem imun. Dengan adanya perbaikan obat imunosupresif maka transplantasi organ yang berhasil semakin banyak. Saat ini, pendekatan terhadap terapi imunosupresif adalah mengupayakan untuk menyeimbangkan penerimaan tingkat penolakan yang moderat pada efek buruk obat imunosupresif.

## Daftar Pustaka


Avent ND, Reid ME: The Rh blood group system: a review, *Blood* 95:375, 2000.

An X, Mohandas N: Disorders of red cell membrane, *Br J Haematol* 141:367, 2008.

Bowman J: Thirty-five years of Rh prophylaxis, *Transfusion* 43:1661, 2003.

Burton NM, Anstee DJ: Structure, function and significance of Rh proteins in red cells, *Curr Opin Hematol* 15:625, 2008.

Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M: Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides, *Nat Rev Immunol* 7:52, 2007.

Horn KD: The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine, *Blood Rev* 13:36, 1999.

Hunt SA, Haddad F: The changing face of heart transplantation, *J Am Coll Cardiol* 52:587, 2008.

Miller J, Mathew JM, Esquenazi V: Toward tolerance to human organ transplants: a few additional corollaries and questions, *Transplantation* 77:940, 2004.

Olsson ML, Clausen H: Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply, *Br J Haematol* 140:3, 2008.

Shimizu K, Mitchell RN: The role of chemokines in transplant graft arterial disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1937, 2008.

Spahn DR, Pasch T: Physiological properties of blood substitutes, *News Physiol Sci* 16:38, 2001.

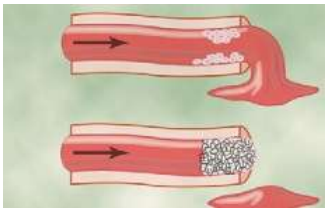
Stroncek DF, Rebulla P: Platelet transfusions, *Lancet* 370:427, 2007.

Sumpter TL, Wilkes DS: Role of autoimmunity in organ allograft rejection: a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286:L1129, 2004.

Westhoff CM: The structure and function of the Rh antigen complex, *Semin Hematol* 44:42, 2007.

Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML: Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles, *Curr Opin Hematol* 15:618, 2008.

# Hemostasis dan Pembekuan Darah



## Peristiwa Hemostasis

Istilah hemostasis berarti pencegahan hilangnya darah Bila pembuluh darah mengalami cedera atau ruptur, hemostasis terjadi melalui beberapa cara: (1) konstriksi pembuluh darah, (2) pembentukan sumbat platelet, (3) pembentukan bekuan darah sebagai hasil pembekuan darah, dan (4) akhirnya terjadi pertumbuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah untuk menutup lubang pada pembuluh secara permanen.

## Konstriksi Pembuluh Darah

Segera setelah pembuluh darah terpotong atau ruptur, dinding pembuluh darah yang rusak itu menyebabkan otot polos dinding pembuluh berkontraksi sehingga dengan segera aliran darah pembuluh yang ruptur berkurang. Kontraksi terjadi sebagai akibat dari (1) spasme miogenik lokal, (2) faktor autakoid lokal yang berasal dari jaringan yang terkena trauma dan platelet darah, dan (3) berbagai refleks saraf. Refleks saraf dicetuskan oleh impuls saraf nyeri atau oleh impuls-impuls sensorik lain dari pembuluh yang rusak atau dari jaringan yang berdekatan. Namun, terjadi vasokonstriksi yang lebih kuat lagi kemungkinan akibat *kontraksi miogenik* setempat pada pembuluh darah. Kontraksi ini terjadi karena kerusakan pada dinding pembuluh darah. Untuk pembuluh darah yang lebih kecil, platelet mengakibatkan sebagian besar vasokonstriksi dengan melepaskan sebuah substansi vasokonstriktor, *tromboksan A2.*

Semakin berat kerusakan yang terjadi, semakin hebat spasmenya. Spasme pembuluh lokal ini dapat berlangsung beberapa menit bahkan beberapa jam, dan selama itu berlangsung proses pembentukan sumbat platelet dan pembekuan darah.

### Pembentukan Sumbat Platelet

Bila luka pada pembuluh darah berukuran sangat kecil memang setiap hari terbentuk banyak lubang pembuluh darah yang sangat kecil di seluruh tubuh lubang itu biasanya ditutup oleh *sumbat platelet*, bukan oleh bekuan darah. Untuk memahami kejadian ini, penting untuk menguraikan terlebih dahulu sifat-sifat platelet itu sendiri.

### Ciri-Ciri Fisik dan Kimiawi Platelet

Platelet (disebut juga *trombosit*) berbentuk cakram kecil dengan diameter 1 sampai 4 gm. Trombosit dibentuk di sumsum tulang dan *megakariosit,* yaitu sel yang sangat besar dalam susunan hematopoietik dalam sumsum; megakariosit pecah menjadi trombosit kecil, baik di sumsum tulang atau segera setelah memasuki darah, khususnya ketika memasuki kapiler. Konsentrasi normal trombosit dalam darah ialah antara 150.000 dan 300.000 per mikroliter.

Trombosit mempunyai banyak ciri khas fungsional sel lengkap, walaupun tidak mempunyai inti dan tidak dapat bereproduksi. Di dalam sitoplasmanya terdapat faktor-faktor aktif seperti (1) *molekul aktin* dan *miosin,* yang merupakan protein kontraktil sama seperti yang terdapat dalam sel-sel otot, dan juga protein kontraktil lainnya, yaitu trombostenin, yang dapat menyebabkan trombosit berkontraksi; (2) sisa-sisa *retikulum endoplasma* dan aparatus Golgi yang menyintesis berbagai enzim dan terutama menyimpan sejumlah besar ion kalsium; (3) mitokondria dan sistem enzim yang mampu membentuk *adenosin trifosfat* (ATP) dan *adenosit difosfat* (ADP); (4) sistem enzim yang menyintesis prostaglandin, yaitu hormon lokal yang menyebabkan berbagai reaksi pembuluh darah dan reaksi jaringan lokal lainnya; (5) suatu protein penting yang disebut faktor *stabilisasi fibrin,* yang akan kita bahas nanti sehubungan dengan pembekuan darah; dan (6) *faktor pertumbuhan (growth factor)* yang menyebabkan penggandaan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah, dan fibroblas, sehingga menimbulkan pertumbuhan selular yang akhirnya memperbaiki dinding pembuluh yang rusak.

Membran sel trombosit juga penting. Di permukaannya terdapat lapisan *glikoprotein* yang mencegah pelekatan dengan endotel normal dan justru menyebabkan pelekatan dengan daerah dinding pembuluh yang cedera, terutama pada sel-sel endotel yang *cedera*, dan bahkan melekat pada jaringan kolagen yang terbuka di bagian dalam pembuluh. Selain itu, membran mengandung banyak *fosfolipid* yang mengaktifkan berbagai tingkat dalam proses pembekuan darah, yang akan kita bahas nanti.

Jadi, trombosit merupakan struktur yang aktif. Waktu paruh hidupnya dalam darah ialah 8 sampai 12 hari, jadi setelah beberapa minggu proses fungsionalnya berakhir Trombosit itu

kemudian diambil dari sirkulasi, terutama oleh sistem makrofag jaringan. Lebih dari separuh trombosit diambil oleh makrofag dalam limpa, yaitu pada saat darah melewati kisi-kisi trabekula yang rapat

### Mekanisme Sumbat Trombosit

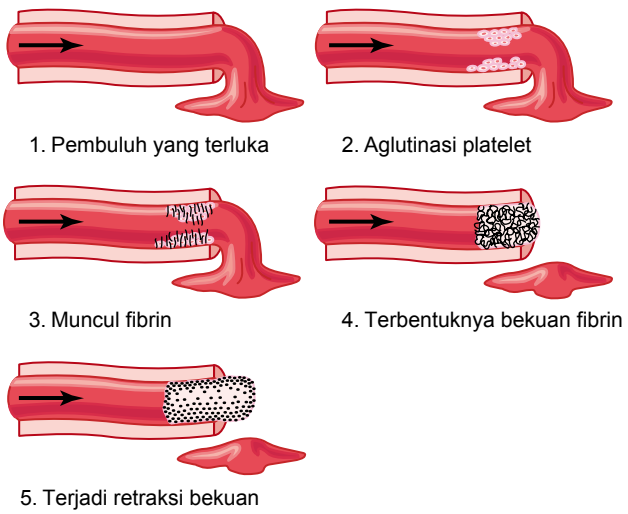
Tromosit melakukan perbaikan terhadap pembuluh yang rusak didasarkan pada beberapa fungsi penting dari trombosit. Pada waktu trombosit bersinggungan dengan permukaan pembuluh yang rusak, terutama dengan serabut kolagen di dinding pembuluh, sifat-sifat trombosit segera berubah secara dratis. Trombosit mulai membengkak; bentuknya menjadi ireguler dengan tonjolan-tonjolan yang mencuat dari permukaannya; protein kontraktilnya berkonstraksi dengan kuat dan menyebabkan pelepasan granula yang mengandung berbagai faktor aktif; trombosit itu menjadi lengket sehingga melekat pada kolagen dalam jaringan dan pada protein yang disebut faktor von willebrand yang bocor dari plasma menuju ke jaringan yang trauma; trombosit menyekresi sejumlah besar ADP; dan enzim-enzimnya membentuk tromboksan $A_2$ ADP dan tromboksan kemudian mengaktifkan trombosit yang berdekatan, dan sifat lengket trombosit tambahan ini akan menyebabkan melekat pada trombosit semula yang sudah aktif.

Dengan demikian, pada setiap lokasi dinding pembuluh darah yang luka, dinding pembuluh yang rusak mengakifkan berturut-turut trombosit yang jumlahnya terus meningkat yang menyebabkannya menarik lebih banyak lagi trombosit tambahan, sehingga membentuk *sumbat trombosit.* Sumbat ini pada mulanya longgar, namun biasanya berhasil menghalangi hilangnya darah bila luka di pembuluh ukurannya kecil. Setelah itu, selama proses pembekuan darah selanjutnya, *benang-benang fibrin* terbentuk. Benang fibrin ini melekat erat pada trombosit, sehingga terbentuklah sumbat yang kuat.

**Pentingnya Mekanisme Trombosit untuk Penutupan Luka Pembuluh Darah.** Mekanisme sumbat trombosit sangat penting untuk menutup ruptur-ruptur kecil pada pembuluh darah yang sangat kecil, yang terjadi ribuan kali setiap hari. Berbagai lubang kecil pada sel endotel itu sendiri sering kali ditutupi oleh trombosit yang sebenarnya bergabung dengan sel endotel untuk membentuk membran sel endotel tambahan. Orang yang mempunyal trombosit darah sedikit sekali, setiap hari mengalami ribuan perdarahan kecil di bawah kulit dan di seluruh jaringan bagian dalam; pada orang normal hal ini tidak terjadi.

### Pembekuan Darah pada Pembuluh yang Ruptur

Mekanisme ketiga untuk hemostasis ialah pembentukan bekuan darah. Bekuan mulai terbentuk dalam waktu 15 sampai 20 detik bila trauma pada dinding pembuluh sangat hebat, dan dalam 1 sampai 2 menit bila traumanya kecil. Zat-zat aktivator dari dinding pembuluh darah yang rusak, dari trombosit, dan dari protein-protein darah yang melekat pada dinding pembuluh darah yang rusak, akan mengawali proses pembekuan darah. Peristiwa-peristiwa fisik proses ini diperlihatkan pada Gambar 36-1, dan faktor-faktor pembekuan darah yang paling penting dicantumkan pada Tabel 36-1.




**Gambar 36-1** Proses pembekuan darah pada pembuluh darah yang cedera. (Dimodifikasi dari Seegers WH: Hemostatic Ag.ent, 1946. Sumbangan Charles C Thomas, Publisher, Ltd ., Springfield, IL.)

Dalam waktu 3 sampai 6 menit setelah pembuluh ruptur, bila luka pada pembuluh tidak terlalu besar, seluruh bagian pembuluh yang terluka atau ujung pembuluh yang terbuka akan diisi oleh bekuan darah. Setelah 20 menit sampai satu jam, bekuan akan mengalami retraksi; ini akan menutup tempat luka. Trombosit juga memegang peran penting dalam peristiwa retraksi bekuan ini, seperti yang dijelaskan kemudian.

**Tabel 36-1** Faktor-Faktor Pembekuan dalam Darah dan Sinonimnya

| Faktor Pembekuan | Sinonim |
|---|---|
| Fibrinogen | Faktor I |
| Protrombin | Faktor II |
| Tissue faktor | Faktor III; tromboplastin jaringan |
| Kalsium | Faktor IV |
| Faktor V | Proaccelerin; faktor labil; Ac-globulin (Ac-G) |
| Faktor VII | Akselerator konversi protrombin serum (SPCA); prokonvertin; faktor stabil |
| Faktor VIII | Faktor antihemofilik (AHF); Globulin antihemofilik (AHG); Faktor A antihemofilik |
| Faktor IX | Komponen tromboplastin plasma (PTC); faktor Christmas; faktor B antihemofilik |
| Faktor X | faktor Stuart; faktor Stuart-Prower |
| Faktor XI | Anteseden tromboplastin plasma (PTA); antihemofilik faktor C |
| Faktor XII | Faktor Hageman |
| Faktor XIII | Faktor stabilisasi-fibrin |
| PrekaRikrein | Faktor fletcher |
| Kininogen dengan berat molekul besar | Faktor Fitzgerald; HMWK *(high-molecular-weight kininogen)* |
| Platetet | |

### Pembentukan Jaringan Fibrosa atau Penghancuran Bekuan Darah

Setelah bekuan darah terbentuk, dua proses berikut dapat terjadi: (1) Bekuan dapat diinvasi oleh *fibroblas,* yang kemudian membentuk jaringan ikat pada seluruh bekuan tersebut, atau (2) dapat juga bekuan itu dihancurkan. Biasanya bekuan yang terbentuk pada luka kecil di dinding pembuluh darah akan diinvasi oleh fibroblas, yang mulai terjadi beberapa jam setelah bekuan itu terbentuk (dipermudah, paling tidak oleh *faktor pertumbuhan* yang disekresi oleh trombosit). Hal ini berlanjut sampai terjadi pembentukan bekuan yang lengkap menjadi jaringan fibrosa dalam waktu kira-kira 1 sampai 2 minggu.

Sebaliknya, bila sejumlah besar darah merembes ke jaringan dan terjadi bekuan jaringan yang tidak dibutuhkan, zat khusus yang terdapat dalam bekuan itu sendiri menjadi teraktivasi. Zat ini berfungsi sebagai enzim yang menghancurkan bekuan itu, seperti yang akan diuraikan kemudian di bab ini.

## Mekanisme Pembekuan Darah

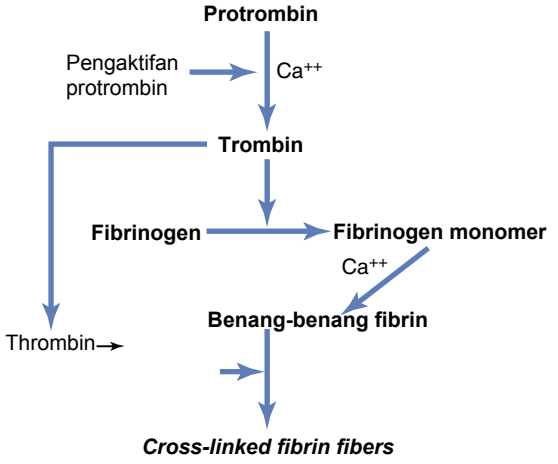
**Teori Dasar.** Lebih dari 50 macam zat penting yang menyebabkan atau memengaruhi pembekuan darah telah ditemukan dalam darah dan jaringan beberapa di antaranya mempermudah terjadinya pembekuan, disebut *prokoagulan,* dan yang lain menghambat pembekuan, disebut *antikoagulan.* Apakah pembekuan akan terjadi atau tidak, bergantung pada keseimbangan antara kedua golongan zat ini. Pada aliran darah dalam keadaan normal, antikoagulan lebih dominan sehingga darah tidak membeku saat bersirkulasi di dalam pembuluh darah. Tetapi bila pembuluh darah mengalami ruptur, prokoagulan dari daerah yang rusak menjadi "teraktivasi" dan melebihi aktivitas antikoagulan, dan bekuan pun terbentuk.

**Mekanisme Umum.** Pembekuan terjadi melalui tiga tahap utama. (1) Sebagai respons terhadap rupturnya pembuluh darah atau kerusakan darah itu sendiri, rangkaian reaksi kimiawi yang kompleks terjadi dalam darah yang melibatkan lebih dari selusin faktor pembekuan darah. Hasil akhirnya adalah terbentuknya suatu kompleks substansi teraktivasi yang secara kolektif disebut *aktivator protrombin.* (2) Aktivator protrombin mengatalisis pengubahan protrombin menjadi trombin. (3) Trombin bekerja sebagai enzim untuk *mengubah fibrinogen* menjadi *benang fibrin* yang merangkai trombosit, sel darah, dan plasma untuk membentuk bekuan.

Marilah kita mula-mula membahas mekanisme terbentuknya bekuan darah itu sendiri, mulai dari perubahan protrombin menjadi trombin; kemudian kita kembali ke langkah proses awal pembektian untuk membahas mengenai pembentukan aktivator protrombin.

### Perubahan Protrombin menjadi Trombin

Pertama, aktivator protrombin terbentuk sebagai akibat rupturnya pembuluh darah atau sebagai akibat kerusakan pada zat-zat khusus dalam darah. Kedua, aktivator protrombin, dengan adanya ion Ca+- dalam jumlah yang mencukupi, akan menyebabkan perubahan protrombin menjadi trombin (Gambar 36-2). Ketiga, trombin menyebabkan polimerisasi molekul-molekul fibrinogen menjadi benang-benang benang fibrin dalam waktu 10 sampai 15 detik




**Gambar 36-2** Skema perubahan protrombin menjadi trombin dan polimerisasi fibrinogen untuk membentuk benang fibrin.

berikutnya. Jadi, faktor yang membatasi kecepatan pembekuan darah biasanya adalah pembentukan aktivator protrombin dan bukan reaksi-reaksi berikutnya, karena langkah akhir biasanya terjadi sangat cepat untuk membentuk bekuan itu sendiri.

Trombosit juga berperan penting dalam mengubah protrombin menjadi trombin, karena banyak protrombin mula-mula melekat pada reseptor protrombin pada trombosit yang telah berikatan dengan jaringan yang rusak.

**Protrombin dan Trombin.** Protrombin adalah suatu protein plasma, yaitu alfa2-globulin, yang mempunyai berat molekul 68.700. Protrombin terdapat dalam plasma normal dengan konsentrasi kira-kira 15 mg/d1. Protrombin merupakan protein tidak stabil yang dengan mudah dapat pecah menjadi senyawa-senyawa yang lebih kecil, satu di antaranya ialah *trombin,* yang mempunyai berat molekul 33.700, hampir tepat separuh dari berat molekul protrombin.

Protrombin dibentuk terus-menerus oleh hati, dan secara terus-menerus dipakai di seluruh tubuh untuk pembekuan darah. Bila hati gagal membentuk protrombin, kira-kira dalam satu hari kadar protrombin dalam plasma akan terlalu rendah untuk mendukung terjadinya pembekuan darah yang normal.

*Vitamin K* dibutuhkan oleh hati untuk aktivasi normal protrombin seperti beberapa faktor pembekuan lainnya. Oleh karena itu, kekurangan vitamin K atau adanya penyakit hati yang mencegah pembentukan protrombin normal dapat menurunkan kadar protrombin sedemikian rendah sehingga terjadi kecenderungan perdarahan.

### Perubahan Fibrinogen menjadi Fibrin Pembentukan Bekuan

**Fibrinogen.** Fibrinogen adalah protein dengan berat molekul yang besar (BM = 340.000) yang terdapat dalam plasma dengan kadar 100 sampai 700 mg/d1. Fibrinogen dibentuk dalam hati, dan penyakit hati dapat menurunkan kadar fibrinogen yang bersirkulasi, juga konsentrasi protrombin, yang pernah diuraikan sebelumnya.

Oleh karena ukuran molekulnya yang besar, dalam keadaan normal hanya sedikit fibrinogen yang bocor dari pembuluh darah ke dalam cairan interstisial; dan karena fibrinogen

merupakan satu faktor yang pokok dalam proses pembekuan, cairan interstisial biasanya tidak dapat membeku. Namun bila permeabilitas kapiler meningkat secara patologis, fibrinogen akan bocor ke dalam cairan jaringan dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan pembekuan cairan ini dengan cara yang hampir sama seperti plasma dan darah yang dapat membeku.

**Kerja Trombin dalam Mengubah Fibrinogen menjadi Fibrin.** Trombin adalah *enzim* protein dengan kemampuan proteolitik yang lemah. Ia bekerja pada fibrinogen dengan cara melepaskan empat peptida dengan berat molekul rendah dari setiap molekul fibrinogen, membentuk satu molekul *fibrin monomer* yang mempunyai kemampuan otomatis untuk berpolimerisasi dengan molekul fibrin monomer yang lain untuk membentuk benang-benang fibrin. Dengan cara demikian, dalam beberapa detik banyak molekul monomer fibrin berpolimerisasi menjadi *benang-benang fibrin* yang panjang, yang merupakan *retikulum* bekuan darah.

Pada tingkat awal polimerisasi, molekul fibrin monomer saling berikatan melalui ikatan hidrogen nonkovalen yang lemah, dan benang-benang yang baru terbentuk ini tidak berikatan silang yang kuat antara satu dengan lainnya; oleh karena itu, beluan yang dihasilkan tidaklah kuat dan mudah di cerai-beraikan. Tetapi proses lain terjadi dalam beberapa menit berikutnya yang akan sangat memperkuat jalinan fibrin tersebut. Proses ini melibatkan suatu zat yang disebut faktor *stabilisasi fibrin,* yang terdapat dalam jumlah kecil di globulin plasma yang normal, tetapi juga dilepaskan oleh trombosit yang terperangkap dalam bekuan. Sebelum faktor stabilisasi fibrin ini dapat bekerja terhadap benang-benang fibrin, ia sendiri harus diaktifkan terlebih dahulu. Trombin yang sama yang menyebabkan pembentukan fibrin juga mengaktifkan faktor stabilisasi fibrin. Kemudian zat yang telah aktif ini bekerja sebagai enzim untuk menimbulkan *ikatan kovalen* antara molekul fibrin monomer yang semakin banyak, dan juga ikatan silang antara benang-benang fibrin yang berdekatan, sehingga sangat menambah kekuatan jaringan fibrin secara tiga dimensi.

**Bekuan Darah.** Bekuan darah terdiri atas jaringan benang fibrin yang berjalan ke segala arah dan menjerat sel-sel darah, trombosit, dan plasma. Benang-benang fibrin juga melekat pada permukaan pembuluh darah yang rusak; oleh karena itu, bekuan darah menempel pada lubang di pembuluh dan dengan demikian mencegah kebocoran darah berikutnya.

**Retraksi Bekuan—Serum.** Dalam waktu beberapa menit setelah bekuan terbentuk, bekuan mulai menciut dan biasanya memeras keluar hampir seluruh cairan dari bekuan itu dalam waktu 20 sampai 60 menit. Cairan yang terperas keluar disebut *serum,* sebab seluruh fibrinogen dan sebagian besar faktor-faktor pembekuan lainnya telah dikeluarkan; dan dengan demikian, serum berbeda dengan plasma. Serum tidak dapat membeku karena serum tidak mengandung faktor-faktor pembekuan.

Trombosit diperlukan untuk terjadinya retraksi bekuan. Oleh sebab itu, kegagalan pada proses retraksi merupakan tanda bahwa jumlah trombosit yang beredar dalam darah kurang. Mikrograf elektron trombosit dalam bekuan darah memperlihatkan bahwa trombosit-trombosit tersebut sebenarnya melekat pada benang-benang fibrin dengan cara mengikat benang-benang itu sehingga menjadi satu. Selain itu, trombosit yang terperangkap dalam bekuan terus melepaskan zat-zat prokoagulan, salah satu yang paling penting ialah *faktor stabilisasi-fibrin,* yang menyebabkan terjadinya ikatan silang yang semakin banyak antara benang-benang fibrin yang berdekatan. Selain itu, trombosit sendiri memberi dukungan langsung untuk terjadinya retraksi bekuan dengan cara mengaktifkan molekul aktin miosin, dan trombostenin trombosit, yang semuanya merupakan protein kontraktil dalam trombosit dan dapat menimbulkan kontraksi kuat pada tonjolan-tonjolan runcing trombosit yang melekat pada fibrin. Peristiwa ini juga akan menciutkan jaringan fibrin menjadi massa yang lebih kecil. Kontraksi diaktifkan dan dipercepat oleh trombin, dan juga oleh ion kalsium yang dilepaskan oleh gudang kalsium dalam mitokondria, retikulum endoplasma, dan aparatus Golgi pada trombosit

Dengan terjadinya retraksi bekuan, ujung-ujung pembuluh darah yang robek akan ditarik saling mendekat, sehingga masih menunjang proses hemostasis selanjutnya.

### Umpan Balik Positif pada Pembentukan Bekuan

Segera setelah proses pembekuan darah mulai terbentuk, secara normal akan segera meluas ke darah sekelilingnya dalam beberapa menit. Berarti bekuan tersebut memulai suatu umpan balik positif untuk mendorong pembekuan lebih lanjut. Salah satu penyebab terpenting terjadinya proses ini ialah kenyataan bahwa kerja proteolitik trombin yang memungkinkannya untuk bekerja terhadap faktor-faktor pembekuan lain selain fibrinogen. Sebagai contoh, trombin mempunyai efek proteolitik langsung terhadap protrombin sendiri, cenderung mengubah protrombin menjadi trombin yang lebih banyak lagi, dan ini bekerja terhadap beberapa faktor pembekuan darah yang bertanggung jawab terhadap pembentukan aktivator protrombin. (Efek ini akan diuraikan di paragraf berikut, yang meliputi percepatan kerja Faktor-Faktor VIII, IX, X, XI, dan XII serta agregasi trombosit.) Setelah jumlah kritis trombin terbentuk, umpan balik positif terjadi yang menyebabkan terbentuknya lebih banyak lagi bekuan dan trombin; dengan demikian, bekuan akan bertambah besar sampai kebocoran darah berhenti.

### Awal Proses Pembekuan: Pembentukan Aktivator Protrombin

Sampai di sini kita telah membahas mengenai proses pembekuan, sekarang saatnya untuk membicarakan lebih mendalam mengenai mekanisme kompleks yang mengawali pembekuan pada tempat pertama. Mekanisme ini dimulai bila (1) terjadi trauma pada dinding pembuluh darah dan jaringan yang berdekatan, (2) trauma pada darah, (3) atau kontaknya darah dengan sel endotel yang rusak atau dengan kolagen dan unsur jaringan lainnya di luar pembuluh darah. Pada setiap kejadian tersebut, mekanisme ini akan menyebabkan pembentukan *aktivator protrombin,* yang selanjutnya mengubah protombin menjadi trombin dan menimbulkan seluruh langkah berikutnya.

Aktivator protrombin biasanya dapat dibentuk melalui dua cara, walaupun, pada kenyataannya, kedua cara ini saling berinteraksi secara konstan satu sama lain: (1) melalui *jalur ekstrinsik* yang dimulai dengan terjadinya trauma pada dinding pembuluh dan jaringan sekitarnya dan (2) melalui *jalur intrinsik* yang berawal di dalam darah sendiri.

Pada kedua jalur itu, ekstrinsik maupun intrinsik, berbagai protein plasma yang berbeda yang disebut *faktor-faktor pembekuan darah* memegang peran yang utama. Sebagian besar

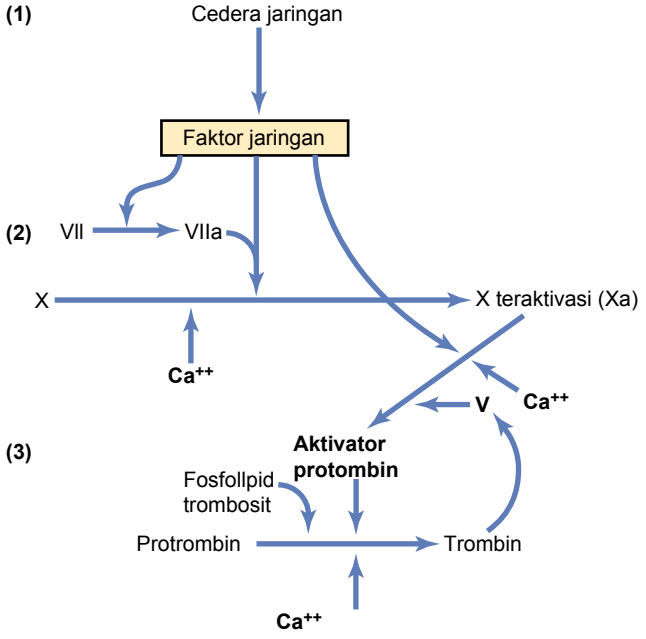
protein-protein ini adalah bentuk inaktif enzim proteolitik. Bila berubah menjadi aktif, kerja enzimatiknya akan menimbulkan proses pembekuan berupa reaksi-reaksi yang beruntun dan bertingkat.

Sebagian besar faktor pembekuan ditandai dengan angka Romawi, seperti dicantumkan pada Tabel 36-1. Untuk menyatakan bentuk faktor yang telah teraktivasi, huruf "a" ditambahkan setelah angka Romawi, contohnya Faktor VIIIa menunjukkan Faktor VIII dalam keadaan teraktivasi.

### Jalur Ekstrinsik sebagai Awal Pembekuan

Mekanisme ekstrinsik sebagai awal pembentukan aktivator protrombin dimulai dengan dinding pembuluh darah atau jaringan ekstravaskular yang rusak yang kontak dengan darah. Kejadian ini menimbulkan langkah-langkah berikutnya, seperti yang terlihat pada Gambar 36-3.

1. *Pelepasan faktor jaringan.* Jaringan yang cedera melepaskan beberapa faktor yang disebut *faktor jaringan* atau *tromboplastin jaringan.* Faktor ini terutama terdiri *atas fosfolipid* dari membran jaringan ditambah *kompleks lipoprotein* yang terutama berfungsi sebagai *enzim proteolitik.*
2. *Aktivasi Faktor X—peranan Faktor VII dan faktor jaringan.* Kompleks lipoprotein dan faktor jaringan selanjutnya bergabung dengan Faktor VII dan, bersamaan dengan hadirnya ion kalsium, faktor ini bekerja sebagai enzim terhadap Faktor X untuk membentuk *Faktor X yang teraktivasi* (Xa).
3. *Efek Xa dalam membentuk aktivator protrombin peranan Faktor V.* Faktor X yang teraktivasi segera berikatan dengan fosfolipid jaringan yang merupakan bagian dari faktor jaringan, atau dengan fosfolipid tambahan yang dilepaskan dari trombosit, juga dengan Faktor V, untuk membentuk suatu senyawa yang disebut *aktivator protrombin.* Dalam beberapa detik, dengan adanya ion kalsium, senyawa itu memecah



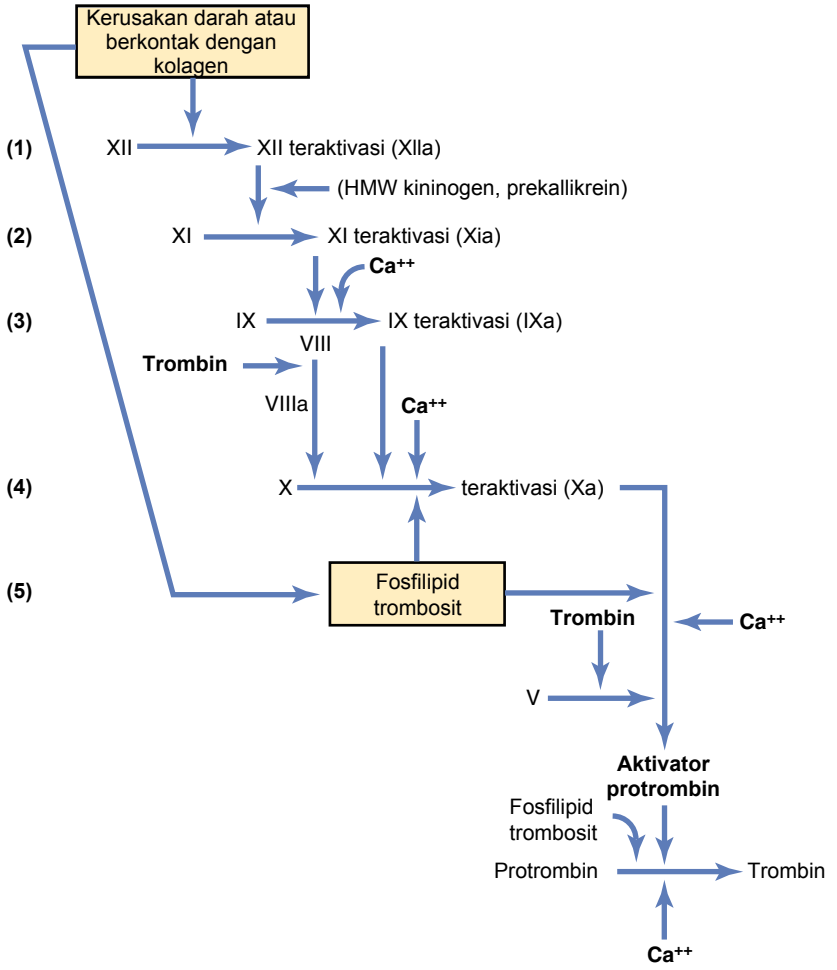

**Gambar 36-3** Jalur ekstrinsik untuk memulai pembekuan darah.

protrombin menjadi trombin, dan berlangsunglah proses pembekuan seperti yang telah dijelaskan di atas. Pada tahap permulaan, Faktor V yang terdapat dalam kompleks aktivator protrombin bersifat inaktif, tetapi sekali proses pembekuan ini dimulai dan trombin mulai terbentuk, kerja proteolitik trombin akan mengaktifkan Faktor V. Faktor ini kemudian akan menjadi akselerator tambahan yang kuat dalam pengaktifan protrombin. Jadi, dalam kompleks aktivator protrombin akhir, Faktor X yang teraktivasilah yang merupakan protease sesungguhnya yang menyebabkan pemecahan protrombin untuk membentuk trombin; Faktor V yang teraktivasi sangat mempercepat kerja protease ini, sedangkan fosfolipid trombosit bekerja sebagai alat pengangkut yang mempercepat proses tersebut. Perhatikan terutama *umpan balik positiftrombin,* yang bekerja melalui Faktor V, untuk mempercepat proses seluruhnya.

### Jalur Intrinsik untuk Memulai Pembekuan

Mekanisme kedua untuk memulai pembentukan aktivator protrombin, dan dengan demikian juga untuk memulai proses pembekuan, *dimulai dengan terjadinya trauma terhadap darah atau darah berkontak dengan kolagen* pada dinding pembuluh darah yang rusak. Kemudian proses berlangsung melalui serangkaian reaksi kaskade, seperti pada Gambar 36-4.

1. *Darah yang terkena trauma menyebabkan (1) pengaktifan Faktor XII dan (2) pelepasan fosfolipid trombosit.* Trauma terhadap darah atau berkontaknya darah dengan kolagen dinding pembuluh darah akan mengubah dua faktor pembekuan penting dalam darah: Faktor XII dan trombosit. Bila Faktor XII terganggu, misalnya karena berkontak dengan kolagen atau dengan permukaan yang basah seperti gelas, ia akan berubah menjadi bentuk molekul baru yaitu sebagai enzim proteolitik yang disebut "Faktor XII yang teraktivasi': Pada saat yang bersamaan, trauma terhadap darah juga akan merusak trombosit akibat bersentuhan dengan kolagen atau dengan permukaan basah (atau rusak karena cara lain), dan ini akan menyebabkan pelepasan berbagai fosfolipid trombosit yang mengandung lipoprotein, yang disebut *faktor 3 trombosit,* yang juga memegang peran dalam proses pembekuan selanjutnya.
2. *Pengaktifan Faktor Xl.* Faktor XII yang teraktivasi bekerja secara enzimatik terhadap Faktor XI dan juga mengaktifkannya. Ini merupakan langkah kedua dalam jalur intrinsik. Reaksi ini juga memerlukan *kininogen BMW (high-molecular-weight),* dan dipercepat oleh prekalikrein.
3. *Pengaktifan Faktor IX oleh Faktor XI yang teraktivasi.* Faktor XI yang teraktivasi bekerja secara enzimatik terhadap Faktor IX dan mengaktifkannya.
4. *Pengaktifan Faktor X—peranan Faktor VIII.* Faktor IX yang teraktivasi, yang bekerja sama dengan Faktor VIII teraktivasi dan dengan fosfolipid trombosit dan faktor 3 dari trombosit yang cedera, mengaktifkan Faktor X. Jelaslah bahwa bila Faktor VIII atau trombosit kurang persediaannya, langkah ini akan terhambat. Faktor VIII adalah faktor yang tidak dimiliki oleh pasien *hemofilia* klasik, dan karena alasan itu disebut *faktor antihemofilia.* Trombosit adalah faktor pembekuan yang tidak didapati pada penyakit perdarahan yang disebut *trombositopenia.*




**Gambar 36-4** Jalur intrinsik yang memulai pembekuan darah.

5. *Kerja Faktor X teraktivasi dalam pembentukan aktivator protrombin peran Faktor V.* Langkah dalam jalur intrinsik ini pada prinsipnya sama dengan langkah terakhir dalam jalur ekstrinsik. Artinya, faktor X yang teraktivasi bergabung dengan Faktor V dan trombosit atau fosfolipid jaringan untuk membentuk suatu kompleks yang disebut *aktivator protrombin.* Aktivator protrombin dalam beberapa detik memulai pemecahan protrombin menjadi trombin, dan dengan demikian proses pembekuan selanjutnya dapat berlangsung seperti yang telah diuraikan terdahulu.

### Peran Ion Kalsium dalam Jalur Intrinsik dan Ekstrinsik

Di luar dua langkah pertama dalam jalur intrinsik, ion kalsium diperlukan untuk mempermudah atau mempercepat semua reaksi pembekuandarah. Oleh karena itu, tanpa ion kalsium, pembekuan darah melalui tiap jalur pembekuan tidak terjadi.

Kadar ion kalsium dalam tubuh jarang sekali turun sedemikian rendah sehingga nyata memengaruhi kinetik pembekuan darah. Tetapi, bila darah dikeluarkan dari tubuh manusia, pembekuan dapat dicegah dengan menurunkan kadar ion kalsium sampai di bawah ambang pembekuan, dengan cara deionisasi kalsium yaitu menyebabkannya bereaksi dengan zat-zat lain seperti ion sitrat atau dengan mengendapkan kalsium dengan ion oksalat.

### Interaksi Antara Jalur Ekstrinsik dan Intrinsik-Ringkasan Mulainya Pembekuan Darah

Telah jelas dari skema sistem intrinsik dan ekstrinsik bahwa setelah pembuluh darah pecah, pembekuan terjadi oleh kedua jalur tersebut secara bersamaan. Faktor jaringan memulai *jalur ekstrinsik*, sedangkan berkontaknya Faktor XII dan trombosit dengan kolagen di dinding pembuluh memulai jalur intrinsik.

Suatu perbedaan yang sangat penting antara jalur ekstrinsik dan intrinsik ialah bahwa jalur ekstrinsik dapat eksplosif; sekali dimulai, kecepatan menyelesaikan akhir prosesnya hanya dibatasi oleh jumlah faktor jaringan yang dilepaskan oleh jaringan yang cedera, dan oleh jumlah Faktor X, VII, dan V yang terdapat dalam darah. Pada cedera jaringan yang hebat, pembekuan dapat terjadi dalam 15 detik. Jalur intrinsik prosesnya jauh lebih lambat, biasanya memerlukan waktu 1 sampai 6 menit untuk menghasilkan pembekuan.

### Pencegahan Pembekuan Darah dalam Sistem Pembuluh Darah Normal—Antikoagulan Intravaskular

**Faktor-Faktor di Permukaan Endotel.** Kemungkinan faktor paling penting yang dapat mencegah pembekuan dalam sistem pembuluh darah normal ialah (1) *licinnya* permukaan sel endotel sehingga tidak terjadi aktivasi kontak sistem pembekuan intrinsik; (2) lapisan *glikokaliks* pada endotel (glikokaliks adalah suatu mukopolisakarida yang diabsorbsi ke permukaan bagian dalam sel

endotel), yang mempunyai sifat menolak faktor-faktor pembekuan dan trombosit, dan dengan demikian mencegah aktivasi pembekuan; dan (3) ikatan protein dengan membran endotel, yaitu *trombomodulin,* yang mengikat trombin. Pengikatan trombomodulin dengan trombin tidak hanya memperlambat proses pembekuan dengan cara mengangkat trombin, tetapi kompleks trombomodulin trombin juga mengaktifkan protein plasma, *yaituprotein C,* yang bekerja sebagai antikoagulan dengan *menginaktifkan* Faktor V dan VIII yang teraktivasi.

Bila dinding endotel rusak, permukaannya yang licin dan lapisan trombomodulin-glikokaliksnya hilang, akan mengaktifkan Faktor XII dan trombosit, sehingga dimulailah proses pembekuan jalur intrinsik. Bila Faktor XII dan trombosit berkontak dengan kolagen subendotel, pengaktifan akan menjadi lebih hebat lagi.

**Kerja Antitrombin Fibrin dan Antitrombin III.** Di antara *antikoagulan-antikoagulan* yang paling penting dalam darah ialah antikoagulan yang menghilangkan trombin dan darah. Dua di antaranya yang paling kuat ialah (1) benang-benang fibrin yang terbentuk selama proses pembekuan dan (2) suatu alfa-globulin yang disebut *antitrombin 111 atau kofaktor antitrombin-heparin.*

Sementara bekuan sedang dibentuk, kira-kira 85 sampai 90 persen trombin yang terbentuk dari protrombin diadsorbsi ke dalam benang-benang fibrin begitu fibrin ini terbentuk. Ini tentunya membantu mencegah penyebaran trombin ke dalam darah di daerah yang lain, sehingga dapat mencegah penyebaran bekuan yang berlebihan.

Trombin yang tidak teradsorbsi ke benang-benang fibrin akan segera berikatan dengan antitrombin III, yang selanjutnya menghalangi efek trombin terhadap fibrinogen, dan kemudian juga menginaktifkan trombin itu sendiri dalam waktu 12 sampai 20 menit berikutnya.

**Heparin.** Heparin merupakan antikoagulan kuat lainnya, tetapi kadarnya dalam darah dalam keadaan normal rendah, sehingga hanya dalam kondisi fisiologis khusus saja ia berfungsi sebagai antikoagulan yang cukup berarti. Namun, dalam praktik kedokteran, heparin sangat luas dipakai sebagai agen farmakologis dalam konsentrasi yang lebih tinggi untuk mencegah pembekuan intravaskular.

Molekul heparin adalah polisakarida yang bermuatan sangat negatif. Ia sendiri tidak atau sedikit sekali mempunyai sifat-sifat antikoagulan, tetapi bila berikatan dengan antitrombin III, keefektifan antitrombin III untuk menyingkirkan trombin akan meningkat seratus sampai seribu kali lipat, dan dengan demikian bekerja sebagai antikoagulan. Oleh karena itu, dengan adanya heparin yang berlebihan, penyingkiran bentuk trombin bebas dari peredaran darah oleh antitrombin III terjadi hampir seketika.

Kompleks heparin dan antitrombin III akan menghilangkan beberapa faktor pembekuan yang teraktivasi lainnya selain trombin, sehingga lebih meningkatkan efektivitasnya sebagai antikoagulan. Termasuk ke dalam faktor-faktor tersebut ialah Faktor XII, XI, X, dan IX.

Heparin dibentuk oleh bermacam-macam sel dalam tubuh, tetapi sebagian besar dibentuk oleh sel mast basofilik yang terletak di jaringan ikat perikapiler seluruh tubuh. Sel-sel ini terus-menerus mengeluarkan heparin sedikit-sedikit yang berdifusi ke dalam sistem sirkulasi. *Sel basofil* darah yang fungsinya hampir sama dengan sel mast, juga melepaskan heparin dalam jumlah kecil ke dalam plasma.

Sel mast terdapat banyak sekali di jaringan yang mengelilingi kapiler paru, dan dalam jumlah yang kecil terdapat juga di dekat kapiler hati. Mudah dipahami mengapa sejumlah besar heparin diperlukan di daerah tersebut, karena kapiler paru dan hati menerima banyak bekuan embolus yang terbentuk dalam darah vena yang mengalir lambat; pembentukan heparin yang cukup diperlukan untuk mencegah terjadinya bekuan lebih banyak lagi.

### Lisis Bekuan Darah—Plasmin

Protein plasma mengandung euglobulin yang disebut *plasminogen (atau profibrinolisin)* yang bila teraktivasi, akan menjadi *plasmin (atau fibrinolisin).* Plasmin adalah enzim proteolitik yang menyerupai tripsin, suatu enzim pencernaan proteolitik paling penting yang disekresi pankreas. Plasmin mencerna benang-benang fibrin dan beberapa protein koagulan lain, seperti fibrinogen, Faktor V, Faktor VIII, protrombin, dan Faktor XII. Oleh karena itu, kapan pun plasmin dibentuk, plasmin akan melisis bekuan dengan menghancurkan banyak faktor pembekuan, sehingga kadang-kadang bahkan menyebabkan hipokoagulabilitas darah.

**Aktivasi Plasminogen untuk Membentuk Plasmin: Kemudian Melisis Bekuan.** Bila suatu bekuan terbentuk, di dalamnya akan terdapat sejumlah besar plasminogen bersama dengan protein-protein plasma yang lain. Plasminogen ini tidak akan menjadi plasmin atau menyebabkan lisis bekuan sebelum ia diaktifkan. Jaringan yang terluka dan sel endotel pembuluh darah dengan sangat lambat melepaskan suatu aktivator kuat yang disebut *aktivator plasminogen jaringan* (t-PA) yang pada hari-hari berikutnya; setelah bekuan berhasil menghentikan perdarahan, akhirnya plasminogen berubah menjadi plasmin yang kemudian menghilangkan bekuan darah yang tidak diperlukan. Pada kenyataannya, banyak pembuluh darah kecil yang sebelumnya dihambat akan terbuka lagi melalui mekanisme ini. Dengan demikian, fungsi penting khusus dari sistem plasmin adalah membuang bekuan kecil dari jutaan pembuluh perifer kecil yang pada akhirnya dapat mengalami penyumbatan bila tidak ada cara untuk membersihkannya.

## Keadaan yang Menimbulkan Perdarahan Hebat pada Manusia

Perdarahan hebat dapat terjadi akibat defisiensi salah satu dari faktor-faktor pembekuan. Tiga jenis utama perdarahan yang telah dipelajari secara mendalam akan dibahas di sini perdarahan akibat: (1) defisiensi vitamin K, (2) hemofilia, dan (3) trombositopenia (defisiensi trombosit).

### Kekurangan Protrombin, Faktor VII, Faktor IX, dan Faktor X Akibat Defisiensi Vitamin K

Dengan beberapa pengecualian, hampir semua faktor pembekuan dibentuk di hati. Oleh karena itu, penyakit-penyakit hati seperti *hepatitis, sirosis,* dan *acute yellow atropy* kadang-kadang dapat menekan sistem pembekuan sedemikian kuatnya sehingga pasien cenderung mengalami perdarahan hebat.

Penyebab lain yang menekan pembentukan faktor pembekuan oleh hati adalah defisiensi vitamin K. Vitamin K merupakan faktor esensial (penting) untuk karboksilasi hati yang menambah gugus karboksil pada residu asam glutamat pada lima faktor pembekuan darah penting: *protrombin, Faktor VII, Faktor IX, Faktor X, dan protein C.* Dalam menambahkan gugus karboksil pada residu asam glutamat pada faktor-faktor pembekuan yang belum matang, vitamin K dioksidasi dan menjadi tidak aktif. Enzim lainnya, *kompleks 1 vitamin K epoxide reduktase (VKOR cl),* mengurangi vitamin K kembali ke bentuk yang aktif.

Dalam ketiadaan vitamin K aktif, insufisiensi faktor koagulasi tersebut dalam darah dapat menyebabkan kecenderungan perdarahan serius.

Vitamin K disintesis terus dalam usus oleh bakteri, sehingga defisiensi vitamin K yang diakibatkan tidak adanya vitamin K dalam diet (kecuali pada bayi baru lahir sebelum ususnya mengandung flora bakteri usus) jarang terjadi pada orang normal. Namun, pada penyakit gastrointestinal, defisiensi vitamin K sering terjadi pada orang yang mengalami gangguan absorpsi lemak pada traktus gastrointestinalnya. Alasannya adalah bahwa vitamin K bersifat larut dalam lemak dan biasanya diabsorpsi ke dalam darah bersamaan dengan lemak.

Salah satu penyebab paling sering defisiensi vitamin K ialah kegagalan hati untuk menyekresi empedu ke dalam traktus gastrointestinal (yang terjadi sebagai akibat obstruksi duktus empedu atau akibat penyakit hati). Kekurangan empedu akan mengganggu pencernaan dan absorpsi lemak sehingga menekan absorbsi vitamin K. Jadi, penyakit hati sering mengakibatkan penurunan produksi protrombin dan beberapa faktor pembekuan lain karena terganggunya absorpsi vitamin K dan karena sel-sel hati yang sakit. Dalam keadaan demikian, vitamin K disuntikkan kepada semua pasien yang menderita penyakit hati atau obstruksi saluran empedu sebelum dilakukan suatu tindakan operasi. Biasanya, bila pasien yang mengalami kekurangan vitamin tersebut diberi vitamin K dalam waktu 4 sampai 8 jam sebelum operasi dan paling sedikit separuh sel parenkim hatinya berfungsi normal, maka akan terbentuk cukup banyak faktor pembekuan sehingga perdarahan yang berlebihan selama operasi dapat dicegah.

## Hemofilia

Hemofilia ialah suatu penyakit perdarahan yang hampir seluruhnya timbul pada laki-laki. Pada 85 persen kasus, penyakit ini disebabkan oleh *kelainan atau defisiensi Faktor VIII;* jenis hemofilia ini disebut *hemofilia A* atau *hemofilia klasik.* Kira-kira 1 di antara 10.000 laki-Iaki di Amerika Serikat menderita hemofilia klasik. Pada 15 persen pasien hemofilia lainnya, kecenderungan perdarahan disebabkan oleh defisiensi Faktor IX. Kedua faktor tersebut diturunkan secara genetik melalui kromosom perempuan. Oleh karena itu, perempuan hampir tidak pernah menderita hemofilia karena paling sedikit satu dari kedua kromosom X-nya mempunyai gen-gen yang sempurna. Bila salah satu kromosom X-nya mengalami defisiensi, ia akan menjadi *pembawa (carrier) hemofilia,* menurunkan penyakit pada separuh anak laki-lakinya dan menurunkan sifat pembawa hemofilia kepada separuh anak perempuannya.

Sifat perdarahan pada hemofilia dapat bermacam-macam tingkatannya, bergantung pada tingkat sifat defisiensi genetik. Biasanya perdarahan tidak terjadi kecuali sesudah mendapat trauma, tetapi pada beberapa pasien, beratnya trauma yang diperlukan untuk menimbulkan perdarahan yang hebat dan lama bisa saja sangat ringan dan luput dari perhatian. Contohnya, perdarahan setelah pencabutan gigi sering kali dapat berlangsung berhari-hari.

Faktor VIII terdiri atas dua komponen aktif, komponen besar dengan berat molekul jutaan dan komponen yang lebih kecil dengan berat molekul sekitar 230.000. Komponen yang lebih kecil ini sangat penting untuk jalur pembekuan intrinsik, dan defisiensi komponen inilah yang menyebabkan timbulnya hemofilia klasik. Penyakit perdarahan lain yang mempunyai ciri-ciri yang agak berbeda, disebut *penyakit von Willebrand,* adalah akibat dan tidak adanya komponen yang besar.

Bila seseorang penderita hemofilia klasik mengalami perdarahan hebat dan lama, maka hanya terapi yang benar-benar efektif yaitu menyuntikkan Faktor VIII yang dimurnikan. Harga faktor VIII sangat mahal sebab faktor VIII didapatkan dari darah manusia dan hanya dalam jumlah yang sangat kecil. Namun, peningkatan produksi dan penggunaan Faktor VIII rekombinan akan membuat terapi ini dapat digunakan pada lebih banyak pasien hemofilia klasik.

## Trombositopenia

Trombositopenia berarti trombosit dalam darah yang bersirkulasi jumlahnya sedikit sekali. Pasien trombositopenia cenderung mengalami perdarahan, seperti halnya pada hemofilia, kecuali bahwa biasanya perdarahan berasal dari venula-venula atau kapiler-kapiler kecil, bukan dari pembuluh yang lebih besar, seperti pada hemofilia. Akibatnya, timbul bintik-bintik perdarahan di seluruh jaringan tubuh. Kulit pasien menampakkan bercak-bercak kecil berwarna ungu, sehingga penyakit itu disebut *trombositopenia purpura*. Seperti yang dibicarakan di atas, trombosit terutama diperlukan untuk menutup kebocoran-kebocoran kecil di kapiler dan pembuluh kecil lainnya.

Biasanya perdarahan tidak akan terjadi sampai jumlah trombosit dalam darah turun di bawah 50.000/1.11. Nilai normalnya adalah 150.000 sampai 300.000. Kadar serendah 10.000/1.11 sering kali menimbulkan kematian.

Bahkan tanpa melakukan penghitungan trombosit dalam darah pun kadang-kadang kita dapat mencurigai terjadinya trombositopenia bila darahnya gagal untuk retraksi karena, seperti telah disebutkan terdahulu, retraksi bekuan normalnya bergantung pada pelepasan berbagai faktor pembekuan dari sejumlah trombosit yang terperangkap dalam jaringan fibrin bekuan.

Sebagian besar pasien trombositopenia mempunyai penyakit yang dikenal sebagai trombositopenia idiopatik, yang berarti trombositopenia yang tidak diketahui penyebabnya. Pada kebanyakan pasien, telah ditemukan bahwa untuk alasan yang tidak diketahui, terdapat antibodi spesifik yang bereaksi terhadap trombosit itu sendiri lalu menghancurkannya. Penghentian perdarahan selama 1 sampai 4 hari sering kali dapat dicapai pada pasien trombositopenia dengan cara memberikan *transfusi darah lengkap segar* yang mengandung sejumlah besar trombosit. *Splenektomi* juga sering kali sangat menolong, kadang-kadang memberi kesembuhan yang hampir sempurna, karena limpa normalnya menghilangkan sejumlah besar trombosit dari peredaran darah, terutama yang sudah rusak.

## Keadaan Tromboembolik pada Manusia

**Trombus dan Embolus.** Bekuan abnormal yang terbentuk dalam pembuluh darah disebut *trombus.* Ketika terbentuk bekuan, darah yang mengalir terus-menerus dapat melepaskan bekuan itu dari tempat pelekatannya, dan bekuan yang mengalir bebas itu dikenal sebagai *embolus.* Selain itu, embolus yang berasal dari arteri besar atau jantung bagian kiri dapat mengalir ke perifer dan menyumbat arteri-arteri atau arteriol di otak, ginjal, atau di mana saja. Embolus yang berasal dari sistem vena atau jantung bagian kanan umumnya akan mengalir memasuki paru dan menimbulkan emboli dalam arteri pulmonalis.

**Penyebab Tromboembolus.** Penyebab timbulnya tromboembolus pada manusia biasanya ada dua hal: (1) *Permukaan endotel pembuluh* yang kasar dapat disebabkan oleh arteriosklerosis, infeksi, atau trauma rupanya dapat mengawali proses pembekuan. (2) Darah sering membeku bila *mengalir sangat lambat* melalui pembuluh darah tempat sejumlah kecil trombin dan prokoagulan lain selalu dibentuk.

**Penggunaan t-PA atau Streptokinase dalam Mengobati Bekuan Intravaskular.** Telah tersedia t-PA(aktivator plasminogen jaringan) yang dibuat dengan cara rekayasa genetik. Bila diberikan secara langsung melalui kateter ke area yang terkena trombosis, secara efektif akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin, yang kemudian dapat melarutkan bekuan intravaskular. Sebagai contoh, jika diberikan pada jam pertama atau jam-jam selanjutnya setelah trombus menyumbat arteri koronaria, maka jantung sering kali dapat terhindar dari kerusakan yang serius

### Trombosis Vena Femoralis dan Emboli Paru Masif

Oleh karena pembekuan hampir selalu terjadi pada darah yang alirannya dalam pembuluh mengalami hambatan selama beberapa jam, imobilitas pasien di tempat tidur ditambah dengan penyangga lutut dengan bantal sering menimbulkan pembekuan intravaskular akibat bendungan darah pada satu atau lebih vena tungkai selama beberapa jam. Bekuan itu kemudian bertambah besar, terutama ke arah bagian darah vena yang bergerak lamban, kadang-kadang sampai mengisi seluruh vena tungkai, dan terkadang bahkan meluas ke atas sampai ke vena iliaka komunis dan vena cava inferior. Kira-kira 1 di antara 10 kejadian, bagian terbesar dari bekuan akan terlepas dari pelekatannya pada dinding pembuluh darah dan mengalir secara bebas mengikuti darah vena melewati jantung bagian kanan, dan menuju ke arteri pulmonalis untuk menimbulkan hambatan masif pada arteri pulmonalis, disebut *emboli paru yang masif.* Bila bekuan itu cukup besar untuk menutup kedua arteri pulmonalis pada waktu bersamaan, kematian segera terjadi. Bila hanya satu arteri pulmonalis yang tertutup, kematian dapat tidak terjadi. Tetapi bila bekuan dalam pembuluh-pembuluh paru terus meluas, emboli itu akan menimbulkan kematian dalam beberapa jam sampai beberapa hari kemudian. Tetapi, sekali lagi, t-PA dapat menjadi penyelamat jiwa.

### Pembekuan Intravaskular Diseminata

Kadang-kadang mekanisme pembekuan menjadi aktif di berbagai tempat dalam sirkulasi, maka terjadilah keadaan yang disebut *pembekuan intravaskular diseminata (disseminated intravascular coagulation).* Keadaan ini sering timbul akibat banyaknya jaringan yang cedera atau mati dalam tubuh yang melepaskan faktor jaringan dalam jumlah besar ke dalam darah. Sering kali, bekuan ini kecil-kecil tetapi banyak, dan bekuan-bekuan itu menyumbat sejumlah besar pembuluh darah perifer yang kecil. Ini terutama terjadi pada pasien dengan septikemia yang meluas, bakteri atau toksin bakterinya terutama endotoksin mengaktifkan mekanisme pembekuan. Sumbatan pada pembuluh perifer itu sangat mengurangi pengiriman oksigen dan nutrien-nutrien lain ke jaringan-suatu keadaan yang menimbulkan atau mengeksaserbasi syok sirkulasi. Inilah sebagian alasan mengapa *syok septikemik* bersifat letal pada 85 persen pasien atau lebih.

Efek yang menyulitkan pada pembekuan intravaskular diseminata ialah bahwa pasien terkadang mengalami perdarahan. Penyebabnya ialah terlalu banyak faktor pembekuan yang telah terpakai oleh pembekuan yang tersebar Iuas, sehingga prokoagulan yang tersisa tidak dapat mempertahankan hemostasis yang normal.

## Antikoagulan untuk Penggunaan Klinis

Pada beberapa keadaan tromboembolik, diperlukan cara untuk memperlambat proses pembekuan. Bermacam-macam antikoagulan telah dikembangkan untuk tujuan ini. Ternyata yang paling berhasil secara klinis ialah *heparin* dan *kumarin.*

### Heparin sebagai Antikoagulan Intravena

Heparin yang diperjualbelikan diekstraksi dari beberapa jaringan hewan yang berbeda dan dibuat dalam bentuk hampir murni. Penyuntikan dalam dosis relatif kecil, kira-kira 0,5 sampai 1 mg/kg berat badan, menyebabkan waktu pembekuan darah meningkat dari nilai normal 6 menit menjadi 30 menit atau lebih. Selain itu, perubahan waktu pembekuan ini terjadi secara seketika, sehingga dengan segera pula dapat mencegah atau memperlambat berlanjutnya keadaan tromboemboli.

Kerja heparin berlangsung kira-kira 1,5 sampai 4 jam. Heparin yang telah disuntikkan akan dihancurkan oleh enzim dalam darah yang disebut *heparinase.*

### Kumarin sebagai Antikoagulan

Bila suatu kumarin, misalnya *warfarin,* diberikan kepada pasien, maka sejumlah protrombin aktif dan Faktor-Faktor VII, IX, dan X yang semuanya dibentuk di hati, kadarnya mulai menurun. Warfarin menyebabkan penurunan ini dengan menghambat enzim, *vitamin K Kompleks 1 epoksi reduktase (VKOR cl).* Seperti telah dibahas sebelumnya, enzim ini mengubah Vitamin K bentuk inaktif, teroksidasi menjadi aktif dan bentuk tereduksi. Dengan menghambat VKOR cl, maka warfarin menurunkan vitamin K bentuk aktif dalam jaringan. Ketika ini terjadi, faktor-faktor koagulasi tidak lagi terkarboksilasi dan biologis tidak aktif. Selama beberapa hari simpanan tubuh untuk faktor koagulan aktif menurun dan

digantikan oleh faktor-faktor yang tidak aktif. Meskipun faktor-faktor koagulasi terus diproduksi, namun aktivitas koagulannya sangat menurun.

Setelah pemberian warfarin dalam dosis efektif, aktivitas pembekuan darah turun kira-kira 50 persen dari keadaan normal setelah 12 jam, dan tinggal kira-kira 20 persen setelah 24 jam. Dengan kata lain, proses pembekuan tidak segera dihentikan, tetapi harus menunggu perusakan protrombin aktif dan faktor-faktor pembekuan yang terlibat lainnya yang telah ada dalam plasma. Pembekuan menjadi normal kembali 1 sampai 3 hari setelah penghentian terapi kumarin.

### Mencegah Pembekuan Darah di Luar Tubuh

Darah yang dikeluarkan dari tubuh dan ditaruh dalam tabung gelas reaksi, normalnya akan membeku dalam waktu 6 menit, tetapi bila ditaruh dalam *tabung bersilikon* sering kali tidak membeku sampai 1 jam atau lebih. Alasan untuk keterlambatan ini adalah bahwa tabung yang telah dilapisi dengan silikon dapat mencegah aktivasi kontak trombosit dan Faktor XII, yang merupakan dua faktor dasar yang mencetuskan mekanisme pembekuan intrinsik. Sebaliknya, tabung gelas yang tidak diberi apa-apa akan menyebabkan pengaktifan trombosit dan faktor XII dan pembentukan bekuan yang cepat.

**Heparin** dapat dipakai sebagai pencegah pembekuan darah, baik di luar maupun di dalam tubuh. Heparin khususnya juga dipakai dalam prosedur operasi yang mengharuskan darah dialirkan melalui mesin jantung paru atau mesin ginjal buatan, dan kemudian kembali lagi ke tubuh pasien.

Bermacam-macam zat yang dapat *menurunkan kadar ion kalsium* dalam darah dapat juga digunakan untuk mencegah pembekuan *di luar tubuh.* Sebagai contoh, sejumlah kecil senyawa *oksalat* mudah larut yang dicampur dengan darah dapat menyebabkan pengendapan kalsium oksalat dari plasma, dan dengan demikian menurunkan kadar ion kalsium sehingga pembekuan darah tidak terjadi.

Zat lain yang mengubah kalsium agar tidak berbentuk ion akan mencegah pembekuan. *Ion sitrat* yang bermuatan negatif, dicampur dengan darah biasanya dalam bentuk *natrium, amonium,* atau *kalium sitrat,* terutama bermanfaat untuk mencegah pembekuan. Ion sitrat berikatan dengan kalsium dalam darah untuk menghasilkan senyawa kalsium yang tidak berbentuk ion, dan kekurangan *ion* kalsium akan menghambat pembekuan. Antikoagulan sitrat mempunyai keunggulan yang sangat penting dibandingkan antikoagulan oksalat, karena oksalat bersifat toksik terhadap tubuh, sedangkan sitrat dalam jumlah sedang dapat disuntikkan secara intravena. Setelah disuntikkan, ion sitrat akan dihilangkan dari tubuh dalam beberapa menit oleh hati dan dipolimerisasi menjadi glukosa atau dimetabolisme langsung untuk menghasilkan energi. Akibatnya, darah sebanyak 500 ml yang telah dibuat tidak membeku oleh sitrat, biasanya dapat ditransfusikan kepada pasien dalam beberapa menit tanpa menimbulkan akibat yang menakutkan. Tetapi bila hasil rusak atau sejumlah besar darah atau plasma yang mengandung sitrat diberikan terlalu cepat (dalam hitungan menit), ion sitrat tidak dapat dihilangkan dengan cepat, dan sitrat tersebut akan sangat menurunkan kadar ion kalsium darah, sehingga timbullah tetani dan kematian dengan kejang-kejang.

## Tes Pembekuan Darah

### Waktu Perdarahan

Bila ujung jari atau cuping telinga ditusuk dengan jarum tajam, perdarahan biasanya berlangsung 1 sampai 6 menit. Lama perdarahan sangat bergantung pada dalamnya luka dan derajat hiperemia di jari atau cuping telinga pada saat tes dilakukan. Waktu perdarahan akan memanjang bila kekurangan salah satu faktor-faktor pembekuan, dan akan sangat memanjang bila kekurangan trombosit.

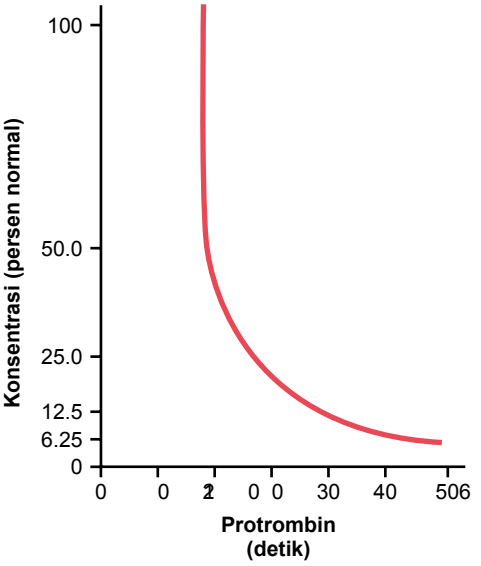
### Waktu Pembekuan

Beberapa cara telah dipakai untuk menentukan waktu pembekuan darah. Cara yang paling banyak dipakai ialah dengan menempatkan darah dalam tabung gelas reaksi yang bersih, kemudian menggoyangkan tabung itu setiap 30 detik sampai terbentuk bekuan. Dengan cara ini, waktu pembekuan normal adalah 6 sampai 10 menit. Prosedur yang menggunakan tabung reaksi multipel juga dapat menentukan waktu pembekuan secara lebih akurat.

Sayangnya, waktu pembekuan sangat bervariasi, bergantung pada metode pengukuran yang digunakan, jadi waktu pembekuan tidak digunakan lagi pada banyak klinik. Justru, dilakukan pengukuran faktor pembekuan itu sendiri dengan menggunakan prosedur kimiawi yang canggih.

### Waktu Protrombin dan Rasio Normalisasi Internasional

Waktu protrombin memberi petunjuk tentang kadar protrombin dalam darah. Gambar 36-5 memperlihatkan hubungan antara kadar protrombin dengan waktu protrombin. Metode untuk menentukan waktu protrombin adalah sebagai berikut.




**Gambar 36-5** Hubungan antara konsentrasi protrombin dalam darah dengan waktu protrombin.

Darah yang diambil dari pasien segera diberi oksalat agar tidak ada protrombin yang berubah menjadi trombin. Kemudian, sejumlah besar ion kalsium dan faktor jaringan dicampur secara cepat ke dalam darah oksalat. Kalsium yang berlebihan menghilangkan efek oksalat, dan faktor jaringan mengaktifkan reaksi protrombin menjadi trombin melalui jalur pembekuan ekstrinsik. Waktu yang diperlukan untuk terjadinya pembekuan disebut *waktu protrombin. Pendeknya waktu* ditentukan terutama oleh kadar protrombin. Waktu protrombin normal kira-kira 12 detik. Di setiap laboratorium, kurva yang menunjukkan hubungan antara kadar protrombin dengan waktu protrombin, seperti yang terlihat pada Gambar 36-5, dibuat sesuai dengan metode yang dipakai sehingga protrombin dalam darah dapat dihitung.

Hasil yang diperoleh untuk waktu protrombin dapat bervariasi bahkan dalam individu yang sama jika terdapat perbedaan dalam aktivitas faktor jaringan dan sistem analisis yang digunakan untuk melakukan tes. Faktor jaringan diisolasi dari jaringan manusia, seperti jaringan plasenta, dan berbagai kelompok yang berbeda, mungkin memiliki aktivitas berbeda. *Normalisasi rasio internasional (international normalized ratio* [INR]) diciptakan sebagai cara untuk membakukan pengukuran waktu protrombin. Untuk tiap kelompok faktor jaringan, produsen menetapkan indeks kepekaan internasional *(international sensitivity index* [ISI]), yang menunjukkan aktivitas faktor jaringan dengan sampel terstandar. ISI biasanya bervariasi antara 1,0 dan 2,0. INR adalah rasio waktu protrombin seseorang untuk sampel kontrol normal untuk meningkatkan kekuatan ISI:

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{PT}_{\text{tes}}}{\text{PT}_{\text{normal}}} \right)^{\text{ISI}}$$

Rentang normal INR pada orang yang sehat adalah 0,9 sampai 1,3. Tingkat INR tinggi (misalnya, 4 atau 5) menunjukkan risiko tinggi perdarahan, sedangkan INR rendah (misalnya, 0,5) menunjukkan kemungkinan untuk terjadinya gumpalan darah. Pasien dengan terapi warfarin biasanya memiliki INR 2,0 sampai 3,0.

Tes yang serupa dengan penentuan waktu protrombin dan INR juga dipakai untuk menentukan jumlah faktorfaktor pembekuan darah lainnya. Pada setiap tes ini, kelebihan ion kalsium dan semua faktor lain *selain yang dites* ditambahkan ke dalam darah oksalat sekaligus. Kemudian waktu yang diperlukan untuk terjadinya pembekuan ditentukan dengan cara yang sama seperti waktu protrombin. Bila faktor yang dites ternyata kurang, waktu pembekuan akan memanjang. Waktu itu sendiri yang kemudian dapat digunakan untuk mengukur kadar faktor pembekuan.

## Daftar Pustaka


Andrews RK, Berndt MC: Platelet adhesion: a game of catch and release, *J Clin Invest* 118:3009, 2008.

Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability, *J Clin Invest* 115:3385, 2005.

Crawley JT, Lane DA: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:233, 2008.

Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation, *N Engl J Med* 359:938, 2008.

Gailani D, Renné T: Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2507, 2007.

Jennings LK: Role of platelets in atherothrombosis, *Am J Cardiol* 103(3 Suppl):4A, 2009.

Koreth R, Weinert C, Weisdorf DJ, et al: Measurement of bleeding severity: a critical review, *Transfusion* 44:605, 2004.

Nachman RL, Rafii S: Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall, *N Engl J Med* 359:1261, 2008.

Pabinger I, Ay C: Biomarkers and venous thromboembolism, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:332, 2009.

Rijken DC, Lijnen HR: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system, *J Thromb Haemost* 7:4, 2009.

Schmaier AH: The elusive physiologic role of Factor XII, *J Clin Invest* 118:3006, 2008.

Smyth SS, Woulfe DS, Weitz JI, et al: 2008 Platelet Colloquium Participants. G-protein-coupled receptors as signaling targets for antiplatelet therapy, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29:449, 2009.

Tapson VF: Acute pulmonary embolism, *N Engl J Med* 358:1037, 2008.

Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope, *BMJ* 327:974, 2003.

Tsai HM: Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura, *J Am Soc Nephrol* 14:1072, 2003.

Tsai HM: Platelet activation and the formation of the platelet plug: deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:388, 2003.

VandenDriessche T, Collen D, Chuah MK: Gene therapy for the hemophilias, *J Thromb Haemost* 1:1550, 2003.

Halaman ini sengaja dikosongkan

UNIT VII

# Pernapasan


| | |
|---|---|
| 37. | Ventilasi Paru |
| 38. | Sirkulasi Paru, Edema Paru, Cairan Pleura |
| 39. | Prinsip-Prinsip Fisika Pertukaran Gas; Difusi Oksigen dan Karbon Dioksida melalui Membran Pernapasan |
| 40. | Pengangkutan Oksigen dan Karbon Dioksida di dalam Darah dan Cairan Tubuh |
| 41. | Pengaturan Pernapasan |
| 42. | Insufisiensi Pernapasan-Patofisiologi, Diagnosis, Terapi Oksigen |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Ventilasi Paru



Pernapasan menyediakan oksigen bagi jaringan dan membuang karbon dioksida. Empat fungsi utama pernapasan adalah: (1) *ventilasi paru*, yaitu masuk dan keluarnya udara antara atmosfer dan alveoli paru; (2) *difusi oksigen dan karbon dioksida antara alveoli dan darah;* (3) *pengangkutan oksigen dan karbon dioksida dalam darah dan cairan tubuh* ke dan dari sel jaringan tubuh; dan (4) *pengaturan ventilasi* dan segi lain dari pernapasan. Bab ini membahas mengenai ventilasi paru, dan lima bab selanjutnya membahas fungsi pernapasan lain serta fisiologi abnormalitas pernapasan khusus.

## Mekanika Ventilasi Paru

### Otot yang Menimbulkan Pengembangan dan Pengempisan Paeu

Paru-paru dapat dikembang-kempiskan melalui dua cara: (1) dengan gerakan naik turunnya diafragma untuk memperbesar atau memperkecil rongga dada, dan (2) dengan mengangkat dan menekan tulang iga untuk memperbesar atau memperkecil diameter anteroposterior rongga dada. Gambar 37-1 melukiskan kedua metode ini.

Pernapasan normal dan tenang dapat dicapai dengan hampir sempurna melalui metode pertama, yaitu melalui gerakan diafragma. Selama inspirasi, kontraksi diafragma menarik permukaan bawah paru ke arah bawah. Kemudian, selama ekspirasi, diafragma berelaksasi, dan *stfat rekoil elastik paru* (*elastic recoil*), dinding dada, dan struktur abdomen akan menekan paru-paru dan mengeluarkan udara. Namun, selama bernapas kuat, daya elastis tidak cukup kuat untuk menghasilkan ekspirasi cepat yang diperlukan, sehingga diperlukan tenaga ekstra yang terutama diperoleh dari kontraksi *otot-otot abdomen,* yang mendorong isi abdomen ke atas melawan dasar diafragma, sehingga mengompresi paru.

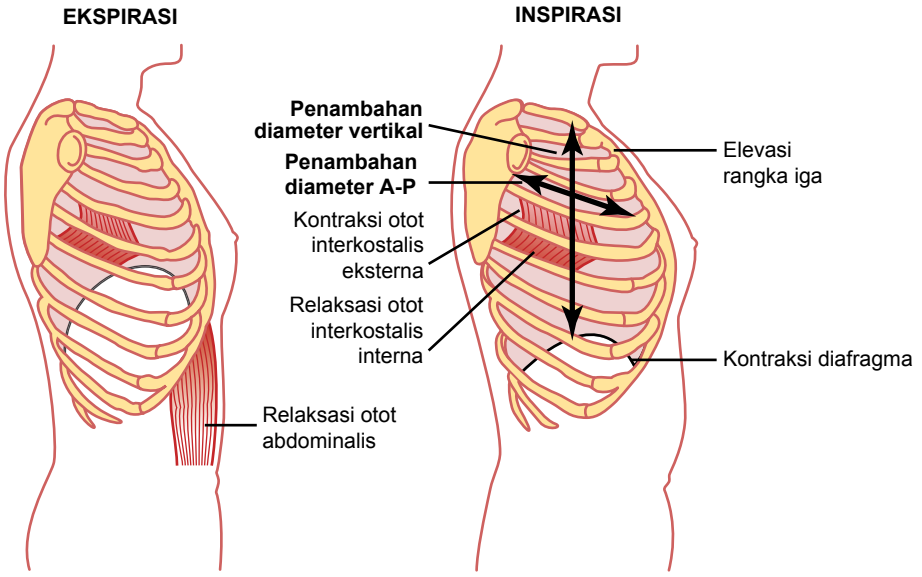
Metode kedua untuk mengembangkan paru adalah dengan mengangkat rangka iga. Pengembangan paru ini dapat terjadi karena pada posisi istirahat, iga miring ke bawah, seperti tampak pada Gambar 37-1, dengan demikian sternum turun ke belakang ke arah kolumna vertebralis. Namun, bila rangka iga diangkat, tulang iga langsung maju sehingga sternum juga bergerak ke depan menjauhi spinal, membuat jarak anteroposterior dada diperbesar kira-kira 20 persen selama inspirasi maksimum dibandingkan selama ekspirasi. Oleh karena itu, otot-otot yang mengangkat rangka dada dapat diklasifikasikan sebagai otot-otot inspirasi, dan otot-otot yang menurunkan rangka dada diklasifikasikan sebagai otot-otot ekspirasi. Otot paling penting yang mengangkat rangka iga adalah otot *interkostalis eksterna*, tetapi otot-otot lain yang membantunya adalah (1) *sternokleidomastoideus,* mengangkat sternum ke atas, (2) *serratus anterior*, mengangkat sebagian besar iga; dan, (3) skalenus, mengangkat dua iga pertama.

Otot-otot yang menarik rangka iga ke bawah selama ekspirasi adalah (1) *rektus abdominis,* yang mempunyai efek menarik iga-iga bagian bawah ke arah bawah dengan sangat kuat, dan sekaligus bersama dengan otot-otot abdomen lainnya menekan isi abdomen ke atas ke arah diafragma, dan (2) *interkostalis internus.*

Gambar 37-1 juga melukiskan mekanisme kerja otot interkostalis eksternus dan internus untuk menimbulkan inspirasi dan ekspirasi. Pada bagian kiri, selama ekspirasi tulang-tulang iga membentuk sudut ke bawah dan otot interkostalis eksternus memanjang ke depan dan ke bawah. Bila otot-otot ini berkontraksi, otot tersebut menarik tulang iga bagian atas ke depan dalam hubungannya dengan tulang iga yang lebih bawah, keadaan ini akan menghasilkan daya ungkit pada tulang iga untuk mengangkatnya ke atas, dengan demikian menimbulkan inspirasi. Otot interkostalis internus memiliki fungsi berlawanan, yang berfungsi sebagai otot-otot ekspirasi, karena otot-otot ini membentuk sudut antara tulang iga dalam arah yang berlawanan dan menghasilkan daya ungkit yang berlawanan pula.

### Tekanan yang Menyebabkan Pergerakan Udara ke Dalam dan Keluar Paru

Paru-paru merupakan struktur elastis yang akan mengempis seperti balon dan mengeluarkan semua udaranya melalui trakea bila tidak ada kekuatan untuk mempertahankan perkembangannya. Juga, tidak terdapat pelekatan antara paru-paru dan dinding rangka dada kecuali di bagian hilum paru tempatnya ditopang pada *mediastinum*, bagian tengah rongga dada. Bahkan, paru-paru sebetulnya "mengapung" dalam rongga toraks, dikelilingi oleh suatu lapisan tipis *cairan pleura* yang menjadi plumas




**Gambar 37-1** Pengempisan dan pengembangan rangka dada selama ekspirasi dan inspirasi, menggambarkan kontraksi diafragma, fungsi otot interkostalis, pengangkatan dan penekanan rangka iga

bagi pergerakan paru di dalam rongga. Selanjutnya, isapan terus-menerus cairan yang berlebihan ke dalam saluran limfatik menjaga agar terdapat sedikit daya isap antara permukaan viseral pleura paru dan permukaan parietal pleura rongga toraks. Oleh karena itu, kedua paru berada pada dinding toraks seolah-olah seperti dilekatkan, hanya saja ketika dada mengembang dan mengempis, maka paru-paru dapat bergeser secara bebas karena terlumas dengan baik.

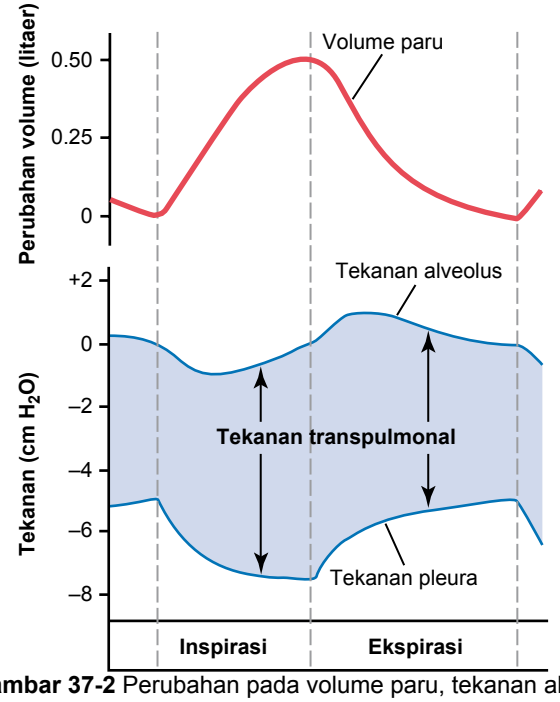
## Tekanan Pleura dan Perubahannya selama Pernapasan

*Tekanan pleura* adalah tekanan cairan dalam ruang sempit antara pleura paru dan pleura dinding dada. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, normalnya terdapat sedikit isapan, yang berarti suatu tekanan *negatif* yang ringan. Tekanan pleura normal pada awal inspirasi adalah sekitar -5 cm H20, yang merupakan nilai isap yang dibutuhkan untuk mempertahankan paru agar tetap terbuka pada tingkatan istirahatnya. Kemudian, selama inspirasi normal, pengembangan rangka dada akan menarik paru ke arah luar dengan kekuatan yang lebih besar dan menyebabkan tekanan menjadi lebih negatif, menjadi rata-rata sekitar -7,5 cm H20.

Hubungan antara tekanan pleura dan perubahan volume paru ini ditunjukkan pada Gambar 37-2, yang memperlihatkan terjadinya peningkatan negativitas tekanan pleura dari -5 menjadi -7,5 selama inspirasi pada gambar bagian bawah, dan pada gambar bagian atas terlihat peningkatan volume paru sebanyak 0,5 L. Kemudian, selama ekspirasi, peristiwa yang terjadi adalah kebalikannya.

## Tekanan Alveolus

*Tekanan alveolus* adalah tekanan udara di bagian dalam alveoli paru. Ketika glotis terbuka, dan tidak ada udara yang mengalir ke dalam atau ke luar paru, maka tekanan pada semua bagian jalan napas, sampai alveoli, semuanya sama dengan tekanan atmosfer, yang dianggap sebagai tekanan acuan 0 dalam jalan napas yaitu, tekanan 0 sentimeter air. Agar udara mengalir ke dalam alveoli harus turun sampai milainya sedikit




**Gambar 37-2** Perubahan pada volume paru, tekanan alveolus, tekanan pleura, dan tekanan transpulmonal selama pernapasan normal..

di bawah tekanan atmosfer (di bawah 0). Kurva kedua (yang diberi label "tekanan alveolus") pada Gambar 37-2 memperlihatkan bahwa selama inspirasi normal, tekanan alveolus menurun sampai sekitar –1 cm H20. Tekanan yang sedikit negatif ini cukup untuk menarik sekitar 0,5 liter udara ke dalam paru dalam waktu 2 detik sebagaimana yang diperlukan untuk inspirasi normal dan tenang.

Selama ekspirasi, terjadi tekanan yang berlawanan: Tekanan alveolus meningkat sampai sekitar +1 cm H20, dan tekanan ini mendorong 0,5 L udara inspirasi keluar paru pada saat ekspirasi selama 2 sampai 3 detik.

**Tekanan Transpulmonal.** Akhirnya, perhatikan pada Gambar 37-2, terdapat perbedaan antara tekanan alveolus dan tekanan pleura. Perbedaan ini disebut *tekanan transpulmonal*. Ini merupakan perbedaan antara tekanan alveoli dan tekanan pada permukaan luar paru, dan ini adalah nilai daya elastis dalam paru yang cenderung mengempiskan paru pada setiap pernapasan, yang disebut *tekanan rekoil*.

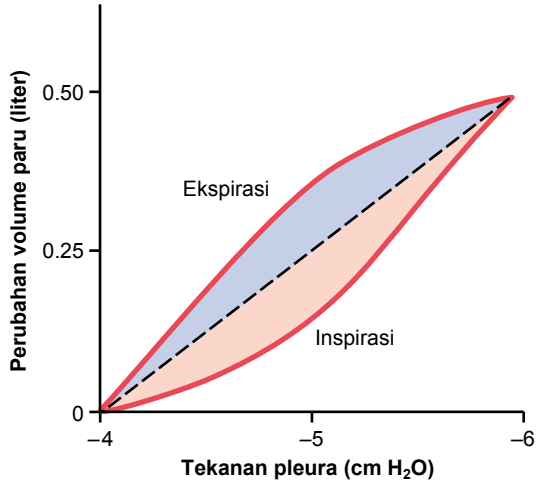
## Komplians Paru

Luasnya pengembangan paru untuk setiap unit peningkatan tekanan transpulmonal (jika terdapat cukup waktu untuk mencapai keseimbangan), disebut *komplians* paru. Nilai komplians total dari kedua paru pada orang dewasa normal rata-rata sekitar 200 ml udara/cm H20 tekanan transpulmonal. Artinya, setiap kali tekanan transpulmonal meningkat sebanyak 1 cm H20, maka setelah 10 hingga 20 detik volume paru akan mengembang 200 ml.

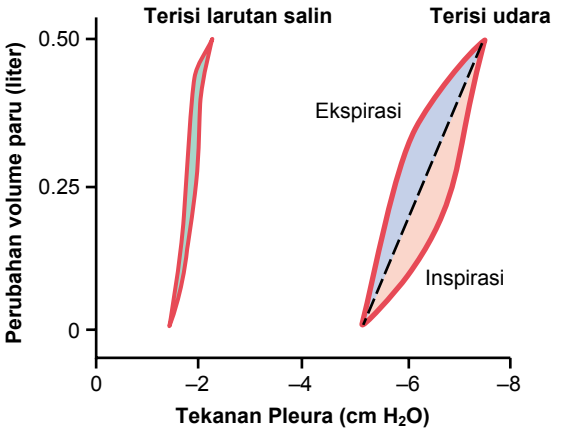
**Diagram Komplians Paru.** Gambar 37-3 adalah diagram yang menghubungkan perubahan volume paru dengan perubahan tekanan transpulmonal. Perhatikan bahwa hubungan ini berbeda pada waktu inspirasi maupun ekspirasi. Setiap kurva direkam dengan mengubah tekanan transpulmonal dalam tahap-tahap yang sempit, dan memungkinkan volume paru untuk mencapai tingkat yang stabil antara tahap-tahap yang berurutan tersebut. Kedua kurva ini disebut *kurva komplians inspiratorik* dan *kurva komplians ekspiratorik,* dan seluruh diagram disebut *diagram komplians paru*.

Ciri khas diagram komplians ditentukan oleh daya elastis paru. Daya elastis ini. dapat dibagi menjadi dua bagian: (1) *daya elastis jaringan paru* itu sendiri dan (2) *daya elastis yang disebabkan oleh tegangan permukaan cairan yang melapisi dinding bagian dalam alveoli* dan ruang udara paru lainnya.

Daya elastis jaringan paru terutama ditentukan oleh jalinan serabut *elastin* dan serabut *kolagen* di antara parenkim paru. Pada paru yang mengempis, serabut-serabut ini secara elastis berkontraksi dan menjadi kaku; kemudian, ketika paru mengembang, serabut-serabut menjadi teregang dan tidak kaku lagi, dengan demikian menjadi lebih panjang dan mengerahkan daya elastis yang lebih kuat.




**Gambar 37-3** Diagram komplians pada orangyang sehat. Diagram ini memperlihatkan komplians paru saja.




**Gambar 37-4** Perbandingan diagram komplians paru yang terisi udara dengan paru yang terisi larutan salin ketika tekanan alveolus dipertahankan pada tekanan atmoster(0 cm $H_2O$) dan tekanan pleuranya berubah.

Daya elastis yang disebabkan oleh tegangan permukaan sifatnya jauh lebih kompleks. Arti penting dari tegangan permukaan diperlihatkan pada Gambar 37-4, yang membandingkan komplians paru ketika terisi oleh udara dan ketika terisi oleh larutan salin. Ketika paru terisi oleh udara, terdapat pertemuan antara cairan alveolus dengan udara dalam alveolus. Pada keadaan paru terisi larutan salin, tidak terdapat pertemuan udara cairan; sehingga, tidak ada pengaruh tegangan permukaan hanya daya elastis jaringan saja yang bekerja dalam paru yang terisi larutan salin.

Perhatikan bahwa tekanan transpleura yang dibutuhkan untuk mengembangkan paru yang terisi udara jumlahnya sekitar tiga kali lebih besar daripada tekanan yang dibutuhkan untuk mengembangkan paru yang terisi larutan salin. Jadi, kita dapat menyimpulkan *bahwa daya elastis jaringan yang cenderung menyebabkan paru yang terisi udara menjadi kolaps, hanya menunjukkan sekitar sepertiga dari elastisitas paru total, sedangkan daya tegangan permukaan cairan-udara menunjukkan sekitar dua pertiga dari elastisitas paru total.*

Daya elastis tegangan permukaan cairan udara juga sangat meningkat ketika zat yang disebut *surfaktan tidak* terdapat dalam cairan alveolus. Oleh karena itu, mari kita bahas mngenai surfaktan dan hubungannya dengan d*aya tegangan permukaan.*

## Surfaktan, Tegangan Permukaan, dan Kolapsnya Alveoli

**Prinsip Tegangan Paru.** Ketika air membentuk suatu permukaan dengan udara, maka molekul air pada permukaan air tersebut memiliki daya tarik yang sangat kuat satu sama lain. Sebagai akibatnya, permukaan air selalu berusaha untuk berkontraksi. Keadaan inilah yang menjaga agar air dapat menetes bersama-sama artinya, terdapat membran kontraktil yang rapat pada molekul air yang mengelilingi seluruh permukaan tetesannya. Sekarang, mari kita balikkan prinsip-prinsip ini dan melihat apa yang terjadi pada permukaan bagian dalam alveoli. Di sini, permukaan air juga berusaha untuk berkontraksi. Usaha tersebut akan mendorong udara ke luar dari alveoli melalui bronki, dan dalam melakukan hal ini, juga menyebabkan alveoli berusaha untuk kolaps. Efek akhirnya ada-

adalah menyebabkan daya kontraksi elastis di seluruh paru, yang disebut daya elastis tegangan permukaan.

**Surfaktan dan Efeknya terhadap Tegangan Permukaan.** Surfaktan merupakan *bahan aktif permukaan dalam air,* yang berarti bahwa surfaktan sangat menurunkan tegangan permukaan air. Surfaktan disekresikan oleh sel-sel epitel penyekresi surfaktan khusus yang disebut *sel epitel alveolus tipe II,* dan kira¬kira merupakan 10 persen dari seluruh daerah permukaan alveoli. Sel-sel ini berbentuk granular, mengandung inklusi lipid yang disekresi di surfaktan dalam alveoli.

Surfaktan merupakan campuran kompleks dari beberapa fosfolipid, protein, dan ion. Komponen yang paling penting adalah fosfolipid *dipalmitoilfosfatidilkolin*, *apoprotein surfaktan,* dan *ion kalsium. Dipalmitoilfosfatidilkolin,* dan beberapa fosfolipid yang kurang penting lainnya, bertanggung jawab untuk menurunkan tegangan permukaan. Zat-zat ini menurunkan tegangan permukaan dengan tidak terlarut seluruhnya dalam cairan yang melapisi permukaan alveoli. Sebaliknya, sebagian molekul terlarut sedangkan sisanya menyebar ke seluruh permukaan air dalam alveoli. Permukaan ini memiliki besar tegangan dari seperduabelas sampai setengah jumlah tegangan permukaan pada permukaan air murni.

Dari segi kuantitatif, tegangan permukaan pada berbagai cairan yang berbeda kurang lebih adalah sebagai berikut: air murni, 72 dyne/cm; cairan normal yang melapisi alveoli tetapi tanpa surfaktan, 50 dyne/cm; cairan yang melapisi alveoli *dengan* diliputi oleh surfaktan dalam jumlah normal, antara 5 sampai 30 dyne/cm.

**Tekanan dalam Alveoli yang Tersumbat Akibat Tegangan Permukaan.** Jika aliran udara yang berasal dari alveoli paru dihambat, maka tegangan permukaan cenderung menyebabkan alveoli kolaps. Ini menciptakan tekanan positif dalam alveoli, yang berusaha mendorong udara keluar. Jumlah tekanan dalam alveolus yang terbentuk dengan cara ini dapat dihitung dari rumus berikut:

$$\text{Tekanan} = \frac{2 \times \text{Tekanan surfaktan}}{\text{Radius alveolus}}$$

Untuk alveolus dengan ukuran rata-rata dan dengan radius sekitar 100 μm serta terlapisi oleh surfaktan normal, maka penghitungan ini menjadi sekitar 4 cm tekanan air (3 mm Hg). Jika alveoli terlapisi dengan air murni tanpa adanya surfaktan, perhitungan tekanannya akan menjadi 18 sentimeter tekanan air; 4,5 kali lebih besar. Jadi, kita dapat melihat betapa pentingnya surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan alveolus dan oleh karenanya juga menurunkan usaha yang diperlukan oleh otot pernapasan untuk mengembangkan paru.

**Pengaruh Radius Alveolus terhadap Tekanan Akibat Tegangan Permukaan.** Perhatikan dari rumus sebelumnya bahwa tekanan yang dihasilkan oleh tegangan permukaan dalam alveoli berbanding terbalik dengan radius alveolus, yang berarti bahwa semakin kecil alveolus, maka semakin besar tekanan alveolus yang disebabkan oleh tegangan permukaan. Jadi, bila alveoli memiliki radius setengah dari normal (hanya 50 dan 100 gm), maka besar tekanannya menjadi dua kali lipat dari tekanan yang telah tercatat sebelumnya. Hal ini secara khusus memiliki arti penting bagi bayi-bayi prematur yang kecil, karena banyak bayi tersebut yang memiliki alveoli dengan radius kurang dari seperempat radius alveoli orang dewasa. Selanjutnya, surfaktan secara normal mulai disekresikan ke dalam alveoli antara bulan keenam dan ketujuh kehamilan dan, pada beberapa bayi, bahkan lebih dari itu. Oleh karena itu, banyak bayi prematur hanya memiliki sedikit atau tidak memiliki sama sekali surfaktan dalam alveolinya ketika bayi tersebut dilahirkan, dan parunya cenderung untuk kolaps, kadang-kadang sebesar enam hingga delapan kali daripada orang dewasa. Hal ini menyebabkan kondisi yang dikenal dengan *sindrom distres pernapasan pada bayi baru lahir*. Keadaan ini bersifat fatal jika tidak diobati dengan cara-cara yang sesuai, terutama dengan memberikan pernapasan tekanan positif secara terus-menerus.

## Efek Rangka Toraks pada Kemampuan Pengembangan paru

Sejauh ini, kita telah membahas mengenai kemampuan pengembangan paru tanpa memperhitungkan rangka toraks. Rangka toraks memiliki karakteristik elastisitas dan keapdatannya sendiri, mirip dengan yang terdapat pada paru; bahkan jika paru tidak terdapat dalam toraks, masih tetap diperlukan pengaruh otot untuk mengembangkan rangka toraks.

## Komplians Toraks dan Paru Bersama-samar

Komplians seluruh sistem paru (paru dan rangka toraks bersama-sama) dapat dihitung ketika mengembangkan paru seseorang yang telah direlaksasikan atau dilemahkan sepenuhnya. Untuk melakukan hal ini, udara dipaksa masuk ke dalam paru sedikit demi sedikit sementara dilakukan perekaman tekanan dan volume paru. Untuk mengembangkan seluruh sistem paru ini, dibutuhkan tekanan hampir dua kali lebih besar untuk mengembangkan paru yang sama setelah dikeluarkan dari rangka toraks. Oleh karena itu, komplians gabungan sistem paru-toraks hampir separuh dari paru itu sendiri —110 mililiter volume per sentimeter tekanan air untuk sistem gabungan, dibandingkan dengan 200 ml/cm untuk paru saja. Selanjutnya, bila paru dikembangkan sampai volume yang besar atau dikompresikan menjadi volume yang kecil, maka keterbatasan dada menjadi ekstrem; bila mendekati batas-batas ini, maka komplians sistem gabungan paru-toraks dapat menjadi kurang dari seperlima dari komplians paru sendiri.

## "kerja" Pernapasan

Kita telah menekankan bahwa selama pernapasan normal dan tenang, semua kontraksi otot pernapasan terjadi selama inspirasi; ekspirasi adalah proses yang hampir seluruhnya pasif akibat sifat rekoil elastis paru (*elastic recoil*) dan rangka dada. Jadi, pada keadaan istirahat, otot-otot pernapasan "bekerja" untuk menimbulkan inspirasi tapi tidak untuk menimbulkan ekspirasi.

Kerja inspirasi dapat dibagi menjadi tiga bagian: (1) yang dibutuhkan untuk pengembangan paru dalam melawan daya elastisitas paru dan dada, yang disebut *kerja komplians* atau *kerja elastis*, (2) yang dibutuhkan untuk mengatasi viskositas paru dan struktur dinding dada, yang disebut *kerja resistansi jaringan;* dan (3) yang dibutuhkan untuk mengatasi resistansi jalan napas terhadap pergerakan udara ke dalam paru, yang disebut *kerja resistansi jalan napas.*

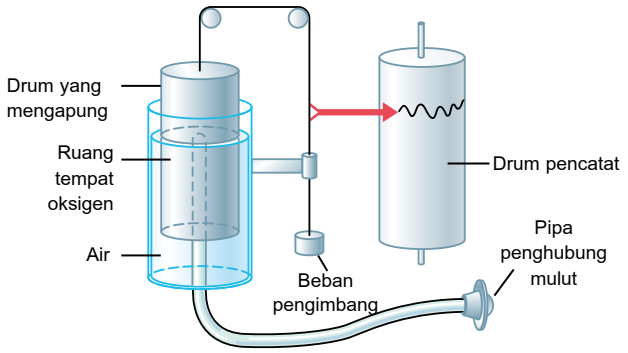
**Energi yang Dibutuhkan untuk Pernapasan.** Selama Pernapasan normal dan tenang, hanya 3 sampai 5 persen dari energi total yang dikeluarkan oleh tubuh diperlukan untuk ventilasi paru. Tapi selama kerja berat, jumlah energi yang dibutuhkan dapat meningkat sampai 50 kali lipat, terutama jika orang tersebut mengalami peningkatan resistansi jalan napas atau penurunan komplians paru. Oleh karena itu, salah satu keterbatasan utama pada intensitas kerja yang dapat dilakukan adalah kemampuan orang tersebut untuk menghasilkan cukup energi otot untuk proses pernapasan.

## Volume dan Kapasitas Paru

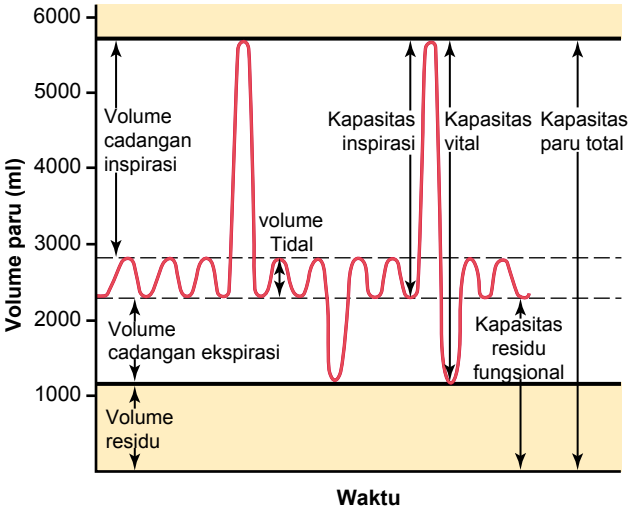
### Perekaman Perubahan Volume Paru—Spirometri

Ventilasi paru dapat dipelajari dengan mencatat volume udara yang masuk dan keluar paru, suatu metode yang disebut *spirometri*. Bentuk spirometer dasar yang khas dilukiskan pada Gambar 37-5. Spirometer ini terdiri atas sebuah drum terbalik yang ditempatkan di atas bak air, dan drum tersebut diimbangi oleh suatu beban. Dalam drum terdapat gas untuk bernapas, biasanya udara atau oksigen; dan sebuah pipa yang menghubungkan mulut dengan ruang gas. Apabila seseorang bernapas dari dan ke dalam ruang ini, drum akan naik turun, dan terekam pada gulungan kertas yang berputar.

Gambar 37-6 adalah sebuah spirogram yang menunjukkan perubahan volume paru pada berbagai kondisi pernapasan. Untuk memudahkan penjelasan mengenai peristiwa ventilasi paru, maka udara dalam paru pada diagram dibagi menjadi empat *volume* dan empat *kapasitas,* yang merupakan rata-rata pada *laki-laki dewasa muda.*




**Gambar 37-5** Spirometer.




**Gambar 37-6** Diagram yang memperlihatkan peristiwa pernapasan selama bernapas normal, inspirasi maksimal, dan ekspirasi maksimal.

### Volume Paru

Pada bagian kiri Gambar 37-6 dituliskan empat volume paru, bila semuanya dijumlahkan, sama dengan volume maksimal paru yang mengembang. Arti dari masing-masing volume ini adalah sebagai berikut.

1. *Volume tidal* adalah volume udara yang diinspirasi atau diekspirasi setiap kali bernapas normal; besarnya kira-kira 500 ml pada laki-laki dewasa.
2. *Volume cadangan inspirasi* adalah volume udara ekstra yang dapat diinspirasi setelah dan di atas volume tidal normal bila dilakukan inspirasi kuat; biasanya mencapai 3.000 ml.
3. *Volume cadangan ekspirasi* adalah volume udara ekstra maksimal yang dapat diekspirasi melalui ekspirasi kuat pada akhir ekspirasi tidal normal; jumlah normalnya adalah sekitar 1.100 ml.
4. *Volume residu* yaitu volume udara yang masih tetap berada dalam paru setelah ekspirasi paling kuat; volume ini besarnya kira-kira 1.200 ml.

### Kapasitas Paru

Untuk menguraikan peristiwa-peristiwa dalam siklus paru, kadang-kadang perlu menyatukan dua atau lebih volume di atas. Kombinasi seperti itu disebut *kapasitas paru*. Di bagian kanan pada Gambar 37-6 dituliskan berbagai kapasitas paru yang penting, yang dapat diuraikan sebagai berikut.

1. *Kapasitas inspirasi* sama dengan *volume tidal* ditambah *volume cadangan inspirasi*. Ini adalah jumlah udara (kira-kira 3.500 ml) yang dapat dihirup oleh seseorang, dimulai pada tingkat ekspirasi normal dan pengembangan paru sampai jumlah maksimum.
2. *Kapasitas residu fungsional* sama dengan volume cadangan ekspirasi ditambah volume residu. Ini adalah jumlah udara yang tersisa dalam paru pada akhir ekspirasi normal (kira-kira 2.300 ml).
3. *Kapasitas vital* sama dengan *volume cadangan inspirasi* ditambah *volume tidal* dan *volume cadangan ekspirasi.* Ini adalah jumlah udara maksimum yang dapat dikeluarkan seseorang dari paru, setelah terlebih dahulu mengisi paru secara maksimum dan kemudian mengeluarkan sebanyak-banyaknya (kira-kira 4.600 ml).
4. *Kapasitas paru total* adalah volume maksimum yang dapat mengembangkan paru sebesar mungkin dengan inspirasi sekuat mungkin (kira-kira 5.800 ml); jumlah ini sama dengan *kapasitas vital* ditambah *volume residu.*

Volume dan kapasitas seluruh paru pada wanita kira-kira 20 sampai 25 persen lebih kecil daripada pria, dan lebih besar lagi pada orang yang atletis dan bertubuh besar daripada orang yang bertubuh kecil dan astenis.

### Singkatan dan Lambang yang Dipakai pada Penelitian Fungsi Paru

Spirometer hanyalah salah satu cara pengukuran yang dipakai sehari-hari oleh dokter paru. Kebanyakan cara pengukuran ini sangat bergantung pada perhitungan matematika. Untuk menye-

derhanakan perhitungan dan presentasi data fungsi paru ini, sejumlah singkatan dan simbol telah distandardisasikan. Beberapa singkatan dari simbol yang penting dicantumkan pada Tabel 37-1. Dengan memakai lambang-lambang ini, diperlihatkan beberapa latihan aljabar sederhana yang menunjukkan sebagian hubungan timbal balik antara volume dan kapasitas paru; mahasiswa dapat memikirkan dan membuktikan hubungan timbal balik ini.

$VC = IRV + V_T + ERV$

$VC = IC + ERV$

$TLC = VC + RV$

$TLC = IC + FRC$

$FRC = ERV + RV$

## Menentukan Kapasitas Residu Fungsional, Volume Residu, dan Kapasitas Paru Total—Metode Pengenceran (Dilusi) Helium

Kapasitas residu fungsional (FRC), yaitu volume udara yang tetap berada dalam paru pada akhir ekspirasi normal, penting untuk fungsi paru. Oleh karena nilainya berubah nyata pada beberapa jenis penyakit paru, maka kita sering kali perlu untuk mengukur kapasitas ini. Spirometer tidak dapat digunakan untuk mengukur langsung kapasitas residu fungsional karena udara dalam volume residu paru tidak dapat diekspirasi ke dalam spirometer, dan volume ini kira-kira merupakan separuh dari kapasitas residu fungsional. Untuk mengukur kapasitas residu fungsional, spirometer harus digunakan secara tidak langsung, biasanya dengan menggunakan metode pengenceran helium, sebagai berikut.

Spirometer yang sudah diketahui volumenya, diisi dengan udara bercampur helium yang konsentrasinya telah diketahui. Sebelum bernapas dari spirometer, seseorang mengeluarkan napas secara normal. Pada akhir ekspirasi ini, volume yang tersisa dalam paru sama dengan kapasitas residu fungsional. Pada titik ini, orang segera mulai bernapas dari spirometer, dan gas dari spirometer menjadi bercampur dengan gas paru. Akibatnya, helium diencerkan oleh gas kapasitas residu fungsional dan volume kapasitas residu fungsional dapat dihitung dari derajat pengenceran helium, dengan menggunakan rumus berikut ini.

$$FRC = \left(\frac{Ci_{He}}{Cf_{He}} - 1\right) Vi_{Spir}$$

dengan FRC adalah kapasitas residu fungsional. $Ci_{He}$ adalah konsentrasi awal helium dalam spirometer, $Cf_{He}$ adalah konsentrasi akhir helium dalam spirometer, $Vi_{spir}$ adalah volume awal spirometer.

**Tabel 37-1** Singkatan dan Lambang untuk Fungsi Paru

| | | | |
|---|---|---|---|
| $V_T$ | Volume tidal | $P_B$ | Tekanan atmosfer |
| FRC | Kapasitas residu fungsional | Palv | Tekanan alveolus |
| ERV | Volume cadangan ekspirasi | Ppl | Tekanan pleura |
| RV | Volume residu | $P_{O_2}$ | Tekanan parsial oksigen |
| IC | Kapasitas inspirasi | $P_{CO_2}$ | Tekanan parsial karbon dioksida |
| IRV | Volume cadangan inspirasi | $P_{N_2}$ | Tekanan parsial nitrogen |
| TLC | Kapasitas paru total | $Pa_{O_2}$ | Tekanan parsial oksigen dalam darah arteri |
| VC | Kapasitas vital | $Pa_{CO_2}$ | Tekanan parsial karbon dioksida dalam darah arteri |
| Raw | Resistansi jalan napas terhadap pergerakan udara ke dalam paru | $P_{AO_2}$ | Tekanan parsial oksigen dalam gas alveolus |
| C | Komplians | $P_{ACO_2}$ | Tekanan parsial karbon dioksida dalam gas alveolus |
| $V_D$ | Volume ruang rugi | $P_{AH_2O}$ | Tekanan parsial air dalam gas alveolus |
| $V_A$ | Volume gas alveolus | R | Rasio perubahan pernapasan |
| $\dot{V}_I$ | Volume ventilasi inspirasi tiap menit | $\dot{Q}$ | Curah jantung |
| $\dot{V}_E$ | Volume ventilasi ekspirasi tiap menit | | |
| $\dot{V}_s$ | Aliran pintas | | |
| $\dot{V}_A$ | Ventitasi alveolus tiap menit | $Ca_{O_2}$ | Konsentrasi oksigen dalam darah arteri |
| $\dot{V}O_2$ | Kecepatan pengambilan oksigen tiap menit | $C\bar{v}_{O_2}$ | Konsentrasi oksigen dalam campuran darah vena |
| $\dot{V}CO_2$ | jumlah karbon dioksida yang dibuang tiap menit | $S_{O_2}$ | Persentase saturasi hemoglobin dengan oksigen |
| $\dot{V}CO$ | Kecepatan pengambilan karbon monoksida tiap menit | $Sa_{O_2}$ | Persentase saturasi hemoglobin dengan oksigen dalam darah arteri |
| $DLO_2$ | Kapasitas difusi paru untuk oksigen | | |
| $DL_{CO}$ | Kapasitas difusi paru untuk karbon monoksida | | |

Bila FRC telah ditetapkan, volume residu (RV) dapat ditentukan dengan mengurangi FRC dengan volume cadangan ekspirasi (ERV) yang diukur dengan spirometri. Kapasitas paru total juga dapat ditentukan dengan menambahkan kapasitas inspirasi (IC) dengan FRC. Yaitu,

$$RV = FRC - ERV$$

dan

$$TLC = FRC + IC$$

## Volume Pernapasan Semenit Sama dengan Frekuensi Pernapasan Dikali Volume Tidal

*Volume pernapasan semenit* adalah jumlah total udara baru yang masuk ke dalam saluran pernapasan tiap menit; volume pernapasan semenit ini sama dengan *volume tidal* dikalikan dengan *frekuensipernapasan per menit*. Volume tidal normal kira-kira 500 ml dan frekuensi pernapasan normal kira-kira 12 x/menit. Oleh karena itu, *rata-rata volume pernapasan semenit sekitar 6 L I menit*. Seseorang dapat hidup untuk waktu yang singkat dengan volume pernapasan semenit serendah 1,5 L/menit dan dengan frekuensi pernapasan 2 sampai 4 x/menit.

Frekuensi pernapasan kadang-kadang meningkat sampai 40-50 x/menit, dan volume tidal dapat menjadi sama besar dengan kapasitas vital, kira-kira 4.600 ml pada laki-laki dewasa muda. Keadaan ini dapat menimbulkan volume pernapasan semenit lebih dari 200 L/menit, atau lebih dari 30 kali normal. Kebanyakan orang tidak dapat mempertahankan lebih dari setengah sampai duapertiga jumlah ini selama lebih dari 1 menit.

## Ventilasi Alveolus

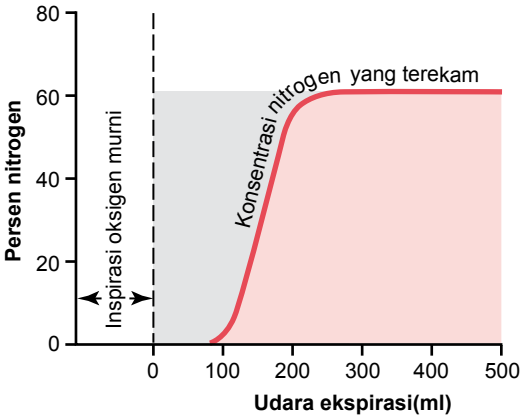
Hal yang paling penting dari ventilasi paru adalah perbaruan udara secara terus-menerus dalam area pertukaran gas di paru, tempat udara dan darah paru saling berdekatan. Area ini meliputi alveoli, kantong alveolus, duktus alveolaris, dan bronkiolus respiratorius. Kecepatan udara baru yang masuk pada area ini disebut *ventilasi alveolus*.

### "Ruang Rugi" dan Pengaruhnya pada Ventilasi Alveolus

Sebagian udara yang dihirup oleh seseorang tidak pernah sampai pada daerah pertukaran gas, tetapi hanya mengisi saluran napas yang tidak mengalami pertukaran gas, seperti pada hidung, faring, dan trakea. Udara ini disebut *udara ruang rugi* sebab tidak berguna untuk pertukaran gas.

Pada waktu ekspirasi, yang pertama kali dikeluarkan adalah udara dalam ruang rugi, sebelum udara alveoli sampai ke udara luar. Oleh karena itu, ruang rugi merupakan kerugian untuk pengeluaran gas ekspirasi dan paru.

**Pengukuran Volume Ruang Rugi.** Metode sederhana untuk mengukur volume ruang rugi dilukiskan oleh grafik pada Gambar 37-7. Pada pengukuran ini, orang yang diukur sekonyong-konyong mengambil oksigen dengan napas dalam. Dengan cara ini, semua ruang rugi akan diisi dengan oksigen murni. Sebagian oksigen juga




**Gambar 37-7** Rekaman perubahan konsentrasi nitrogen pada udara ekspirasi setelah inspirasi oksigen murni sebelumnya. Rekaman ini dapat dipakai untuk menghitung ruang rugi, seperti yang dibahas dalam teks.

bercampur dengan udara alveolus tetapi tidak seluruhnya menggantikan udara ini. Kemudian orang tersebut melakukan ekspirasi melalui sebuah alat perekam nitrogen cepat, yang menghasilkan ini sepenuhnya telah digantikan oleh oksigen. Oleh karena itu, pada bagian awal perekaman, hanya oksigen yang terekam, sedangkan konsentrasi nitrogen nol. Kemudian, bila udara alveolus mulai mencapai alat perekam nitrogen, konsentrasi nitrogen meningkat secara cepat, karena udara alveolus yang mengandung sejumlah besar nitrogen mulai bercampur dengan udara ruang rugi. Setelah udara yang tersisa diekspirasikan, maka seluruh udara ruang rugi telah dikeluarkan dari jalan napas dan hanya udara alveolus saja yang tersisa. Konsentrasi nitrogen yang terekam mencapai nilai tetap yang sama dengan konsentrasinya dalam alveoli, seperti yang tampak pada sebelah kanan gambar. Dengan sedikit pemikiran, mahasiswa dapat melihat bahwa area abu-abu gelap menggambarkan udara yang tidak mengandung nitrogen di dalamnya; area ini merupakan volume udara ruang rugi. Untuk perhitungan yang lebih tepat, maka rumus berikut ini dapat digunakan:

$$V_D = \frac{\text{Area abu-abu} \times V_E}{\text{Area abu-abu muda} + \text{Area abu-abu gelap}}$$

dengan VD adalah udara ruang rugi, VE adalah volume udara ekspirasi total.

Sebagai contoh, mari kita asumsikan bahwa area abu-abu pada gambar adalah 30 cm2, area abu-abu gelap adalah 70 cm2, dan volume ekspirasi total adalah 500 ml. Ruang rugi akan menjadi:

$$\frac{30}{30 + 70} \times 500 = 150 \text{ ml}$$

**Volume Ruang Rugi Normal.** Volume ruang rugi normal pada laki-laki dewasa muda kira-kira 150 ml. Nilai ini meningkat dengan bertambahnya usia.

**Ruang Rugi Anatomis vs Ruang Rugi Fisiologis.** Metode pengukuran ruang rugi yang baru saja dijelaskan, mengukur volume seluruh ruang sistem pernapasan selain alveoli dan daerah pertukaran gas lainnya yang berkaitan erat; ruang ini disebut *ruang rugi anatomis*. Kadang-kadang, sebagian alveoli sendiri tidak berfungsi atau hanya sebagian berfungsi karena tidak adanya atau buruknya aliran darah yang melewati kapiler paru yang berdekatan. Oleh karena itu, dari segi fungsional, alveoli ini harus juga dianggap

sebagai ruang rugi. Bila ruang rugi alveolus disertakan dalam pengukuran ruang rugi total, ini disebut *ruang rugi fisiogis,* berlawanan dengan ruang rugi anatomik. Pada orang normal, ruang rugi anatomis dan ruang rugi fisiologis hampir sama sebab pada paru normal semua alveoli berfungsi, tetapi pada orang yang alveolinya hanya berfungsi sebagian atau tidak berfungsi sama sekali di sebagian paru, ruang rugi fisiologisnya dapat mencapai sepuluh kali volume ruang rugi anatomis, atau sebesar 1 sampai 2 L. Masalah ini akan dibahas lebih lanjut pada Bab 39 dalam hubungannya dengan pertukaran gas dalam paru dan pada Bab 42 dalam hubungannya dengan penyakit paru tertentu.

## Kecepatan Ventilasi Alveolus

Ventilasi alveolus setiap menit adalah volume total udara baru yang masuk ke dalam alveoli dan daerah pertukaran gas yang berdekatan lainnya setiap menit. Ini sama dengan frekuensi napas dikalikan dengan jumlah udara baru yang memasuki alveoli dan daerah pertukaran gas yang berdekatan lainnya setiap kali bernapas:

$$\dot{V}_A = \text{Frek} \times (V_T - V_D)$$

dengan $V_A$ adalah volume ventilasi alveolus per menit, Frek adalah frekuensi pernapasan per menit, $V_T$ adalah volume tidal, dan $V_D$ adalah volume ruang rugi fisiologis.

Jadi, dengan volume tidal normal sebesar 500 ml, ruang rugi normal 150 ml, dan frekuensi pernapasan 12 kali per menit, ventilasi alveolus sama dengan 12 x (500 - 150), atau 4.200 ml/menit.

Ventilasi alveolus adalah salah satu faktor penting yang menentukan konsentrasi oksigen dan karbon dioksida dalam alveoli. Oleh karena itu, hampir semua uraian mengenai pertukaran gas pada bab-bab sistem pernapasan berikutnya menekankan tentang ventilasi alveolus.

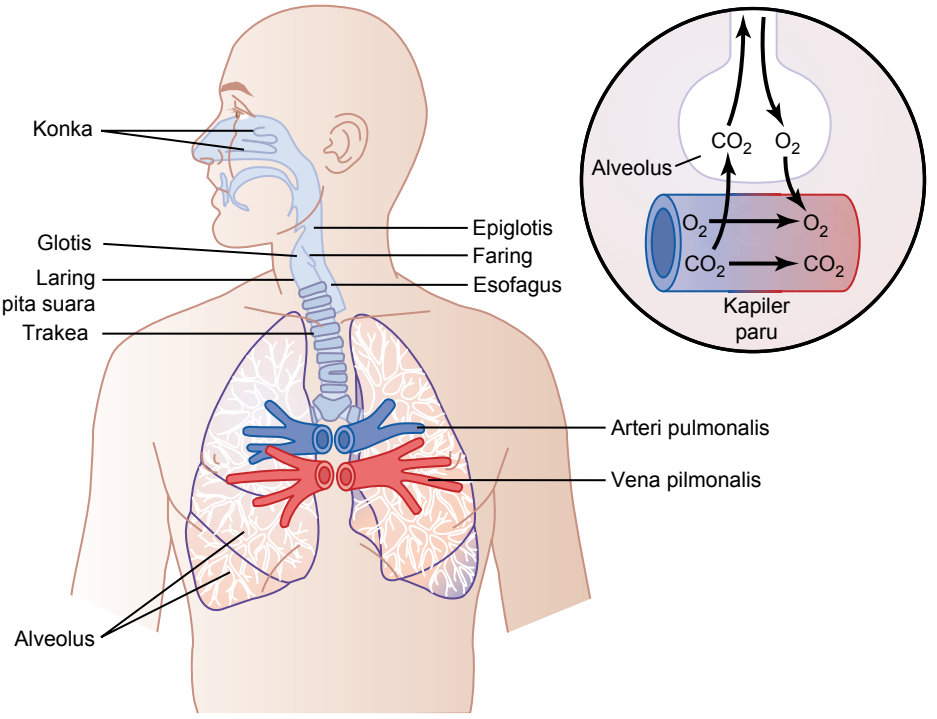
## Fungsi Saluran Pernapasan

### Trakea, Bronkus, dan Bronkiolus

Gambar 37-8 melukiskan sistem pernapasan, terutama saluran napas. Udara didistribusikan ke dalam paru melalui trakea, bronkus, dan bronkiolus..

Salah satu tantangan terpenting pada seluruh bagian saluran pernapasan adalah menjaga saluran tetap terbuka agar udara dapat keluar dan masuk alveoli dengan mudah. Untuk mempertahankan trakea agar tidak kolaps, terdapat cincin kartilago multipel yang mengelilingi trakea pada kira-kira lima perenam panjang trakea. Pada dinding bronkus, terdapat lempeng kartilago yang kecil dan melengkung, yang mempertahankan rigiditas namun tetap memungkinkan pergerakan yang cukup agar paru dapat mengembang dan mengempis. Kartilago ini secara progresif menjadi semakin kecil pada generasi akhir bronkus dan tidak dijumpai lagi dalam bronkiolus, yang biasanya memiliki diameter kurang dari 1,5 mm. Bronkiulus dicegah agar tidak kolaps bukan melalui rigiditas dindingnya. Namun, bronkiolus dilebarkan oleh tekanan transpulmonal yang sama yang mengembangkan alveoli. Dengan demikian, bila alveoli melebar, bronkiolus juga melebar, tetapi tidak selebar alveoli.

**Dinding Muskular pada Bronkus dan Bronkiolus serta Pengaturannya.** Di semua bagian *trakea* dan *bronkus* yang tidak terdapat tulang rawan (kartilago), dindingnya terutama terbentuk oleh otot polos. Dinding *bronkiolus* juga hampir seluruhnya merupakan otot polos, kecuali bronkiolus terminalis, yang disebut *bronkiolus respiratorius*, yang terutama terdiri atas epitel paru, jaringan fibrosa dan beberapa serabut otot polos. Banyak penyakit obstruksi paru disebabkan oleh penyempitan bronkus yang lebih




**Gambar 37-8** Saluran pernapasan

kecil dan bronkiolus yang lebih besar, sering kali karena kontraksi yang berlebihan dari otot polos itu sendiri.

**Resistansi terhadap Aliran Udara dalam Cabang Bronkus.** Pada *keadaan pernapasan normal,* udara dapat dengan sangat mudah mengalir melalui jalan pernapasan, sehingga dengan gradien tekanan dari alveoli ke atmosfer kurang dari 1 cm H20 saja sudah cukup untuk menyebabkan sejumlah aliran udara guna pernapasan tenang. Jumlah tahanan terbesar untuk aliran udara tidak terjadi pada jalan udara yang kecil pada bronkiolus terminalis, tetapi pada beberapa bronkiolus dan bronkus yang lebih besar di dekat trakea. Penyebab tahanan yang besar ini adalah karena jumlah bronkus besar relatif sedikit dibandingkan dengan sekitar 65.000 bronkiolus terminalis paralel yang setiap bronkiolusnya hanya dilalui oleh sedikit udara.

Namun dalam keadaan sakit, bronkiolus yang lebih kecil sering kali mempunyai peran yang lebih besar dalam menentukan resistansi aliran udara karena ukurannya yang kecil dan karena bronkiolus mudah tersumbat akibat (1) kontraksi otot pada dindingnya, (2) terjadinya edema pada dinding bronkiolus, atau (3) pengumpulan mukus di dalam lumen bronkiolus.

**Pengaturan Otot-Otot Bronkiolus oleh Sistem Saraf dan Sistem Setempat—Ditatasi "Simpatis" pada Bronkiolus.** Pengaturan langsung bronkiolus oleh serabut saraf simpatis sifatnya relatif lemah karena beberapa serabut ini menembus masuk ke bagian pusat paru. Namun, cabang bronkus sangat terpapar dengan *norepinefrin* dan *epinefrin,* yang dilepaskan ke dalam darah oleh perangsangan simpatis dari medula kelenjar adrenal. Kedua hormon ini, terutama epinefrin, karena rangsangannya yang lebih besar pada reseptor *beta-adrenergik,* menyebabkan dilatasi cabang bronkus.

**Konstriksi Parasimpatis pada Bronkiolus.** Beberapa serabut saraf parasimpatis yang berasal dari nervus vagus menembus parenkim paru. Saraf ini menyekresi *asetilkolin* dan, bila diaktivasi, akan menyebabkan konstriksi ringan sampai sedang pada bronkiolus. Bila proses penyakit seperti asma telah menyebabkan beberapa konstriksi pada bronkiolus, maka adanya perangsangan saraf parasimpatis berikutnya sering kali memperburuk keadaan. Bila hal ini terjadi, maka pemberian obat-obatan yang menghambat efek asetilkolin, seperti *atropin*, kadang-kadang dapat merelaksasikan jalan pernapasan sehingga cukup untuk mengatasi obstruksi.

Kadang-kadang, saraf parasimpatis diaktivasi oleh refleks yang berasal dari paru. Sebagian besar diawali dengan iritasi pada membran epitel jalan napas itu sendiri, yang dicetuskan oleh gas-gas beracun, debu, asap rokok, atau infeksi bronkial. Refleks konstriktor bronkiolar juga sering kali terjadi bila mikroemboli menyumbat arteri paru yang kecil.

**Faktor-Faktor Sekresi Lokal yang Sering Menyebabkan Konstriksi Bronkiolus.** Beberapa substansi yang terbentuk dalam paru sering kali sangat aktif menyebabkan konstriksi bronkiolus. Dua di antaranya yang paling penting adalah *histamin* dan *zat anafilaksis yang bereaksi lambat.* Keduanya dilepaskan dalam jaringan paru oleh sel mast selama reaksi alergi, terutama yang disebabkan oleh adanya serbuk sari dalam udara. Oleh karena itu, kedua substansi tersebut memegang peranan penting sebagai penyebab obstruksi saluran napas yang terjadi pada asma alergika; terutama zat anafilaksis yang bereaksi lambat.

Bahan iritan yang juga menyebabkan refleks konstriktor parasimpatis pada saluran napas rokok, debu, sulfur dioksida, dan beberapa elemen asam dalam kabut asap dapat memicu reaksi non-saraf setempat yang menyebabkan konstriksi obstruksi jalan napas.

### Mukus yang Melapisi Saluran Pernapasan, dan Kerja Silia untuk Membersihkan Saluran Napas

Seluruh saluran napas, dari hidung sampai bronkiolus terminalis, dipertahankan agar tetap lembap oleh lapisan mukus yang melapisi seluruh permukaan. Mukus ini disekresikan sebagian oleh sel goblet mukosa dalam lapisan epitel saluran napas, dan sebagian lagi oleh kelenjar submukosa yang kecil. Selain untuk mempertahankan kelembapan permukaan, mukus juga menangkap partikel-partikel kecil dari udara inspirasi dan menahannya agar tidak sampai ke alveoli. Mukus itu sendiri dikeluarkan dari saluran napas dengan cara sebagai berikut.

Seluruh permukaan saluran napas, baik dalam hidung maupun dalam saluran napas bagian bawah sampai sejauh bronkiolus terminalis, dilapisi oleh epitel bersilia, dengan kira-kira 200 silia pada setiap sel epitel. Silia ini terus-menerus "mendorong" dengan kecepatan 10-20 x/detik dengan mekanisme yang telah dijelaskan pada Bab 2, dan arah "kekuatan mendayungnya" selalu mengarah ke faring. Dengan demikian, silia dalam paru mendorong ke arah atas, sedangkan silia dalam hidung mendorong ke arah bawah. Dorongan yang terus-menerus ini menyebabkan selubung mukus ini mengalir dengan lambat, pada kecepatan beberapa milimeter per menit, ke arah faring. Kemudian mukus dan partikel-partikel yang dijeratnya ditelan atau dibatukkan keluar.

### Refleks Batuk

Bronkus dan trakea sangat sensitif terhadap sentuhan ringan, sehingga bila terdapat benda asing atau penyebab iritasi lainnya walaupun dalam jumlah sedikit akan menimbulkan refleks batuk. Laring dan karina (tempat trakea bercabang menjadi bronkus) adalah yang paling sensitif, dan bronkiolus terminalis dan bahkan alveoli bersifat sensitif terhadap rangsangan bahan kimia korosif seperti gas sulfur dioksida atau klorin. Impuls aferen yang berasal dari saluran pernapasan terutama berjalan melalui nervus vagus ke medula otak. Di sana, suatu rangkaian peristiwa otomatis digerakkan oleh lintasan neuronal medula, yang menyebabkan efek sebagai berikut.

Pertama, kira-kira 2,5 L udara diinspirasi secara cepat. Kedua, epiglotis menutup; dan pita suara menutup erat-erat untuk menjerat udara dalam paru. Ketiga, otot-otot abdomen berkontraksi dengan kuat mendorong diafragma, sedangkan otot-otot ekspirasi lainnya, seperti interkostalis internus, juga berkontraksi dengan kuat. Akibatnya, tekanan dalam paru meningkat secara cepat sampai 100 mm Hg atau lebih. Keempat, pita suara dengan epiglotis sekonyong-konyong terbuka lebar, sehingga udara bertekanan tinggi dalam paru ini meledak keluar. Tentu saja, udara ini kadang-kadang dikeluarkan dengan kecepatan 75 sampai 100 mil/ jam. Hal yang penting, adalah kompresi kuat pada paru yang menyebabkan bronkus dan trakea menjadi kolaps melalui invaginasi bagian yang tidak berkartilago ke arah dalam, akibatnya udara yang meledak tersebut benar-benar mengalir melalui celah-celah bronkus dan trakea. Udara yang mengalir dengan cepat tersebut biasanya membawa pula benda asing apa pun yang terdapat dalam bronkus atau trakea.

### Refleks Bersin

Refleks bersin sangat mirip dengan refleks batuk kecuali bahwa refleks ini berlangsung pada saluran hidung, bukan pada saluran pernapasan bagian bawah. Rangsangan awal yang menimbulkan refleks bersin adalah iritasi dalam saluran hidung, impuls aferen berjalan dalam nervus kelima menuju medula, tempat refleks ini dicetuskan. Terjadi serangkaian reaksi yang mirip dengan refleks batuk; tetapi, uvula ditekan, sehingga sejumlah besar udara dengan cepat melalui hidung, dengan demikian membantu membersihkan saluran hidung dari benda asing

### Fungsi Pernapasan Normal pada Hidung

Saat udara mengalir melalui hidung, terdapat tiga fungsi berbeda yang dikerjakan oleh rongga hidung: (1) udara *dihangatkan* oleh permukaan konka dan septum yang luas, dengan total area kira-kira 160 cm2 (lihat Gambar 37-8); (2) udara *dilembapkan sampai hampir lembap sempurna* bahkan sebelum udara meninggalkan hidung, dan (3) udara *disaring sebagian*. Semua fungsi ini secara bersama-sama disebut fungsi *pelembap udara* saluran napas bagian atas. Biasanya, suhu udara inspirasi meningkat sampai 1°F melebihi suhu tubuh dan dengan kejenuhan uap air 2 sampai 3 persen sebelum udara mencapai trakea. Bila orang bernapas melalui pipa langsung ke trakea (seperti pada trakeostomi), pendinginan dan terutama efek pengeringan di bagian bawah paru dapat menimbulkan kerusakan dan infeksi paru yang serius.

**Fungsi Penyaringan Hidung.** Bulu-bulu pada pintu masuk lubang hidung penting untuk menyaring partikel-partikel besar. Walaupun demikian, jauh lebih penting untuk mengeluarkan partikel melalui *presipitasi turbulen*. Artinya, udara yang mengalir melalui saluran hidung membentur banyak dinding penghalang: konka (disebut juga *turbinales* sebab konka menimbulkan turbulensi udara), septum; dan dinding faring. Tiap kali udara membentur penghalang ini, udara harus mengubah arah alirannya. Partikel-partikel yang tersuspensi dalam udara, mempunyai momentum dan massa yang jauh lebih besar daripada udara, sehingga tidak dapat mengubah arah perjalanannya secepat udara. Oleh karena itu, partikel-partikel tersebut terus maju ke depan, membentur permukaan penghalang-penghalang ini, dan kemudian dijerat oleh mukus pelapis dan diangkut oleh silia ke faring untuk ditelan.

**Ukuran Partikel yang Terjerat dalam Saluran Pernapasan.** Mekanisme turbulensi hidung untuk mengeluarkan partikel dari udara begitu efektif sehingga hampir tidak ada partikel dengan ukuran diameter lebih besar dari 6 mikrometer yang dapat masuk ke paru melalui hidung. Ukuran ini lebih kecil daripada ukuran sel darah merah.

Partikel-partikel yang tersisa, kebanyakan partikel yang berukuran antara 1 dan 5 gm *mengendap* dalam bronkiolus kecil sebagai akibat dari *presipitasi gravitasi*. Contohnya, penyakit bronkiolus terminalis biasa terjadi pada penggali tambang batu bara akibat menetapnya partikel-partikel debu. Beberapa partikel lebih kecil yang tersisa (diameter lebih kecil dari 1 gm) *berdifusi* melewati dinding alveoli dan melekat pada cairan alveolus. Tetapi, banyak partikel yang diameternya lebih kecil dari 0,5 gm tetap tersuspensi dalam udara alveolus dan akhirnya dikeluarkan melalui ekspirasi. Misalnya, partikel-partikel asap rokok yang ukurannya sekitar 0,3 mikrometer. Partikel-partikel ini hampir tidak ada yang diendapkan dalam saluran napas sebelum sampai ke alveoli. Sayangnya, lebih dari sepertiganya mengendap dalam alveoli melalui proses difusi, dengan membentuk suspensi yang tetap seimbang dan dikeluarkan dalam udara ekspirasi.

Banyak partikel yang terjerat dalam alveoli dikeluarkan oleh *makrofag alveolus,* seperti yang dijelaskan pada Bab 33, dan partikel lainnya dibawa keluar oleh aliran limfatik paru. Partikel yang berlebihan dapat menyebabkan pertumbuhan jaringan fibrosa dalam septum alveolus, sehingga menimbulkan cacat permanen.

### Vocalization

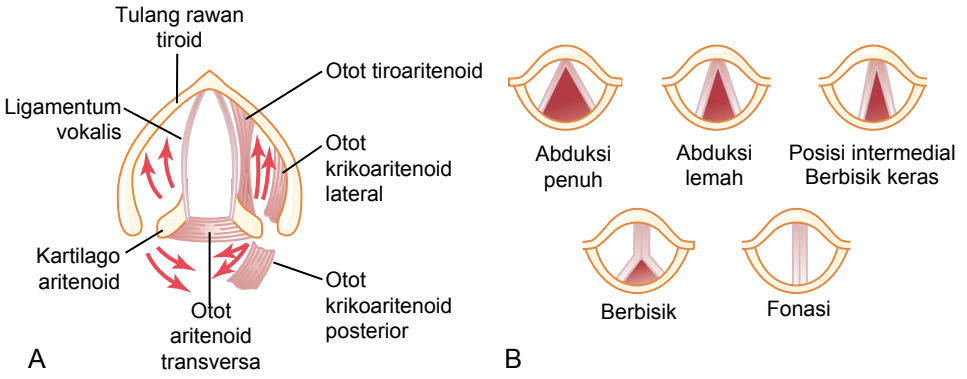
Proses berbicara tidak hanya melibatkan sistem pernapasan saja tetapi juga (1) pusat pengatur saraf bicara spesifik dalam korteks serebri, yang akan dibahas pada Bab 57, (2) pusat pengatur pernapasan di otak, dan (3) struktur artikulasi dan resonansi pada rongga mulut dan hidung. Berbicara diatur oleh dua fungsi mekanis: (1) *fonasi,* yang dilakukan oleh laring, dan (2) *artikulasi*, yang dilakukan oleh struktur pada mulut.

**Fonasi.** Laring, yang diperlihatkan pada Gambar 37-9A khususnya berperan sebagai penggetar (vibrator). Elemen yang bergetar adalah lipatan pita suara, yang umumnya disebut pita suara. Pita suara menonjol dari dinding lateral laring ke arah tengah glotis; pita suara ini diregangkan dan diatur posisinya oleh beberapa otot spesifik pada laring itu sendiri.

Gambar 37-9B menggambarkan pita suara seperti yang tampak bila kita melihat ke dalam glotis dengan menggunakan laringoskop. Selama pernapasan normal, pita akan terbuka lebar agar aliran udara mudah lewat. Selama fonasi, pita menutup bersama-sama sehingga aliran udara di antara pita tersebut akan menghasilkan getaran (vibrasi). Kuatnya getaran terutama ditentukan oleh derajat peregangan pita, tetapi juga oleh bagaimana kerapatan pita satu sama lain dan oleh massa pada tepinya.

Gambar 37-9A memperlihatkan irisan lipatan pita suara setelah lapisan epitel mukosanya dibuang. Tepat di sebelah dalam setiap pita terdapat ligamen elastik yang kuat dan disebut *ligamen vokalis*. Ligamen ini melekat di sebelah anterior dari *kartilago tiroid* yang besar, yaitu kartilago yang menonjol dari permukaan anterior leher dan disebut "jakun". Di sebelah posterior, ligamen vokalis direkatkan *pada prosesus vokalis* dari kedua *kartilago aritenoid*. Bagian bawah kartilago tiroid dan kartilago aritenoid ini berartikulasi dengan kartilago lain, yaitu *kartilago krikoid* (tidak tampak dalam Gambar 37-9).

Pita suara dapat diregangkan baik oleh rotasi kartilago tiroid ke depan maupun oleh rotasi posterior dari kartilago aritenoid, yang diaktivasi oleh otot-otot yang meregang dari kartilago tiroid dan kar-




**Gambar 37-9** A,Anatomi Earing. 8, Fungsi laring pada fonasi, yang memperlihatkan posisi pita suara selama berbagai tipe fonasi. (Dimodifikasi dari Greene MC: The Voice and Its Disorders. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1980.)

kartilago aritenoid ke kartilago krikoid. Otot-otot yang terletak di dalam pita suara di sebelah lateral ligamen vokalis, yaitu otot tiroaritenoid, dapat menarik kartilago aritenoid ke arah kartilago tiroid dan, oleh karena itu, melonggarkan pita suara. Pergerakan otot-otot ini *di dalam* pita suara juga dapat mengubah *bentuk dan massa pada tepi pita suara*, menajamkannya untuk menghasilkan bunyi dengan nada tinggi dan menumpulkannya untuk suara yang lebih rendah (*bass*).

Terdapat beberapa kelompok otot laring kecil yang terletak di antara kartilago aritenoid dan kartilago krikoid dan dapat merotasikan kartilago ini ke arah dalam atau ke arah luar, atau menarik dasarnya bersama-sama atau memisahkannya, untuk menghasilkan berbagai konfigurasi pita suara seperti yang tampak dalam Gambar 37-9B.

**Artikulasi dan Resonansi.** Tiga organ artikulasi yang utama yaitu bibir, lidah, dan palatum mole. Ketiga organ ini tidak kita bahas secara terperinci sebab kita telah mengenal pergerakan organ-organ ini selama berbicara dan vokalisasi lainnya.

Bagian yang termasuk resonator adalah mulut, hidung dan sinus nasal yang berhubungan, fartn& dan bahkan rongga dada sendiri. Sekali lagi, kita sudah mengenal sifat resonansi struktur-struktur ini. Misalnya, fungsi resonator hidung diperlihatkan oleh perubahan kualitas suara bila seseorang menderita pilek berat yang menghambat aliran udara ke resonator-resonator ini.

## Daftar Pustaka


Anthony M: The obesity hypoventilation syndrome, *Respir Care* 53:1723, 2008.

Daniels CB, Orgeig S: Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing, *News Physiol Sci* 18:151, 2003.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system, *Physiol Rev* 79:325, 1999.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange, *Physiol Rev* 84:385, 2004.

Mason RJ, Greene K, Voelker DR: Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 275:L1, 1998.

McConnell AK, Romer LM: Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training, *Sports Med* 34:117, 2004.

Paton JF, Dutschmann M: Central control of upper airway resistance regulating respiratory airflow in mammals, *J Anat* 201:319, 2002.

Pavord ID, Chung KF: Management of chronic cough, *Lancet* 371:1375, 2008.

Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange, *News Physiol Sci* 19:55, 2004. Sant'Ambrogio G, Widdicombe J: Reflexes from airway rapidly adapting receptors, *Respir Physiol* 125:33, 2001.

Uhlig S, Taylor AE: *Methods in Pulmonary Research*, Basel, 1998, Birkhauser Verlag.

Voynow JA, Rubin BK: Mucins, mucus, and sputum, *Chest* 135:505, 2009. West JB: *Respiratory Physiology*, New York, 1996, Oxford University Press. West JB: Why doesn't the elephant have a pleural space? *News Physiol Sci* 17:47, 2002.

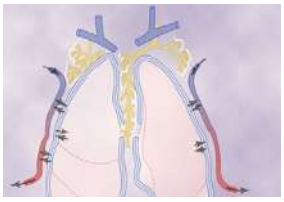
Widdicombe J: Reflexes from the lungs and airways: historical perspective, *J Appl Physiol* 101:628, 2006.

Widdicombe J: Neuroregulation of cough: implications for drug therapy, *Curr Opin Pharmacol* 2:256, 2002.

Wright JR: Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense, *J Clin Invest* 111:1453, 2003.

Zeitels SM, Healy GB: Laryngology and phonosurgery. *N Engl J Med* 349:882, 2003.

# Sirkulasi Paru, Edema Paru, Cairan Pleura



Paru memiliki dua sirkulasi: (1) *Sirkulasi bertekanan tinggi beraliran rendah* yang menyampaikan darah arteri sistemik ke trakea, cabang bronkiolus termasuk bronkiolus terminalis, jaringan penunjang paru, dan lapisan paling luar *(adventia)* arteri dan vena pulmonalis. *Arteri bronkial*, yang merupakan cabang dari aorta torakal, menyampaikan sebagian besar darah arteri sistemik ini pada tekanan yang sedikit lebih rendah dari tekanan aorta. (2) *Sirkulasi bertekanan-rendah, beraliran-tinggi*, yang menyampaikan darah vena dari seluruh bagian tubuh ke kapiler alveoli di mana oksigen ditambahkan dan karbon dioksida dibuang. *Arteri pulmonalis*, yang menerima darah dari ventrikel kanan, beserta percabangan arterinya membawa darah ke kapiler alveoli untuk pertukaran gas dan vena pulmonalis mengembalikan darah ke atrium kiri untuk selanjutnya dipompa oleh ventrikel kiri menuju sirkulasi sistemik

Pada bab ini kita akan membahas aspek-aspek khusus distribusi aliran darah dan hemodinamik lain sirkulasi paru, yang terutama penting untuk pertukaran gas di paru.

## Anatomi Fisiologis Sistem Sirkulasi Paru

**Pembuluh Darah Paru.** Panjang arteri pulmonalis hanya 5 cm di luar apeks ventrikal kanan dan kemudian terbagi menjadi cabang utama kanan dan kiri, yang menyediakan darah ke kedua paru yang bersangkutan.

Arteri pulmonalis juga tipis, ketebalan dindingnya sepertiga ketebalan dinding aorta. Cabang-cabang arteri pulmonalis sangat pendek, dan semua arteri pulmonalis, termasuk arteri yang lebih kecil dan arteriol, memiliki diameter yang lebih besar daripada arteri-arteri sistemik yang sederajat. Hal ini disertai dengan kenyataan bahwa pembuluh darah paru sangat tipis dan dapat mengembang, membuat sistem arteri pulmonalis menjadi suatu sistem dengan *komplians yang sangat besar*, rata-rata hampir 7 ml/mm Hg, yang sama dengan komplians seluruh sistem arteri sistemik. Komplians yang besar ini menyebabkan arteri pulmonalis mampu menampung curah volume sekuncup dari ventrikel kanan.

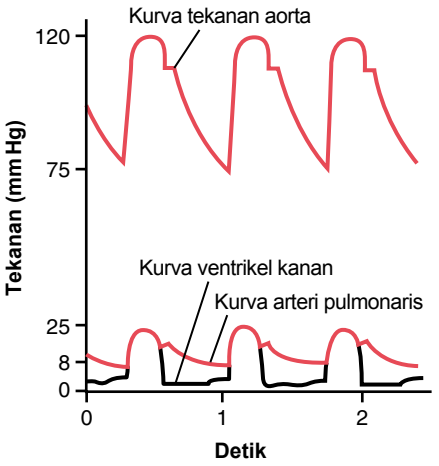
Vena-vena paru, seperti juga arteri pulmonalis, berukuran pendek. Vena-vena ini akan segera mengosongkan darah ke dalam atrium kiri.

**Pembuluh Darah Bronkial.** Darah juga mengalir ke paru melalui beberapa arteri bronkial kecil yang berasal dari sirkulasi sistemik, berjumlah sekitar 1 sampai 2 persen curah jantung total. Darah arteri bronkial ini merupakan darah *teroksigenasi*, berbeda dengan darah dalam arteri pulmonalis yang terdeoksigenasi sebagian. Darah ini menyuplai jaringan penunjang paru, termasuk jaringan ikat, septa, dan bronki besar maupun kecil. Sesudah darah arteri bronkial melewati jaringan penunjang, darah masuk ke dalam vena-vena paru dan *masuk ke atrium kiri, dan bukan kembali ke atrium kanan.* Oleh karena itu, aliran ke dalam atrium kiri dan curah ventrikel kiri kira-kira 1 sampai 2 persen lebih besar daripada curah ventrikel kanan.

**Saluran Limfe.** Pembuluh limfe terdapat di semua jaringan penunjang paru, dimulai pada ruang jaringan ikat yang mengelilingi bronkiolus terminalis, berjalan ke hilus paru, dan kemudian terutama masuk ke dalam *duktus limfatik torasikus kanan*. Partikel kecil yang memasuki alveoli sebagian diangkut melalui saluran-saluran ini, dan protein plasma yang keluar dari kapiler paru juga diangkut dari jaringan paru, dengan demikian membantu untuk mencegah edema paru.

## Tekanan dalam Sistem Paru

**Tekanan dalam Sistem Paru** Kurva tekanan nadi di ventrikel kanan dan arteri pulmonalis terlihat pada bagian bawah Gambar 38-1. Kurva ini terlihat berbeda dengan kurva tekanan aorta yang jauh lebih tinggi seperti terlihat pada bagian atas gambar. Tekanan sistolik di ventrikel kanan pada orang normal rata-rata sekitar 25 mm Hg, sedangkan tekanan diastolik rata-rata sekitar 0 sampai 1 mm Hg, nilai yang hanya merupakan seperlima dari nilai di ventrikal kiri.



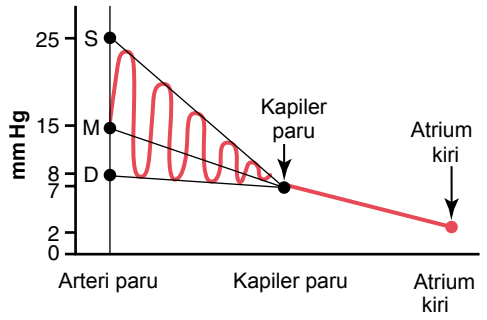

**Gambar 38-1** Gambaran tekanan nadi di ventrikel kanan, arteri pulmonalis, dan aorta.

**Tekanan di Arteri Pulmonalis** Selama sistol, tekanan di arteri pulmonalis pada dasarnya sama dengan tekanan di ventrikel kanan, seperti terlihat pada Gambar 38-1. Akan tetapi, setelah katup pulmonal menutup pada akhir sistol, maka tekanan ventrikel menurun seketika, sedangkan tekanan arteri pulmonalis menurun secara lambat sewaktu darah mengalir melalui kapiler paru.

Seperti terlihat dalam Gambar 38-2, *tekanan sistolik arteri pulmonalis* rata-rata sekitar 25 mm Hg pada orang normal, sedangkan *tekanan diastolik arteri pulmonalis* kira-kira 8 mm Hg, dan tekanan *arteri pulmonalis rata-rata* adalah 15 mm Hg.

**Tekanan Kapiler Paru.** Tekanan kapiler paru rata-rata, seperti terlihat dalam Gambar 38-2, besarnya kira-kira 7 mm Hg. Makna tekanan kapiler yang rendah ini akan dibicarakan secara detail dalam bab yang berhubungan dengan fungsi pertukaran cairan di kapiler paru.

**Tekanan Atrium Kiri dan Vena Paru.** Tekanan rata-rata di atrium kiri dan vena-vena paru utama rata-rata sekitar 2 mm Hg pada manusia yang berbaring terlentang, , tekanan ini bervariasi mulai dari serendah 1 mm Hg sampai setinggi 5 mm




**Gambar 38-2** Tekanan pada berbagai pembuluh darah di paru D, diastolik; M, rata-rata; S, sistolik; kurva abu-abu pulsasi arteri.

Hg. Biasanya tidak mungkin untuk mengukur tekanan atrium kiri manusia dengan menggunakan alat ukur langsung, karena sulit untuk memasukkan kateter melalui ruang jantung ke atrium kiri. Akan tetapi, tekanan atrium kiri sering dapat diperkirakan dengan nilai ketepatan yang sedang dengan cara mengukur tekanan jepitan paru (*pulmonary wedge pressure*). Ini diperoleh dengan memasukkan kateter, mula-mula melalui vena perifer ke atrium kanan, dan kemudian melalui sisi kanan jantung melewati arteri pulmonalis masuk ke dalam salah satu cabang kecil arteri pulmonalis, akhirnya, mendorong kateter sampai *terjepit erat di cabang arteri kecil.*

Tekanan kemudian diukur melalui kateter, disebut "tekanan jepitan", yang besarnya kira-kira 5 mm Hg. Dikarenakan semua aliran darah di arteri kecil yang terjepit tersebut telah dihentikan, dan pembuluh darah yang berlanjut dari arteri itu membuat hubungan langsung dengan kapiler paru, maka tekanan jepitan ini biasanya hanya 2 sampai 3 mm Hg lebih besar daripada tekanan atrium kiri. Bila tekanan atrium kiri meningkat ke nilai yang tinggi, maka tekanan jepitan paru juga akan meningkat. Oleh karena itu, pengukuran tekanan jepitan dapat dipakai untuk mempelajari secara klinis perubahan pada tekanan kapiler paru dan tekanan di atrium kiri pada pasien dengan gagal jantung kongestif.

## Volume Darah di Paru

Volume darah di paru kira-kira 450 ml sekitar 9 persen dari volume darah total pada seluruh sistem sirkulasi. Kira-kira 70 ml dari volume darah di paru berada di kapiler paru, sedangkan sisanya terbagi sama rata antara arteri dan vena paru.

**Paru Berfungsi sebagai Tempat Penyimpanan Darah** Pada berbagai keadaan fisiologis dan patologis, jumlah darah di paru dapat bervariasi dari separuh sampai dengan dua kali normal. Sebagai contoh, bila seseorang menghembuskan udara dengan sangat kuat, akan timbul tekanan tinggi di paru seperti meniup terompet-sebanyak 250 ml darah dapat dikeluarkan dari sistem sirkulasi paru ke sirkulasi sistemik. Begitu pula, hilangnya darah dari sirkulasi sistemik, karena perdarahan dapat dikompensasi sebagian oleh perpindahan darah secara otomatis dari paru ke pembuluh sistemik.

**Patologi Jantung Dapat Memindahkan Darah dari Sirkulasi Sistemik ke Sirkulasi Paru.** Gagal jantung kiri atau peningkatan tahanan terhadap aliran darah melalui katup mitral akibat stenosis mitralis atau regurgitasi mitralis menyebabkan darah terbendung di sirkulasi paru, kadang-kadang meningkatkan volume darah paru sampai 100 persen dan menyebabkan kenaikan besar pada tekanan pembuluh paru. Oleh karena volume sirkulasi sistemik kira-kira sembilan kali volume sistem paru, maka perpindahan darah dari satu sistem ke sistem lainnya akan sangat memengaruhi sistem paru tetapi biasanya kurang berpengaruh terhadap sirkulasi sistemik.

## Aliran Darah yang melalui Paru dan Distribusinya

Aliran darah yang melalui paru pada dasarnya sama dengan curah jantung. Dengan demikian, faktor-faktor yang mengendalikan curah jantung, terutama faktor-faktor perifer, seperti dibicarakan pada Bab 20, juga mengendalikan alirah darah paru. Dalam kondisi yang umum, pembuluh paru berfungsi sebagai tabung yang pasif dan mudah meregang, yang akan membesar seiring dengan peningkatan tekanan dan mengecil pada penurunan tekanan. Untuk oksigenasi darah secara optimal, maka darah harus didistribusikan ke segmen-segmen paru yang alveolinya teroksigenasi dengan baik. Hal ini dicapai melalui mekanisme berikut.

**Penurunan Oksigen Alveolus Mengurangi Aliran Darah Alveolus Setempat dan Mengatur Distribusi Aliran Darah Paru.** Bila konsentrasi oksigen dalam udara di alveoli turun di bawah normal terutama bila turun di bawah 70 persen dari normal ($PO_2$ di bawah 73 mm Hg) pembuluh darah yang letaknya bersebelahan akan berkonstriksi, dan tahanan vaskular meningkat lebih dari lima kali lipat pada kadar oksigen yang sangat rendah. Hal ini *berlawanan dengan efek yang biasanya kita jumpai di pembuluh sistemik*, yang justru berdilatasi sebagai reaksi terhadap oksigen yang rendah. Diduga bahwa konsentrasi oksigen yang rendah ini menyebabkan dibebaskannya zat vasokonstriktor tertentu dari jaringan paru (substansi ini belum ditemukan); selanjutnya zat ini akan meningkatkan konstriksi arteri-arteri kecil dan arteriol. Juga terdapat dugaan bahwa zat vasokonstriktor tersebut akan disekresikan oleh sel epitel alveolus bila sel epitel alveolus tersebut mengalami hipoksia.

Pengaruh oksigen rendah ini terhadap tahanan vaskular paru mempunyai fungsi yang penting: untuk mendistribusikan aliran darah secara sangat efektif. Yaitu, bila ventilasi beberapa alveoli sangat buruk, sehingga konsentrasi oksigen di dalamnya menjadi sangat rendah, maka pembuluh darah setempat akan berkonstriksi. Hal ini menyebabkan darah akan mengalir melalui bagian lain dari paru yang oksigenasinya lebih baik, jadi menimbulkan suatu sistem pengatur otomatis untuk mendistribusikan aliran darah ke berbagai daerah paru sebanding dengan tekanan oksigen alveolusnya.

## Pengaruh Gradien Tekanan Hidrostatik dalam Paru Terhadap Aliran Darah Regional Paru

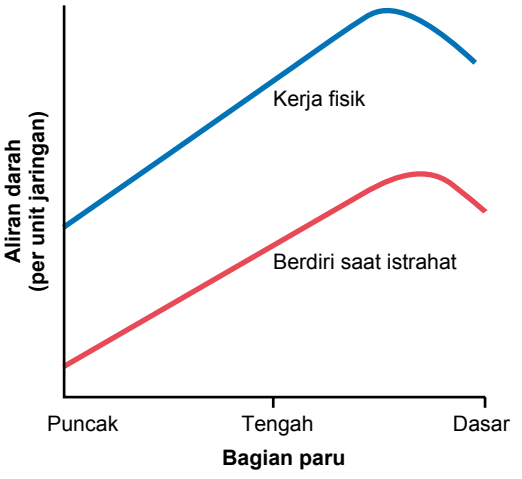
Dalam Bab 15, telah dinyatakan bahwa tekanan darah pada kaki seseorang yang sedang berdiri, dapat sampai 90 mm Hg lebih besar daripada tekanan di tempat setinggi jantung. Ini disebabkan oleh *tekanan hidrostatik* yaitu, oleh berat darah itu sendiri di dalam pembuluh darah. Akibat yang sama, walaupun lebih kecil derajatnya, terjadi di paru. Pada orang dewasa normal yang sedang berdiri tegak, titik terendah pada parunya kira-kira 30 cm di bawah titik tertinggi. Selisih tinggi ini mewakili selisih tekanan sebesar 23 mm Hg, kira-kira 15 mm Hg di atas jantung dan 8 mm Hg di bawah jantung. Artinya, tekanan arteri pulmonalis di bagian paru yang paling atas pada seseorang yang sedang berdiri kira-kira 15 mm Hg lebih rendah daripada tekanan arteri pulmonalis setinggi jantung, dan tekanan di bagian terbawah paru kira-kira 8 mm Hg lebih besar. Selisih tekanan seperti itu menyebabkan pengaruh besar pada aliran darah yang melalui berbagai bagian paru. Hal ini diperlihatkan oleh kurva bagian bawah pada Gambar 38-3, yang melukiskan aliran darah per unit jaringan paru pada berbagai tempat ketinggian paru pada orang yang sedang berdiri tegak. Perhatikan bahwa pada posisi berdiri dalam keadaan istirahat, terdapat aliran kecil di puncak paru tetapi terdapat aliran lima kali lebih besar di paru bagian bawah. Untuk membantu menjelaskan perbedaan ini, maka paru sering dibagi menjadi tiga zona, seperti terlihat dalam Gambar 38-4. Pada tiap-tiap zona, pola aliran darahnya berbeda-beda.

### Zona 1, 2, dan 3 dan Aliran Darah Paru

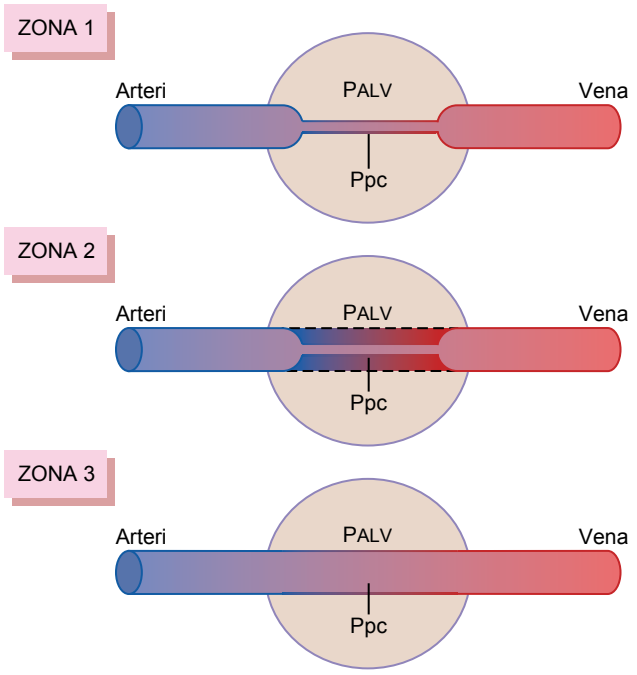
Kapiler dalam dinding alveolus diregangkan oleh tekanan darah di dalamnya, tetapi secara bersamaan juga dikompresi oleh tekanan udara alveolus pada sisi luarnya. Oleh karena itu, setiap kali tekanan udara alveolus paru menjadi lebih besar daripada tekanan darah kapiler, maka kapiler menutup dan tidak ada darah yang mengalir. Pada keadaan paru yang normal maupun patologis, kita dapat menemukan salah satu dari tiga zona (pola) aliran darah paru yang mungkin, sebagai berikut.

*Zona 1: Tidak ada aliran darah pada setiap fase siklus jantung* karena tekanan kapiler alveolus lokal dalam area paru tersebut tidak pernah meningkat lebih tinggi dan tekanan udara alveolus selama fase mana pun dari siklus jantung.

*Zona 2: Aliran darah berkala,* hanya selama tekanan arteri pulmonalis tertinggi karena tekanan sistolik menjadi lebih besar daripada tekanan udara alveolus, tetapi tekanan diastolik kurang dari tekanan udara alveolus.




**Gambar 38-3** Aliran darah pada berbagai bagian di paru, pada seseorang yang berdiri tegak, pada keadaan istirahat dan selama kerja fisik. Perhatikan bahwa bila orang tersebut istirahat, aliran darah pada puncak paru sangat rendah; dan paling banyak mengalir melalui paru-paru bagian bawah.




**Gambar 38-4** Mekanika aliran darah pada ketiga zona aliran darah paru: zona 1, *tanpa aliran* tekanan udara alveolus (PALV) lebih besar daripada tekanan arteri; zona 2, *aliran intermiten* tekanan arteri sistolik meningkat lebih tinggi daripada tekanan udara alveolus, tetapi tekanan arteri diastolik menurun di bawah tekanan udara alveolus; dan zona 3, *aliran kontinu* tekanan arteri dan tekanan kapiler paru ($Ppc_)$ tetap lebih tinggi daripada tekanan udara alveolus sepanjang waktu.

*Zona 3: Aliran darah yang terus-menerus*, karena tekanan kapiler alveolus masih tetap lebih besar daripada tekanan udara alveolus selama seluruh siklus jantung.

Biasanya, paru-paru hanya memiliki zona 2 dan 3 zona 2 (aliran intermiten) pada apeks, dan zona 3 (aliran terus menerus) pada semua daerah yang lebih rendah. Sebagai contoh, bila seseorang berdiri dalam posisi tegak, maka tekanan arteri pulmonalis pada apeks paru menjadi sekitar 15 mm Hg lebih rendah daripada tekanan pada tempat setinggi jantung. Oleh karena itu tekanan sistolik apikal hanya 10 mm Hg (25 mm Hg pada tempat setinggi jantung dikurangi selisih tekanan hidrostatik sebesar 15 mm Hg). Tekanan apikal 10 mm Hg ini lebih besar daripada tekanan nol udara alveolus, sehingga selama sistol darah mengalir melalui kapiler apeks paru. Sebaliknya, selama diastol, tekanan diastolik pada tempat setinggi jantung besarnya 8 mm Hg yang tidak cukup untuk mendorong darah sampai 15 mm Hg (gradien tekanan hidrostatik), yang dibutuhkan agar darah mengalir dalam kapiler selama diastolik. Oleh karena itu, darah yang mengalir melalui bagian apeks paru bersifat intermiten, mengalir selama sistol tetapi berhenti selama diastol; hal ini disebut *zona 2 aliran darah*. Pada paru normal, zona 2 aliran darah berawal dari kurang lebih 10 cm di atas pertengahan jantung dan dari sini meluas ke arah puncak paru.

Pada regio paru yang lebih bawah, kira-kira mulai dari 10 cm di atas ketinggian jantung lalu mengarah ke dasar paru, maka tekanan arteri pulmonalis selama sistol dan diastol tetap lebih besar daripada tekanan nol udara di alveolus. Oleh karena itu, terjadi aliran yang terus-menerus di dalam kapiler alveolus, yang berarti merupakan zona 3 aliran darah. Juga, bila seseorang berada dalam posisi berbaring, maka tidak ada bagian paru yang lebih tinggi beberapa sentimeter di atas ketinggian jantung. Pada kasus ini, aliran darah pada orang normal seluruhnya merupakan zona 3, termasuk di bagian apeks paru.

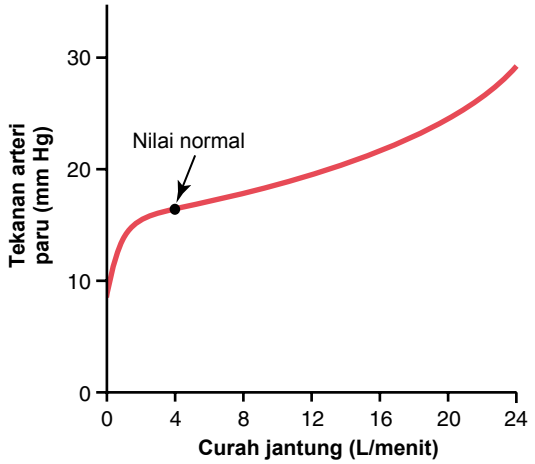
**Zona 1 Aliran Darah Hanya Terjadi pada Keadaan Abnormal.** Zona 1 aliran darah, yaitu berarti tidak ada darah mengalir selama siklus jantung, terjadi bila tekanan arteri sistolik paru terlalu rendah atau tekanan alveous terlalu tinggi untuk memungkinkan aliran. Sebagai contoh, jika seseorang yang berdiri tegak bernapas melawan tekanan udara positif sehingga tekanan udara intra-alveolus paling sedikit 10 mm Hg lebih besar dari normal tetapi tekanan darah sistolik paru bersifat normal, akan timbul zona 1 aliran darah tidak ada aliran darah pada apeks paru. Contoh lain timbulnya zona 1 aliran darah adalah pada orang dengan posisi tegak yang tekanan arteri sistolik parunya sangat rendah, seperti yang mungkin tenjadi setelah perdarahan hebat.

**Pengaruh Kerja Fisik terhadap Aliran Darah yang melalui Berbagai Bagian Paru.** Dengan melihat kembali Gambar 38-3, kita dapat melihat bahwa aliran darah di semua bagian paru meningkat selama kerja fisik. Peningkatan aliran di puncak paru dapat mencapai 700 hingga 800 persen, sedangkan kenaikan di bagian bawah paru mungkin tidak lebih dari 200 sampai 300 persen. Penyebab perbedaan ini adalah tekanan vaskular paru yang cukup tinggi selama kerja fisik untuk mengubah apeks paru dari pola zona 2 menjadi pola zona 3.

### Peningkatan Curah Jantung Selama Kerja Fisik Berat Normalnya Diakomodasi oleh Sirkulasi Paru tanpa Peningkatan Besar pada Tekanan Arteri Pulmonal

Selama kerja fisik berat, aliran darah melalui paru meningkat sampai empat hingga tujuh kali lipat. Aliran ekstra ini ditampung dalam paru melalui tiga cara: (1) dengan meningkatkan jumlah kapiler yang terbuka, kadang-kadang sampai tiga kali lipat; (2) dengan meregangkan semua kapiler dan meningkatkan kecepatan aliran di setiap kapiler lebih dari dua kali lipat; dan (3) dengan meningkatkan tekanan arteri pulmonalis. Pada orang yang normal, dua perubahan yang pertama akan sangat menurunkan tahanan vaskular paru sehingga tekanan arteri pulmonalis meningkat sangat sedikit, bahkan selama kerja fisik yang maksimum; efek ini diperlihatkan pada Gambar 38-5.

Kemampuan paru untuk menampung kenaikan aliran darah yang besar selama kerja fisik tanpa meningkatkan tekanan arteri pulmonalis akan menghemat energi jantung sisi kanan dan mencegah kenaikan tekanan kapiler paru yang berarti, sehingga juga mencegah terjadinya edema paru.




**Gambar 38-5** Pengaruh peningkatan curah jantung selama kerja fisik terhadap tekanan arteri pulmonalis rata-rata.

### Fungsi Sirkulasi Paru ketika Tekanan Atrium Kiri Meningkat Akibat Gagal Jantung Kiri

Pada orang sehat, tekanan atrium kiri hampir tidak pernah meningkat di atas +6 mm Hg, bahkan selama kerja fisik yang berat. Perubahan tekanan atrium kiri yang sedikit ini hampir tidak berpengaruh terhadap fungsi sirkulasi paru karena hanya akan mengembangkan venula-venula paru dan membuka lebih banyak kapiler sehingga darah dari arteri pulmonalis terus mengalir dengan kecepatan yang hampir sama.

Bila sisi kiri jantung mengalami kegagalan, maka darah mulai terbendung dalam atrium kiri. Sebagai akibatnya, tekanan atrium kiri dapat meningkat dari nilai normalnya 1 sampai 5 mm Hg mencapai 40 sampai 50 mm Hg. Peningkatan awal tekanan atrium, sampai sekitar 7 mm Hg, sedikit memengaruhi fungsi sirkulasi paru. Tetapi bila tekanan atrium meningkat lebih dari 7 atau 8 mm Hg, maka peningkatan tekanan atrium kiri selanjutnya di atas nilai ini akan menyebabkan peningkatan tekanan arteri pulmonalis dengan nilai yang hampir sama besar, sehingga menyebabkan peningkatan beban pada jantung kanan. Setiap peningkatan tekanan atrium kiri di atas 7 atau 8 mm Hg juga akan meningkatkan tekanan kapiler hampir sama besarnya. Bila tekanan atrium kiri telah meningkat di atas 30 mm Hg, akan menyebabkan peningkatan yang serupa pada tekanan kapiler, lalu akan terjadi edema paru, seperti yang kita bahas kemudian dalam bab ini.

## Dinamika Kapiler Paru

Pertukaran gas antara udara alveolus dan darah kapiler paru akan dibicarakan pada Bab 39. Akan tetapi, penting untuk kita perhatikan di sini bahwa dinding alveolus dilapisi oleh begitu banyak kapiler, sehingga pada banyak tempat, kapiler-kapiler hampir bersentuhan satu sama lain. Oleh karena itu, sering kali dikatakan bahwa darah kapiler mengalir di dalam dinding alveolus seperti "lembaran", dan bukannya mengalir dalam pembuluh tersendiri.

**Tekanan Kapiler Paru.** Tidak pernah dilakukan pengukuran tekanan kapiler paru secara langsung. Akan tetapi, pengukuran "isogravimetrik" pada tekanan kapiler paru, dengan memakai teknik seperti yang dijelaskan pada Bab 16, telah menghasilkan nilai sebesar 7 mm Hg. Ini mungkin sangat mendekati kebenaran, karena tekanan atrium kiri rata-rata adalah sekitar 2 mm Hg dan tekanan arteri pulmonalis rata-rata hanya 15 mm Hg, sehingga tekanan kapiler paru rata-rata harus terletak di antara kedua nilai tersebut.

**Lamanya Darah Berada di Kapiler Paru.** Dari penelitian histologis tentang luas penampang total semua kapiler paru, dapat dihitung bahwa bila curah jantung normal, darah mengalir melalui kapiler paru dalam waktu 0,8 detik. Bila curah jantung meningkat, akan memperpendek waktu ini sampai sesingkat-singkatnya 0,3 detik. Waktu ini akan semakin pendek bila kapiler-kapiler lain, yang biasanya kolaps, menjadi terbuka untuk menampung peningkatan aliran darah. Jadi, dalam waktu kurang dari 1 detik, darah yang mengalir melalui kapiler alveolus menjadi teroksigenasi dan melepaskan kelebihan karbon dioksidanya.

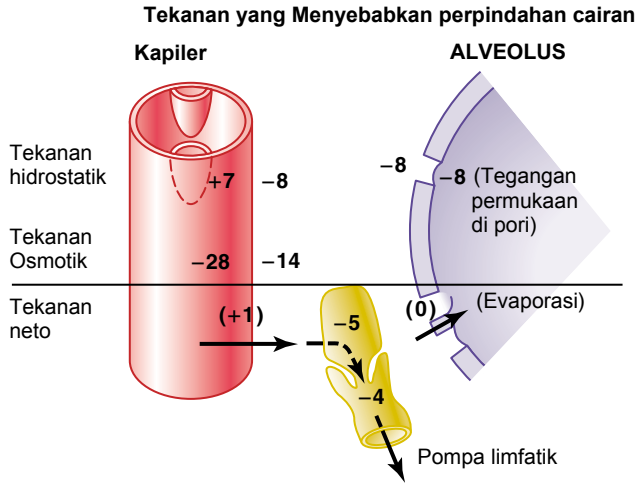
### Pertukaran Cairan Kapiler dalam Paru, dan Dinamika Cairan Interstisial Paru

Dinamika pertukaran cairan yang melalui membran kapiler paru *secara kualitatif* sama dengan dinamika cairan pada jaringan perifer. Namun, *secara kuantitatif* terdapat beberapa perbedaan penting, sebagai berikut.

1. Tekanan kapiler paru cukup rendah, kurang lebih 7 mm Hg, dibandingkan dengan tekanan kapiler fungsional di jaringan perifer yang sangat tinggi, yaitu sekitar 17 mm Hg.
2. Tekanan cairan interstisial dalam paru sedikit lebih negatif daripada tekanan cairan interstisial di jaringan subkutan perifer. (Tekanan ini telah diukur melalui dua cara: dengan menggunakan mikropipet yang disisipkan ke dalam interstisium paru, memberi nilai sekitar —5 mm Hg, dan melalui pengukuran tekanan absorpsi yang dilakukan pada cairan dari alveoli, yang memberi nilai sekitar —8 mm Hg.)
3. Kapiler paru relatif mudah dilalui oleh molekul protein, sehingga tekanan osmotik koloid pada cairan interstisial paru kira-kira 14 mm Hg, sedangkan tekanan osmotik koloid di jaringan perifer kurang dari separuh nilai ini.
4. Dinding alveolus sangat tipis, dan epitel alveolus yang menutupi permukaan alveolus sangat Iemah sehingga sel-sel ini dapat dirusak oleh setiap tekanan positif dalam ruang interstisial yang lebih besar daripada tekanan udara alveolus (> 0 mm Hg), yang menyebabkan cairan melimpah dari ruang interstisial ke dalam alveolus.

Sekarang mari kita lihat bagaimana perbedaan kuantitatif ini memengaruhi dinamika cairan paru.

**Hubungan Timbal Balik antara Tekanan Cairan Interstisial dan Tekanan Lain dalam Paru.** Gambar 38-6 melukiskan sebuah kapiler paru, sebuah alveolus paru, dan kapiler limfatik yang mendrainase ruang interstisial antara kapiler darah dan alveolus. Perhatikan keseimbangan daya pada membran kapiler, sebagai berikut.




**Gambar 38-6** Tekanan osmotik dan hidrostatik datam mm Hg pada kapiler (*kiri*) dan membran alveolus (*kanan)* paru. Juga metukiskan ujung pembuluh limfatik (*tengah*) yang memompa cairan dari ruang interstisial paru. (Dimodifikasi dari Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1975.)

| | mm Hg |
|---|---|
| *Daya yang cenderung menyebabkan perpindahan cairan keluar dari kapiler dan masuk ke dalam interstisium paru:* | |
| Tekanan kapiler | 7 |
| Tekanan osmotik koloid cairan interstisial | 14 |
| Tekanan negatif cairan interstisial | 8 |
| TOTAL DAYA KELUAR | 29 |
| *Daya yang cenderung menyebabkan absorpsi cairan ke dalam kapiler:* | |
| Tekanan osmotik koloid plasma | 28 |
| TOTAL DAYA KE DALAM | 28 |

Jadi, daya keluar normal sedikit lebih besar daripada daya ke dalam, sehingga menimbulkan adanya *tekanan filtrasi rata-rata* pada membran kapiler paru yang dapat dihitung sebagai berikut.

| | mm Hg |
|---|---|
| Total tekanan ke luar | +29 |
| Total tekanan ke datam | −28 |
| TEKANAN FILTRASI RATA-RATA | +1 |

Tekanan filtrasi ini menyebabkan timbulnya sedikit aliran cairan yang kontinu dari kapiler paru ke dalam ruang interstisial, dan kecuali untuk sejumlah kecil yang menguap di alveoli, cairan ini dipompa kembali ke dalam sirkulasi melalui sistem limfatik paru.

**Tekanan interstisial Paru yang Negatif dan Mekanisme untuk Menjaga agar Alveoli Tetap "Kering".** Apa yang mencegah terisinya alveoli dengan cairan pada keadaan normal? Kita cenderung pertama kali berpikir bahwa epitel alveolus cukup kuat dan cukup berkesinambungan untuk menjaga agar cairan tidak bocor dari ruang interstisial ke dalam alveoli. Hal ini tidak benar, karena percobaan telah membuktikan bahwa selalu ada lubang yang terbuka di antara sel-sel epitel alveolus yang bahkan dapat dilalui oleh molekul protein besar, serta air dan elektrolit.

Namun, jika kita ingat bahwa secara normal kapiler paru dan sistem limfatik paru mempertahankan sedikit *tekanan negatif* dalam ruang interstisial, maka jelaslah bahwa kapan pun terdapat cairan ekstra dalam alveoli, maka cairan itu akan diisap secara mekanis ke dalam interstisium paru melalui lubang kecil di antara sel epitel alveolus. Kemudian kelebihan cairan akan dibawa oleh limfatik paru atau diabsorpsi ke dalam kapiler paru. Jadi, pada keadaan normal, alveolus tetap "kering", kecuali untuk sejumlah kecil cairan yang merembes dari epitel ke permukaan alveolus untuk menjaga kelembapannya.

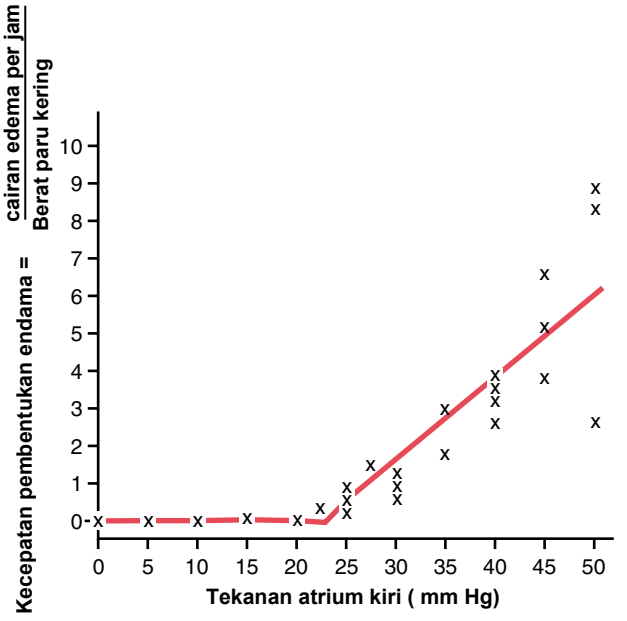
## Edema Paru

Edema paru terjadi dengan cara yang sama seperti edema di tempat lain dalam tubuh. Setiap faktor yang meningkatkan filtrasi cairan keluar dari kapiler paru atau mengganggu fungsi limfatik paru serta menyebabkan tekanan cairan interstisial paru meningkat dari kisaran negatif menjadi kisaran positif akan menyebabkan pengisian cepat sejumlah besar cairan bebas pada ruang interstisial paru dan alveoli.

Penyebab edema paru yang paling umum adalah sebagai berikut.

1. Gagal jantung sisi-kiri atau penyakit katup mitral, dengan konsekuensi peningkatan tekanan vena paru dan tekanan kapiler paru, dan ruang interstisial serta alveoli menjadi banjir.
2. Kerusakan pada membran kapiler paru, yang disebabkan oleh infeksi seperti pneumonia atau terhirupnya bahan-bahan yang berbahaya seperti gas klorin atau gas sulfur dioksida. Masing-masing menyebabkan kebocoran protein plasma dan cairan secara cepat keluar dari kapiler dan masuk ke ruang interstisial paru serta alveoli.

**"Faktor Pengaman Edema Paru."** Pada percobaan dengan binatang, telah ditemukan bahwa tekanan kapiler paru normalnya harus meningkat ke suatu nilai yang setidaknya sama dengan tekanan osmotik koloid plasma kapiler, sebelum




**Gambar 38-7** Kecepatan berpindahnya cairan ke dalam jaringan paru ketika tekanan atrium kiri (dan juga tekanan kapiler paru) ditingkatkan. (Dari Guyton AC dan Lindsey AW: *Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema*. Circ Res 7:649, 1959.)

terjadi edema paru yang nyata. Sebagai contoh, Gambar 38-7 memperlihatkan efek dari nilai tekanan atrium kiri yang berbeda-beda terhadap peningkatan kecepatan pembentukan edema paru pada seekor anjing. Ingatlah bahwa setiap kali tekanan atrium kiri meningkat sampai nilai yang tinggi, maka tekanan kapiler paru meningkat sampai 1 hingga 2 mm Hg lebih besar daripada tekanan atrium kiri. Pada percobaan ini, segera setelah tekanan atrium kiri meningkat di atas 23 mm Hg (menyebabkan tekanan kapiler paru meningkat diatas 25 mm Hg), cairan mulai berakumulasi di dalam paru. Akumulasi cairan ini bertambah semakin cepat, yang selanjutnya akan meningkatkan tekanan kapiler lebih tinggi lagi. Tekanan osmotik koloid plasma selama percobaan ini sama dengan nilai tekanan yang kritis ini, yaitu sebesar 25 mm Hg. Oleh karena itu, pada manusia, yang normalnya memiliki tekanan osmotik koloid plasma sebesar 28 mm Hg, kita dapat meramalkan bahwa tekanan kapiler paru harus meningkat dari nilai normal 7 mm Hg menjadi lebih dari 28 mm Hg untuk menyebabkan timbulnya edema paru, memberikan suatu faktor pengaman akut terhadap edema paru sebesar 21 mm Hg.

**Faktor Pengaman pada Keadaan Kronis.** Bila tekanan kapiler paru terus meningkat secara kronis (sekurang-kurangnya dalam waktu 2 minggu), maka paru menjadi lebih resistan terhadap edema paru karena pembuluh limfe mengembang cukup besar, meningkatkan kemampuannya untuk membawa keluar cairan dari ruang interstisial sampai sepuluh kali lebih banyak. Oleh karena itu, seorang pasien dengan stenosis mitralis kronis, mempunyai tekanan kapiler paru sebesar 40 sampai 45 mm Hg tanpa mengalami edema paru yang mematikan.

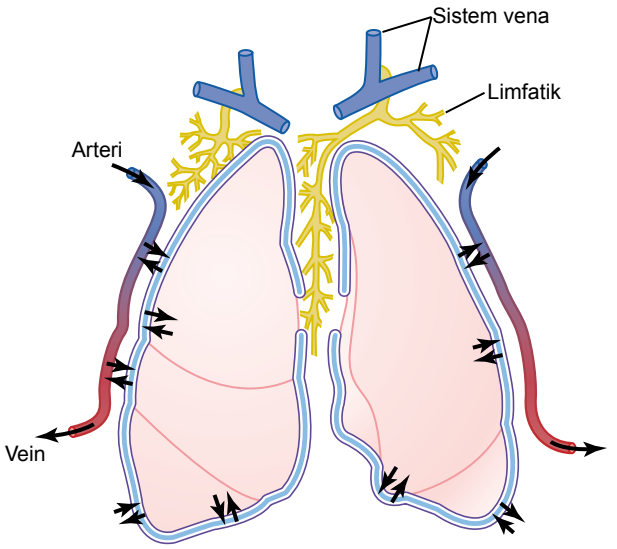
**Cepatnya Kematian pada Edema Paru Akut.** Bila tekanan kapiler paru meningkat sedikit di atas nilai faktor pengaman, edema paru yang mematikan dapat terjadi dalam waktu beberapa jam, atau bahkan dalam waktu 20 hingga 30 menit bila tekanan kapiler meningkat sebesar 25 sampai 30 mm Hg di atas nilai faktor pengaman. Jadi, pada gagal jantung kiri akut, yang dapat menyebabkan tekanan kapiler paru kadang-kadang meningkat sampai setinggi 50 mm Hg, kematian sering terjadi kurang dari 30 menit akibat edema paru akut.

## Cairan dalam Rongga Pleura

Bila paru-paru mengembang dan berkontraksi selama benapas normal, maka paru-paru bergerak ke depan dan ke belakang dalam rongga pleura. Untuk memudahkan pergerakan ini, terdapat lapisan tipis cairan mukoid yang terletak di antara pleura parietalis dan pleura viseralis.

Gambar 38-8 memperlihatkan dinamika pertukaran cairan dalam ruang pleura. Membran pleura merupakan membran serosa mesenkimal yang berpori-pori, tempat sejumlah kecil cairan interstisial bertransudasi secara terus-menerus ke dalam ruang pleura. Cairan ini membawa protein jaringan, yang memberi sifat mukoid pada cairan pleura, sehingga memungkinkan pergerakan paru berlangsung dengan sangat mudah.

Jumlah total cairan dalam setiap rongga pleura sangat sedikit, hanya beberapa mililiter. Bila jumlah ini menjadi lebih dari cukup untuk menciptakan suatu aliran dalam rongga pleura, kelebihan tersebut akan dipompa keluar oleh pembuluh limfatik yang terbuka secara langsung dari rongga pleura ke dalam (1) mediastinum, (2) permukaan atas diafragma, dan (3) permukaan




Gambar 28-8 Dinamika pertukaran cairan di dalam ruang intrapleura.

lateral pleura parietalis. Oleh karena itu, *ruang pleura* ruang antara pleura parietalis dan pleura viseralis disebut *ruang potensial,* karena ruang ini normalnya begitu sempit sehingga bukan merupakan ruang fisik yang nyata.

**"Tekanan Negatif" dalam Cairan Pleura.** Selalu diperlukan tekanan negatif pada sisi luar paru untuk mempertahankan pengembangan paru. Tekanan ini disebabkan oleh tekanan negatif dalam ruang pleura normal. Penyebab dasar adanya tekanan negatif ini adalah pemompaan cairan dari ruang pleura oleh saluran limfatik (yang juga merupakan dasar dari tekanan negatif yang dijumpai pada sebagian besar ruang jaringan dalam tubuh). Normalnya, paru cenderung akan kolaps pada tekanan sekitar -4 mm Hg, maka tekanan cairan pleura paling sedikit harus selalu -4 mm Hg untuk mempertahankan pengembangan paru. Pengukuran yang sebenarnya telah membuktikan bahwa tekanan ini biasanya sekitar -7 mm Hg, yaitu beberapa mililiter air raksa lebih negatif daripada tekanan kolaps paru. Jadi, kenegatifan cairan pleura mempertahankan agar paru normal tertarik ke luar ke arah pleura parietalis rongga dada, kecuali pada lapisan cairan mukoid yang sangat tipis yang bertindak sebagai pelumas.

**Efusi Pleura—Pengumpulan Sejumlah Besar Cairan Bebas dalam Rongga Pleura.** Efusi pleura analog dengan cairan edema dalam jaringan, dan dapat disebut sebagai "edema rongga pleura': Penyebab efusi adalah sama dengan yang menyebabkan edema pada jaringan lain (dibahas dalam Bab 25), yaitu (1) hambatan drainase limfatik dari rongga pleura: (2) gagal jantung, yang menyebabkan tekanan perifer dan tekanan kapiler paru menjadi sangat tinggi, sehingga menimbulkan transudasi cairan yang berlebihan ke dalam rongga pleura; (3) tekanan osmotik koloid plasma yang sangat menurun, sehingga memungkinkan transudasi cairan yang berlebihan; dan (4) infeksi atau setiap penyebab peradangan lainnya pada permukaan rongga pleura, yang merusak membran kapiler dan memungkinkan kebocoran protein plasma dan cairan ke dalam rongga secara cepat.

## Daftar Pustaka


Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, et al: The right ventricle under pres-sure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension, Chest 135:794, 2009.

Effros RM, Parker JC: Pulmonary vascular heterogeneity and the Starling hypothesis, Microvasc Res 78:71, 2009.

Effros RM, Pornsuriyasak P, Porszasz J, et al: Indicator dilution measurements of extravascular lung water: basic assumptions and observations, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294:L1023, 2008.

Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema, *Circ Res* 7:649, 1959.

Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Circulatory Physiology. II. Dynamics and Control of the Body Fluids*, Philadelphia, 1975, WB Saunders.

Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? *News Physiol Sci* 18:55, 2003.

Hughes M, West JB: Gravity is the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung, J Appl Physiol 104:1531, 2008.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange, Physiol Rev 84:385, 2004.

Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M: Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension, *Circulation* 118:1486, 2008.

Miserocchi G, Negrini D, Passi A, et al: Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure, *News Physiol Sci* 16:66, 2001.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.

Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.

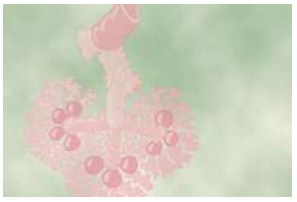
Peinado VI, Pizarro S, Barberå JA: Pulmonary vascular involvement in COPD, *Chest* 134:808, 2008.

Robertson HT, Hlastala MP: Microsphere maps of regional blood flow and regional ventilation, *J Appl Physiol* 102:1265, 2007.

West JB: *Respiratory Physiology—The Essentials*, ed 8, Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.

# Prinsip-Prinsip Fisika Pertukaran Gas; Difusi Oksigen dan Karbon Dioksida melalui Membran Pernapasan





Setelah alveoli diventilasi dengan udara segar, langkah selanjutnya dalam proses pernapasan adalah *difusi* oksigen dari alveoli ke pembuluh darah paru dan difusi karbon dioksida dalam arah sebaliknya, keluar dari pembuluh darah. Proses difusi secara sederhana merupakan gerakan molekul-molekul secara acak yang menjalin jalan ke seluruh arah melalui membran pernapasan dan cairan yang berdekatan. Walaupun demikian, dalam fisiologi pernapasan, kita tidak hanya memperhatikan mekanisme dasar terjadinya difusi tetapi juga *kecepatan* difusi; hal ini merupakan masalah yang jauh lebih rumit dan memerlukan pengertian yang mendalam mengenai fisika difusi dan pertukaran gas.

## Fisika Difusi Gas dan Tekanan Parsial Gas

### Dasar Molekular Difusi Gas

Semua gas yang berhubungan dengan fisiologi pernapasan adalah molekul-molekul sederhana yang dapat bergerak bebas di antara satu sama lain, suatu proses yang disebut "difusi: Ini juga terlihat dari gas-gas yang terlarut dalam cairan dan jaringan tubuh.

Untuk terjadinya difusi, harus ada sumber energi. Energi ini dihasilkan oleh gerakan kinetik molekul itu sendiri. Kecuali pada suhu nol, semua molekul bergerak secara terus-menerus pada setiap waktu. Untuk molekul-molekul bebas yang secara fisik tidak berikatan dengan molekul lainnya, hal ini berarti terdapat gerakan linier dengan kecepatan tinggi sampai molekul tersebut berbenturan dengan molekul lainnya. Kemudian molekul itu melambung ke arah lain dan begitu selanjutnya sampai terjadi benturan dengan molekul yang lain lagi. Dengan cara ini, molekul bergerak dengan cepat dan secara acak di antara satu sama lain.

**Difusi Neto Gas dalam Satu Arah—Efek Gradien Konsentrasi.** Jika sebuah tabung gas atau suatu larutan dengan konsentrasi gas tertentu yang tinggi pada satu ujung tabung sedangkan pada ujung lain konsentrasinya rendah, seperti yang dilukiskan pada Gambar 39-1, difusi neto gas akan terjadi dari daerah dengan konsentrasi tinggi menuju daerah dengan konsentrasi rendah. Alasannya sangat jelas: Terdapat lebih banyak molekul pada ujung A tabung yang berdifusi menuju ujung B daripada molekul-molekul yang berdifusi ke arah yang berlawanan. Oleh karena itu, kecepatan difusi masing-masing arah tidak sama, seperti dilukiskan oleh panjang panah dalam gambar.

### Tekanan Gas dalam Campuran Gas—"Tekanan Parsial" dari Masing-Masing Gas

Tekanan disebabkan oleh berbagai benturan dari molekul-molekul yang bergerak pada suatu permukaan. Oleh karena itu,. tekanan gas pada permukaan saluran pernapasan dan alveoli adalah sebanding dengan jumlah kekuatan benturan dari seluruh molekul gas yang membentur permukaan pada keadaan tertentu. Ini berarti bahwa *tekanan berbanding langsung dengan konsentrasi molekul-molekul gas.*

Pada fisiologi pernapasan, banyak sekali campuran gas-gas terutama *oksigen*, *nitrogen*, dan *karbon dioksida*. Kecepatan difusi masing-masing gas ini berbanding langsung dengan tekanan yang disebabkan oleh gas itu sendiri, yang disebut tekanan parsial gas. Konsep tekanan parsial dapat dijelaskan sebagai berikut.

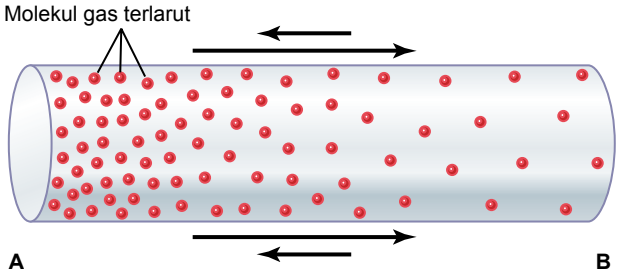
Udara mempunyai perkiraan komposisi seperti berikut, nitrogen 79 persen dan oksigen 21 persen. Tekanan total dari campuran ini pada ketinggian di atas permukaan laut kira-kira 760 mm Hg. Dari deskripsi sebelumnya mengenai dasar molekular tekanan telah jelas bahwa masing-masing gas berperan terhadap tekanan total dengan perbandingan langsung terhadap konsentrasinya. Oleh karena itu, 79 persen dari 760 mm Hg disebabkan oleh nitrogen (600 mm Hg), dan 21 persen oleh oksigen (160 mm Hg). Dengan demikian, "tekanan parsial" nitrogen dalam campuran adalah 600 mm Hg, dan "tekanan parsial" oksigen adalah 160 mm Hg; tekanan totalnya adalah 760 mm Hg, yaitu penjumlahan dari tekanan parsial masing-masing. Tekanan parsial masing-masing gas dalam campuran dinyatakan dengan simbol $PO_2$, $PCO_2$, $PN_2$, PHe, dan sebagainya.

### Tekanan Gas Terlarut dalam Air dan Jaringan

Gas yang terlarut dalam air atau jaringan tubuh juga menimbulkan tekanan, sebab molekul gas yang larut bergerak secara acak dan mempunyai energi kinetik. Selanjutnya, bila molekul gas yang terlarut dalam cairan mengenai permukaan seperti membran sel, molekul gas itu menimbulkan tekanan parsialnya sendiri seperti halnya dengan suatu gas dalam fase gas. Tekanan parsial dari setiap gas yang larut dinyatakan sama seperti tekanan parsial gas dalam keadaan gas, yaitu, $PO_2$, $PCO_2$, $PN_2$, PHe, dan sebagainya.

### Faktor-Faktor yang Menentukan Tekanan Parsial Gas Terlarut dalam Cairan.

Tekanan parsial gas dalam larutan ditentukan tidak hanya oleh konsentrasinya tetapi juga oleh *koefisien kelarutan gas*. Beberapa tipe molekul, terutama karbon dioksida, secara fisika atau kimiawi ditarik ke molekul air, sedangkan yang lainnya ditolak. Bila molekul-molekul ditarik, lebih banyak molekul gas tersebut yang dapat terlarut tanpa menghasilkan tekanan parsial berlebihan dalam larutan. Sebaliknya, pada moleku




**Gambar 39-1** Difusi oksigen dari satu ujung tabung (A) ke ujung lainnya (B). Perbedaan panjang antara tanda panah menunjukkan difusi neto.

yang ditolak, akan menghasilkan tekanan yang berlebihan dengan lebih sedikit molekul yang terlarut. Hubungan ini dapat dinyatakan dengan rumus berikut, yaitu *Hukum Henry*:

$$\text{Tekanan parsial} = \frac{\text{Konsentrasi gas terlarut}}{\text{Koefisien kelarutan gas}}$$

Bila tekanan parsial dinyatakan dalam atmosfer (1 tekanan atmosfer setara dengan 760 mm Hg) dan konsentrasi dinyatakan dalam volume gas yang terlarut dalam setiap volume air, maka koefisien kelarutan untuk gas-gas pernapasan yang penting pada suhu tubuh adalah sebagai berikut.

| | |
|---|---|
| Oksigen | 0.024 |
| Karbon dioksida | 0.57 |
| Karbon monoksida | 0.018 |
| Nitrogen | 0.012 |
| Helium | 0.008 |

Dari tabel ini, kita dapat melihat bahwa karbon dioksida dua puluh kali lebih mudah larut daripada oksigen. Oleh karena itu, tekanan parsial karbon dioksida (untuk konsentrasi tertentu) kurang dari seperduapuluh dari yang dihasilkan oleh oksigen.

**Difusi Gas antara Fase Gas dalam Alveoli dan Fase Terlarut dalam Darah Paru**. Tekanan parsial masing-masing gas dalam campuran gas pernapasan alveolus cenderung memaksa molekul gas tersebut masuk ke larutan di dalam darah kapiler alveolus. Sebaliknya, molekul-molekul dari gas yang sama, yang telah terlarut dalam darah, memantul secara acak dalam cairan darah, dan sebagian dari molekul yang memantul ini masuk kembali ke dalam alveoli. Kecepatan masuk molekul ini sebanding dengan tekanan parsialnya dalam darah.

Namun, ke arah manakah difusi neto gas akan terjadi? Jawabannya, difusi neto ditentukan oleh perbedaan antara kedua tekanan parsial. Jika tekanan parsial lebih besar pada fase gas dalam alveoli, seperti normalnya terjadi pada oksigen, maka lebih banyak molekul yang akan berdifusi ke dalam darah daripada arah sebaliknya. Kemungkinan lain, jika tekanan parsial gas lebih besar pada keadaan terlarut dalam darah, yang secara normal terjadi pada karbon dioksida, maka difusi neto akan terjadi ke arah fase gas dalam alveoli.

### Tekanan Uap Air

Bila udara yang tidak lembap dihirup ke dalam saluran pernapasan, air segera menguap dari permukaan saluran ini dan melembapkan udara. Ini terjadi karena fakta bahwa molekul-molekul air, sebagai-mana molekul gas dengan kelarutan berbeda, terus-menerus keluar dari permukaan air masuk ke dalam fase gas. Tekanan parsial yang digunakan oleh molekul air untuk keluar menembus permukaan disebut *t*ekanan *u*ap air. Pada suhu tubuh normal, 37°C, tekanan uap ini adalah 47 mm Hg. Oleh karena itu, sekali campuran gas telah menjadi lembap sepenuhnya yaitu, ketika berada dalam keadaan "seimbang" dengan air tekanan parsial uap air dalam campuran gas adalah 47 mm Hg. Tekanan parsial ini, seperti juga tekanan parsial yang lain, dinyatakan sebagai $P_{H_2O}$.

Tekanan uap air bergantung seluruhnya kepada suhu air. Semakin tinggi suhu air, semakin besar aktivitas kinetik molekul dan, oleh karena itu, semakin besar kemungkinan molekul air akan keluar dari permukaan air masuk ke dalam fase gas. Misalnya, *t*ekanan *u*ap air pada suhu 0°C adalah 5 mm Hg dan pada 100°C adalah 760 mm Hg. Akan tetapi nilai yang paling penting untuk diingat adalah tekanan *u*ap *p*ada *s*uhu *t*ubuh, *47 m*m *Hg*; nilai ini akan muncul lagi pada banyak pembahasan kita nanti.

## Difusi Gas melalui Cairan—Perbedaan Tekanan Menyebabkan Difusi Neto

Dari pembahasan sebelumnya sudah jelas bahwa bila tekanan gas pada suatu area lebih besar daripada area lainnya, akan terjadi difusi neto dari area dengan tekanan tinggi ke area yang bertekanan rendah. Misalnya, kembali ke Gambar 39-1 terlihat bahwa molekul yang berada pada area bertekanan tinggi, karena jumlahnya yang lebih besar, mempunyai kesempatan yang lebih besar untuk bergerak secara acak ke area yang bertekanan rendah daripada molekul-molekul yang berusaha bergerak ke arah sebaliknya. Namun, beberapa molekul memantul secara acak dari area bertekanan rendah ke area bertekanan tinggi. Oleh karena itu, *difusi* neto gas dari daerah yang bertekanan tinggi ke area yang bertekanan rendah adalah sama dengan jumlah molekul yang memantul ke arah depan *dikurangi* dengan jumlah yang memantul dalam arah berlawanan; hal ini sebanding dengan perbedaan tekanan parsial gas di antara kedua area, yang secara sederhana disebut perbedaan *tekanan untuk menimbulkan difusi*.

**Menghitung Kecepatan Neto Difusi dalam Cairan**. Selain perbedaan tekanan, berbagai faktor lain memengaruhi kecepatan difusi gas dalam cairan. Faktor-faktor tersebut adalah: (1) daya larut gas dalam cairan, (2) luas penampang cairan, (3) jarak yang harus dilalui gas sewaktu difusi, (4) berat molekul gas, dan (5) suhu cairan. Dalam tubuh, faktor yang terakhir, yaitu suhu, tetap konstan dan biasanya tidak perlu dipertimbangkan.

Makin besar daya larut gas, makin banyak jumlah molekul yang tersedia untuk berdifusi pada perbedaan tekanan parsial tertentu. Makin besar luas penampang lintang daerah difusi itu, makin besar jumlah total molekul yang berdifusi. Sebaliknya, makin jauh jarak yang harus ditempuh oleh molekul, makin lama waktu yang diperlukan oleh molekul tersebut untuk berdifusi. Akhirnya, makin besar kecepatan gerakan kinetik molekul-molekul, yang berbanding terbalik dengan akar pangkat dua berat molekul, makin besar kecepatan difusi gas itu. Semua faktor ini dapat dinyatakan dalam sebuah rumus, sebagai berikut.

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{MW}},$$

dengan D adalah kecepatan difusi, ΔP adalah perbedaan tekanan parsial di antara kedua ujung jalur difusi tersebut, A adalah luas penampang jalur itu, S adalah daya larut gas, d adalah jarak difusi, dan MW adalah berat molekul gas tersebut.

Sudah jelas dari rumus ini bahwa karakteristik gas menentukan dua faktor dari rumus tersebut: daya larut dan berat molekul. Secara bersama-sama, kedua faktor ini menentukan *koefisien difusi gas*, yang sebanding dengan $S/\sqrt{MW}$ yaitu kecepatan relatif yang menyebabkan berbagai gas berbeda pada tekanan parsial yang sama akan berdifusi sebanding dengan koefisien difusinya. Dengan menganggap koefisien difusi untuk oksigen adalah 1, koefisien difusi relatif untuk berbagai gas pernapasan yang penting dalam cairan tubuh adalah sebagai berikut.

| | |
|---|---|
| Oksigen | 1.0 |
| Karbon dioksida | 20.3 |
| Karbon monoksida | 0.81 |
| Nitrogen | 0.53 |
| Helium | 0.95 |

### Difusi Gas metalui Jaringan

Gas-gas yang penting dalam pernapasan memiliki daya larut yang tinggi dalam lipid dan, akibatnya, daya larut dalam membran sel juga tinggi. Oleh karena hal ini, keterbatasan utama gerakan gas dalam jaringan adalah kecepatan yang dapat membuat gas berdifusi melalui air jaringan (*tissue water*), daripada melalui membran sel. Oleh karena itu, difusi gas melalui jaringan, termasuk melalui membran pernapasan, hampir sama dengan difusi gas melalui air, seperti yang telah diberikan pada daftar di atas.

## Komposisi Udara Alveolus Berbeda dengan Udara Atmosfer

Udara alveolus tidak mempunyai konsentrasi gas yang sama dengan udara atmosfer, hal ini dapat dengan mudah dilihat dengan membandingkan komposisi udara alveolus dalam Tabel 39-1 dengan komposisi udara atmosfer. Ada beberapa penyebab perbedaan ini. Pertama, udara alveolus hanya sebagian diganti oleh udara atmosfer tiap kali bernapas. Kedua, oksigen secara terus-menerus diabsorbsi ke dalam darah paru dan udara alveolus. Ketiga, karbon dioksida berdifussecara terus-menerus dari darah paru ke dalam alveoli. Keempat, udara atmosfer kering yang memasuki memasuki saluran pernapasan dilembapkan bahkan sebelum udara tersebut sampai ke alveoli.

**Pelembapan Udara saat melalui Saluran pernapasan.** Tabel 39-1 memperlihatkan bahwa komposisi udara atmosfer hampir seluruhnya terdiri atas nitrogen dan oksigen; normalnya hampir tidak mengandung karbon dioksida dan hanya mengandung sedikit uap air. Tetapi, segera setelah udara atmosfer memasuki saluran pernapasan, udara terpapar dengan cairan yang melapisi permukaan saluran pernapasan. Bahkan sebelum udara memasuki alveoli, udara (untuk semua tujuan praktis) sudah dilembapkan seluruhnya.

Tekanan parsial uap air pada suhu tubuh 37°C adalah 47 mm Hg, yang merupakan tekanan parsial uap air dalam udara alveolus. Oleh karena tekanan total dalam alveoli tidak dapat meningkat melebihi tekanan atmosfer (760 mm Hg, pada ketinggian di atas permukaan laut), uap air ini secara sederhana *mengencerkan* semua gas lainnya dalam udara inspirasi. Tabel 39-1 juga menunjukkan bahwa pelembapan udara mengencerkan tekanan parsial oksigen pada ketinggian di atas permukaan laut dari rata-rata 159 mm Hg pada udara atmosfer menjadi 149 mm Hg dalam udara lembap, dan mengencerkan tekanan parsial nitrogen dari 597 menjadi 563 mm Hg.

### Kecepatan Pembaruan Udara Alveolus dengan Udara Atmosfer

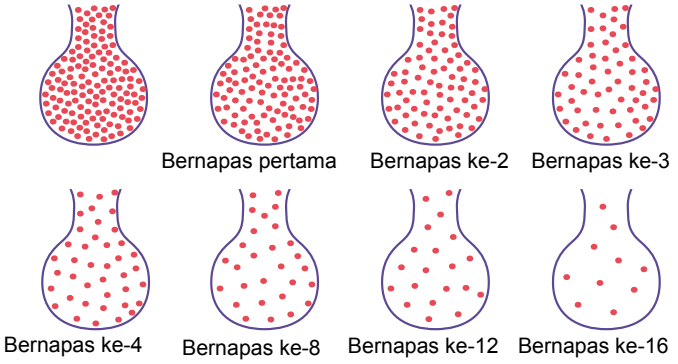
Pada Bab 37, telah ditegaskan bahwa rata-rata *kapasitas residu fungsional* paru (jumlah udara yang tersisa dalam paru pada akhir ekspirasi normal) pada laki-laki, jumlahnya kira-kira 2.300 ml. Namun hanya 350 ml dari udara baru, yang masuk ke dalam alveoli pada setiap inspirasi normal, dan dalam jumlah yang sama, udara lama dalam alveolus dikeluarkan. Oleh karena itu, jumlah udara alveolus yang digantikan oleh udara atmosfer baru saat tiap kali bernapas hanya sepertujuh dari jumlah total, sehingga dibutuhkan banyak inspirasi untuk menukar sebagian besar udara alveolus tersebut. Gambar 39-2 melukiskan rendahnya kecepatan pembaruan udara alveolus ini. Pada alveolus pertama dalam gambar tersebut, tampak gas yang berlebihan berada dalam alveoli, tetapi perhatikan bahwa pada akhir pernapasan yang ke-16, jumlah gas yang berlebihan masih belum seluruhnya dikeluarkan dari alveolus.

Gambar 39-3 melukiskan grafik kecepatan pengeluaran gas yang berlebihan dalam alveoli pada keadaan normal,

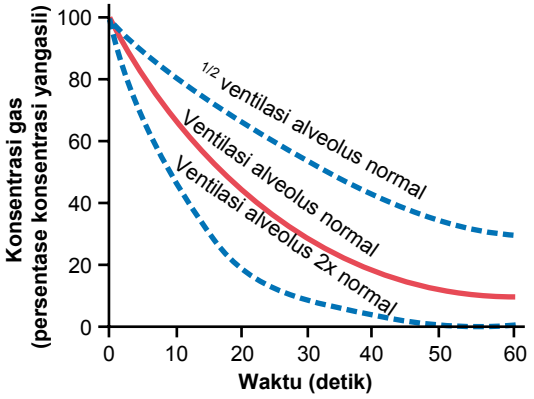
**Tabel 39-1 Tekanan Parsial Gas Pernapasan Saat Masuk dan Keluar Paru (pada Ketinggian di Atas Permukaan Laut)**

| | Udara atmosfer* (mm Hg) | | Udara Lembap (mm Hg) | | Udara di Alveolus (mm Hg) | | Udara yang Dieskpirasi (mm Hg) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $N_2$ | 597.0 | (78.62%) | 563.4 | (74.09%) | 569.0 | (74.9%) | 566.0 | (74.5%) |
| $O_2$ | 159.0 | (20.84%) | 149.3 | (19.67%) | 104.0 | (13.6%) | 120.0 | (15.7%) |
| $CO_2$ | 0.3 | (0.04%) | 0.3 | (0.04%) | 40.0 | (5.3%) | 27.0 | (3.6%) |
| $H_2O$ | 3.7 | (0.50%) | 47.0 | (6.20%) | 47.0 | (6.2%) | 47.0 | (6.2%) |
| TOTAL | 760.0 | (100.0%) | 760.0 | (100.0%) | 760.0 | (100.0%) | 760.0 | (100.0%) |

*Pada suhu rata-rata sejuk, hari yang cerah.




**Gambar 39-2** Ekspirasi gas dari suatu alveolus pada pernapasan secara berturut-turut.




**Gambar 39-3** Kecepatan pengeluaran gas berlebihan dari alveoli.

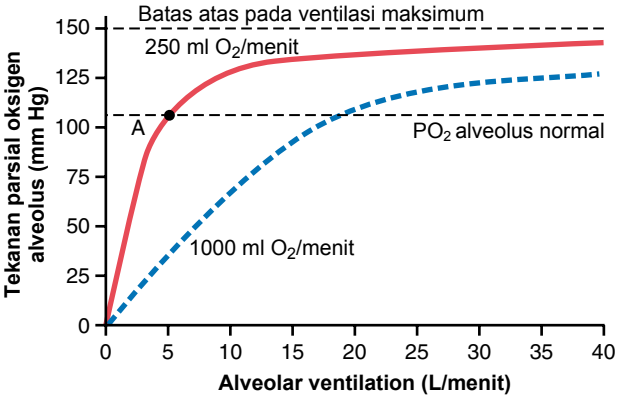
memperlihatkan bahwa dengan ventilasi alveolus normal, kurang lebih separuh gas dapat dikeluarkan dalam waktu 17 detik. Bila kecepatan ventilasi alveolus seseorang hanya setengah dari normal, separuh gas dikeluarkan dalam waktu 34 detik, dan bila kecepatan ventilasi dua kali normal, separuh gas dikeluarkan dalam waktu kira-kira 8 detik.

### Manfaat Penggantian Udara Alveolus secara Lambat.

Penggantian udara alveolus secara lambat terutama penting untuk mencegah perubahan konsentrasi gas yang mendadak dalam darah. Keadaan ini menyebabkan mekanisme yang mengatur pernapasan menjadi jauh lebih stabil daripada cara lain, dan membantu mencegah peningkatan dan penurunan secara berlebihan pada oksigenasi jaringan, konsentrasi karbon dioksida jaringan, dan pH jaringan sewaktu pernapasan terganggu sementara waktu.

## Konsentrasi dan Tekanan Parsial Oksigen dalam Alveolus

Oksigen diabsorbsi dari alveoli ke dalam darah paru secara terus-menerus, dan oksigen yang baru juga secara terus-menerus dihirup masuk ke alveoli dari atmosfer. Makin cepat oksigen diabsorbsi, makin rendah konsentrasinya dalam alveoli; sebaliknya, makin cepat oksigen baru dihirup ke dalam alveoli dan atmosfer, makin tinggi konsentrasinya. Oleh karena itu, konsentrasi oksigen dalam alveoli, dan juga tekanan parsialnya, diatur oleh (1) kecepatan absorpsi oksigen ke dalam darah dan, (2) kecepatan masuknya oksigen baru ke dalam paru melalui proses ventilasi.




**Gambar 39-4** Efek ventilasi alveolus terhadap PO2 alveolus pada dua jenis kecepatan absorpsi oksigen dari alveoli, 250 ml/menit dan 1.000 mt/menit.Titik A merupakan titik kerja yang normal.

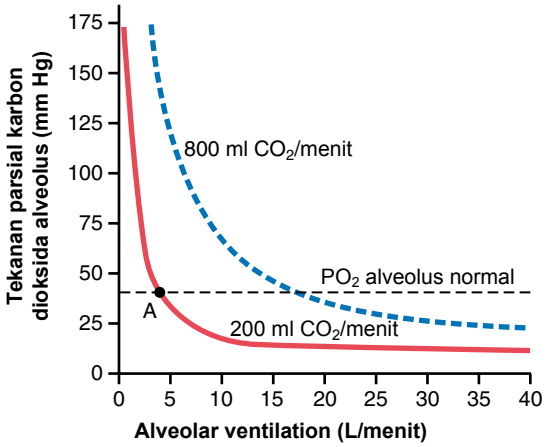
Gambar 39-4 melukiskan efek ventilasi alveolus dan kecepatan absorpsi oksigen ke dalam darah pada tekanan parsial oksigen alveolus ($PO_2$). Kurva dengan garis tebal menyatakan kecepatan absorbsi oksigen sebesar 250 ml/menit, dan kurva titik-titik menunjukkan kecepatan 1.000 ml/menit. Pada kecepatan ventilasi normal 4,2 L/ menit dan pemakaian oksigen 250 ml/menit, titik kerja normal pada Gambar 39-4 adalah titik A. Gambar juga memperlihatkan bahwa bila 1.000 ml oksigen diabsorbsi setiap menit, seperti yang terjadi selama kerja sedang, maka kecepatan ventilasi alveolus harus meningkat empat kali lipat untuk mempertahankan $PO_2$ alveolus pada nilai normal, yaitu 104 mm Hg.

Efek lain yang dilukiskan pada Gambar 39-4 adalah bahwa peningkatan yang luar biasa dalam ventilasi alveolus tidak dapat meningkatkan $PO_2$ alveolus lebih dari 149 mm Hg selama seseorang bernapas dalam udara atmosfer normal dengan tekanan pada ketinggian di atas permukaan laut, karena ini merupakan $PO_2$ maksimum di dalam udara yang dilembapkan pada tekanan ini. Bila seseorang menghirup gas yang mengandung tekanan parsial oksigen lebih dari 149 mm Hg, maka $PO_2$ alveolus dapat mendekati tekanan yang lebih tinggi ini pada kecepatan ventilasi yang tinggi.

## Konsentrasi dan Tekanan Parsial $CO_2$ dalam Alveoli

Karbon dioksida secara terus-menerus dibentuk dalam tubuh dan kemudian diangkut dalam darah ke alveoli; karbon dioksida secara terus-menerus pula dikeluarkan dari alveoli melalui ventilasi. Gambar 39-5 melukiskan efek ventilasi alveolus dari dua kecepatan ekskresi karbon dioksida, 200 dan 800 ml/menit, terhadap tekanan parsial karbon dioksida (PCO2) di alveolus. Satu kurva menggambarkan kecepatan ekskresi karbon dioksida dalam keadaan normal 200 ml/menit. Pada kecepatan ventilasi alveolus normal 4,2 L/menit, titik kerja untuk PCO2 alveolus adalah titik A dalam Gambar 39-5 (yaitu, 40 mm Hg).

Dua fakta lainnya yang juga jelas terlihat pada Gambar 39-5: Pertama, *peningkatan $PCO_2$ alveolus berbanding lurus dengan kecepatan ekskresi karbon dioksida*, seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan empat kali lipat pada kurva (ketika 800 ml $CO_2$ diekskresikan tiap menit). Kedua, *penurunan $PCO_2$ alveolus berbanding terbalik dengan ventilasi alveolus.*



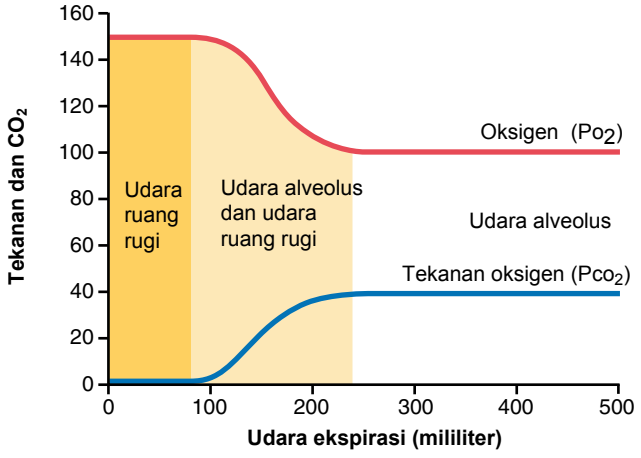

**Gambar 39-5** Efek ventilasi alveolus terhadap Pco, alveolus pada dua jenis kecepatan ekskresi karbon dioksida dari darah, 800 ml/menit dan 200 ml/menit

Oleh karena itu, konsentrasi dan tekanan parsial oksigen dan karbon dioksida dalam alveoli ditetapkan oleh kecepatan absorpsi atau ekskresi dari kedua gas ini, dan juga oleh jumlah ventilasi alveolus.

### Udara Ekspirasi adalah Kombinasi dari Udara Ruang Rugi dan Udara Alveolus

Komposisi udara ekspirasi secara keseluruhan ditentukan oleh (1) jumlah udara ekspirasi yang merupakan udara ruang rugi dan (2) jumlah udara alveolus. Gambar 39-6 memperlihatkan perubahan progresif tekanan parsial oksigen dan karbon dioksida dalam udara ekspirasi selama berlangsungnya ekspirasi. Bagian pertama dari udara ini, udara ruang rugi dari saluran pernapasan, merupakan udara lembap yang khas, seperti diperlihatkan pada Tabel 39-1. Kemudian, secara progresif, semakin banyak udara alveolus yang bercampur dengan udara ruang rugi sampai semua udara ruang rugi akhirnya habis dikeluarkan, sehingga hanya udara alveolus yang dikeluarkan pada akhir ekspirasi. Oleh karena itu, metode pengumpulan udara alveolus untuk penelitian dilakukan hanya dengan mengumpulkan contoh bagian akhir udara ekspirasi sesudah ekspirasi kuat telah mengeluarkan seluruh udara ruang rugi.

Udara ekspirasi normal, yang berisi udara ruang rugi dan udara alveolus, memiliki konsentrasi gas dan tekanan parsial kira-kira seperti yang diperlihatkan pada Tabel 39-1 (konsentrasi antara gas yang terdapat dalam udara alveolus dan udara atmosfer yang lembap).

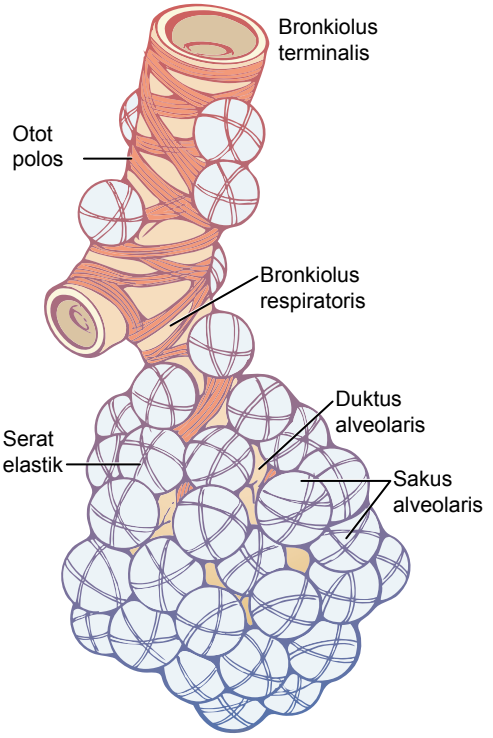



**Gambar 39-6** Tekanan parsial oksigen dan karbon dioksida dalam berbagai bagian udara ekspirasi normal

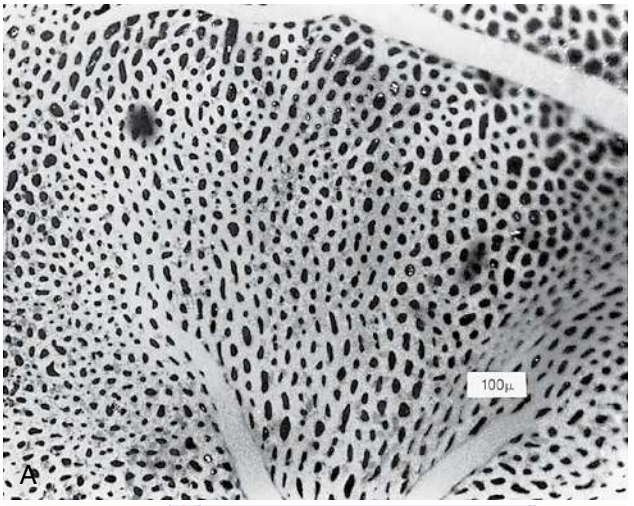
## Difusi Gas metalui Membran Pernapasan

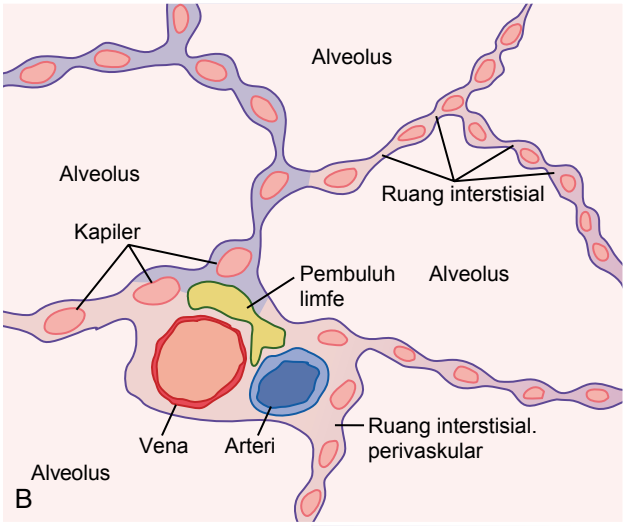
**Unit Pernapasan**. Gambar 39-7 melukiskan unit pernapasan (yang juga disebut "lobulus pernapasan"), yang terdiri atas bronkiolus respiratorius, duktus alveolaris, atria, dan alveoli. Kira-kira terdapat 300 juta alveoli di kedua paru, masing-masing alveolus mempunyai diameter rata-rata 0,2 ml. Dinding alveolus sangat tipis, dan di antara alveoli terdapat jaringan kapiler yang hampir padat dan saling berhubungan, seperti yang dilukiskan pada Gambar 39-8. Oleh karena luasnya pleksus kapiler inilah, maka aliran darah dalam dinding alveolus telah diuraikan sebagai suatu "hamparan" aliran darah. Dengan demikian, jelas bahwa gas alveolus berada sangat dekat dengan darah kapiler paru. Selanjutnya, pertukaran gas antara udara alveolus dan darah paru terjadi melalui membran di seluruh bagian terminal paru, tidak hanya dalam alveoli itu. Seluruh membran yang digabungkan disebut sebagai membran pernapasan, atau disebut juga membran paru.

**Membran Pernapasan**. Gambar 39-9 melukiskan potongan melintang ultrastruktur membran pernapasan di sebelah kiri dan sel darah merah di sebelah kanan Gambar tersebut juga memperlihatkan difusi oksigen dari alveolus ke dalam sel darah merah dan difusi karbon dioksida dalam arah sebaliknya.




**Gambar 39-7** Unit pernapasan



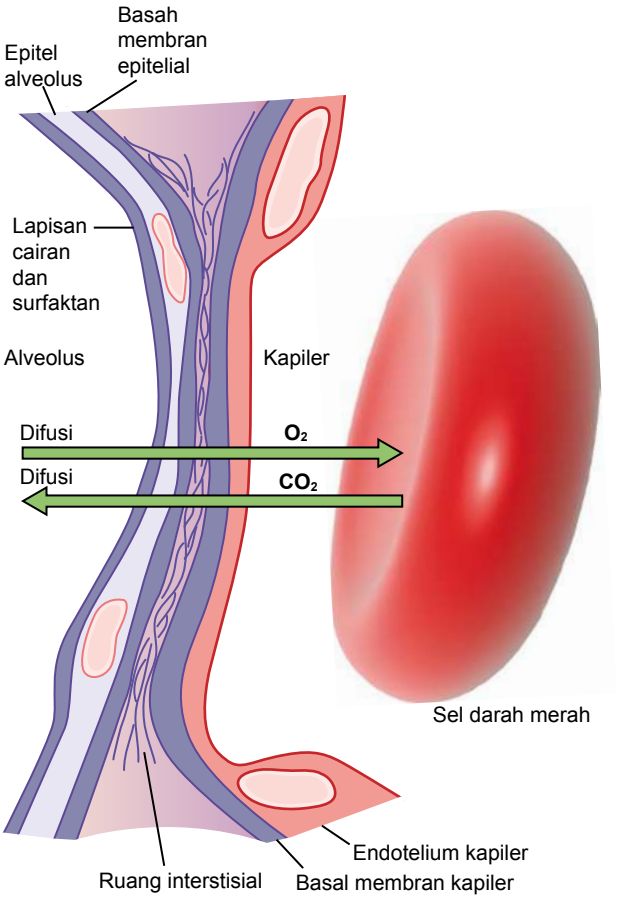




**Gambar 39-8** A, permukaan kapiler dalam dinding alveolus. B, Potongan melintang dinding alveolus dan pembuluh darah yang mensuplainya. (A, Dari Maloney JE, Castle BL: *Pressure-diameter relations of capillaries and small blood vessels in frog lung*. Respir. Physiol 7:150, 1969. Direproduksi dengan izin dari ASP Biological and Medical Press, North-Holland Division).

Perhatikan berbagai lapisan membran pernapasan berikut ini.

1. Lapisan cairan yang melapisi alveolus dan berisi surfaktan yang mengurangi tekanan permukaan cairan alveolus.
2. Epitel alveolus yang terdiri atas sel-sel epitel yang tipis.
3. Membran basal epitel.
4. Ruang interstisial yang tipis di antara epitel alveolus dan membran kapiler.
5. Membran basal kapiler yang pada banyak tempat bersatu dengan membran basal epitel alveolus
6. Membran endotel kapiler.

Walaupun lapisannya banyak, ketebalan membran pernapasan pada beberapa area hanya 0,2 dan rata-ratanya sekitar 0,6 μm kecuali pada tempat nukleus sel berada. Dari penelitian histologis telah diperkirakan bahwa keseluruhan luas area permukaan membran pernapasan kira-kira 70 m2 pada laki-laki




**Gambar 39-9** Potogan melintang ultrastruktur membran pernapasan alveolus

dewasa normal. Ini sama dengan luas lantai suatu ruangan dengan panjang 30 kaki dan lebar 25 kaki. Jumlah total darah dalam kapiler paru pada suatu waktu tertentu adalah 60 sampai 140 ml. Sekarang bayangkan jika jumlah darah yang sedikit ini disebarkan di atas permukaan lantai dengan luas 25 kali 30 kaki, maka dengan mudah kita memahami bagaimana pertukaran gas oksigen dan karbon dioksida pernapasan dapat terjadi sedemikian cepat.

Diameter rata-rata kapiler paru hanya sekitar 5 tim, yang berarti bahwa sel darah merah harus diperas untuk melaluinya. Membran sel darah merah biasanya menyentuh dinding kapiler sehingga oksigen dan karbon dioksida tidak perlu melewati sejumlah besar plasma ketika berdifusi di antara alveolus dan sel darah merah. Tentu saja, ini juga meningkatkan kecepatan difusi tersebut.

## Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kecepatan Difusi Gas melalui Membran Pernapasan

Kembali pada pembahasan sebelumnya mengenai difusi gas melalui air, kita dapat menerapkan beberapa prinsip dan rumus matematis yang sama terhadap difusi gas melalui membran pernapasan. Dengan demikian, faktor-fakfor yang menentukan berapa kecepatan gas yang melalui membran adalah (1) *ketebalan*

*membran*, (2) *luas permukaan membran*, (3) *koefisien difusi* gas dalam substansi membran, dan (4) perbedaan *tekanan parsial* gas antara kedua sisi membran.

*Tebalnya membran pernapasan* kadang meningkat contohnya, akibat cairan edema dalam ruang interstisial membran dan di dalam alveoli sehingga gas-gas pernapasan kemudian harus berdifusi tidak hanya melalui membran tetapi juga melalui cairan ini. Demikian juga beberapa penyakit paru yang menyebabkan fibrosis paru, dapat menambah ketebalan beberapa bagian membran pernapasan. Oleh karena kecepatan difusi melalui membran berbanding terbalik dengan ketebalan membran, maka setiap faktor yang dapat meningkatkan ketebalan membran lebih dari dua sampai tiga kali normal dapat menghalangi pertukaran gas secara bermakna.

*Luas permukaan membran pernapasan* dapat sangat berkurang oleh beberapa keadaan. Misalnya, pengangkatan satu paru seluruhnya mengurangi luas permukaan total sampai setengah dari normal. Juga, pada *emfisema*, beberapa alveoli bersatu, dengan penghancuran sebagian dinding alveolus. Oleh karena itu, ruangan alveolus baru yang terbentuk jauh lebih besar daripada alveoli yang asli, tetapi jumlah total permukaan membran pernapasan sering kali berkurang sampai lima kali lipat akibat hilangnya dinding alveolus. Bila jumlah total permukaan berkurang sampai mencapai sepertiga hingga seperempat normal, pertukaran gas melalui membran tersebut sangat terganggu, *bahkan dalam keadaan istirahat*, dan selama pertandingan olahraga dan kerja fisik berat lainnya, bahkan penurunan luas permukaan paru yang paling sedikit pun dapat mengganggu pertukaran gas pernapasan.

*Koefisien difusi* untuk memindahkan setiap gas melalui membran pernapasan bergantung kepada *kelarutan gas* dalam membran dan, berbanding terbalik dengan *akar pangkat dua berat molekul* gas. Kecepatan difusi dalam membran pernapasan hampir sama dengan kecepatannya dalam air, alasan untuk ini telah dijelaskan sebelumnya. Oleh karena itu, untuk perbedaan tekanan tertentu, karbon dioksida berdifusi kira-kira 20 kali lebih cepat dari oksigen. Oksigen berdifusi kira-kira dua kali lebih cepat dari nitrogen.

*Perbedaan tekanan* di antara kedua sisi membran pernapasan adalah perbedaan antara tekanan parsial gas dalam alveoli dan tekanan parsial gas dalam darah kapiler paru. Tekanan parsial menyatakan suatu ukuran jumlah total molekul gas tertentu yang membentuk suatu satuan luas permukaan membran alveolus pada satu satuan waktu, dan tekanan gas dalam darah menyatakan jumlah molekul yang berusaha keluar dari darah dalam arah yang berlawanan. Oleh karena itu, perbedaan antara kedua tekanan ini adalah ukuran *kecenderungan neto* untuk molekul gas bergerak melalui membran.

Bila tekanan parsial gas dalam alveoli lebih besar daripada tekanan gas dalam darah, seperti pada oksigen, terjadi difusi neto dari alveoli ke dalam darah; bila tekanan gas dalam darah lebih besar daripada tekanan parsial dalam alveoli, seperti pada karbon dioksida, terjadi difusi neto dari darah ke dalam alveoli.

## Kapasitas Difusi Membran Pernapasan

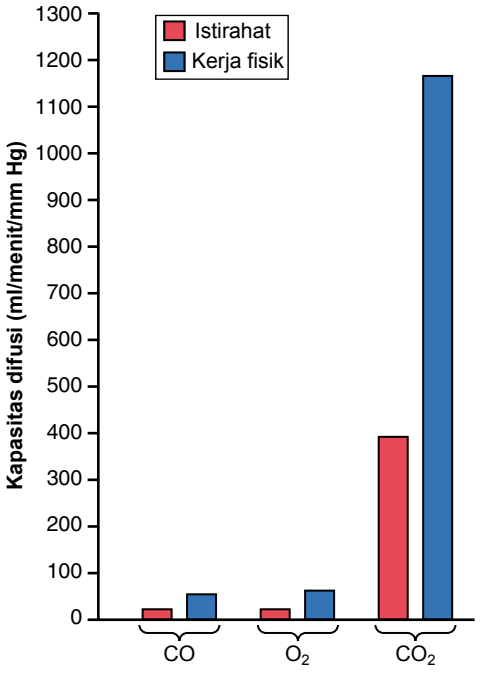
Kemampuan membran pernapasan dalam pertukaran gas antara alveoli dan darah paru dapat dinyatakan secara kuantitatif dengan k*apasitas difusi membran pernapasan, yang didefinisikan sebagai volume gas yang berdifusi melalui membran tiap menit pada setiap perbedaan tekanan parsial 1 mm Hg*. Semua faktor yang telah dibahas sebelumnya yang memengaruhi difusi melalui membran pernapasan, dapat memengaruhi kapasitas difusi ini.

**Kapasitas Difusi untuk Oksigen**. Pada rata-rata lelaki dewasa muda, *kapasitas difusi* oksigen pada keadaan istirahat rata-rata *21 ml/menit/mm Hg*. Apakah artinya ini secara fungsional? Perbedaan tekanan oksigen rata-rata di antara membran pernapasan selama pernapasan tenang dan normal adalah sekitar 11 mm Hg. Perkalian tekanan ini dengan kapasitas difusi (11 x 21) memberi hasil total kira-kira 230 ml oksigen yang berdifusi melalui membran pernapasan tiap menit; nilai ini sama dengan kecepatan pemakaian oksigen tubuh saat istirahat.

**Peningkatan Kapasitas Difusi Oksigen selama kerja Fisik.** Selama kerja berat, atau pada kondisi lain yang sangat meningkatkan aliran darah paru dan ventilasi alveolus, kapasitas difusi oksigen meningkat pada pria dewasa muda sampai maksimum kira-kira 65 ml/menit/ mm Hg, tiga kali kapasitas difusi pada keadaan istirahat. Peningkatan ini disebabkan oleh berbagai macam faktor, di antaranya adalah (1) pembukaan sejumlah kapiler paru yang tadinya tidak aktif atau dilatasi ekstra pada kapiler yang telah terbuka, dengan demikian meningkatkan luas permukaan darah, tempat oksigen dapat berdifusi; dan (2) pertukaran yang lebih baik antara ventilasi alveoli dan perfusi kapiler alveolus dengan darah, disebut rasio *ventilasi-perfusi*, yang dibahas kemudian secara detail dalam bab ini. Oleh karena itu, selama kerja fisik, oksigenasi darah ditingkatkan tidak hanya oleh peningkatan ventilasi alveolus tetapi juga dengan memperbesar kapasitas difusi membran pernapasan untuk memindahkan oksigen ke dalam darah.

**Kapasitas Difusi Karbon Dioksida.** Kapasitas difusi karbon dioksida belum pernah diukur karena adanya kesukaran teknis berikut ini: Karbon dioksida berdifusi melalui membran pernapasan sedemikian cepatnya hingga $PCO_2$ rata-rata dalam darah paru tidak berbeda banyak dengan $PCO_2$ dalam alveoli perbedaan rata-ratanya kurang dari 1 mm Hg dan dengan menggunakan teknik yang ada, perbedaan ini terlalu kecil untuk diukur.

Sekali pun demikian, pengukuran difusi gas lainnya telah memperlihatkan bahwa kapasitas difusi berubah-ubah sesuai dengan koefisien difusi gas tertentu. Oleh karena koefisien difusi karbon dioksida 20 kali lebih besar dari oksigen, maka diharapkan kapasitas difusi karbon dioksida pada keadaan istirahat kira-kira 400 sampai 450 ml/menit/mm Hg dan selama kerja fisik kira-kira 1.200 sampai 1.300 ml/menit/mm Hg. Gambar 39-10 dalam keadaan istirahat dan selama kerja




**Gambar 39-10** Kapasitas difusi untuk karbon monoksida, oksigen, dan karbon dioksida pada paru normal pada saat istirahat dan selama kerja fisik.

fisik, yang memperlihatkan kapasitas difusi yang luar biasa dari karbon dioksida dan juga efek kerja fisik terhadap kapasitas difusi dari masing-masing gas ini.

**Pengukuran Kapasitas Difusi—Metode Karbon Monoksida**

Kapasitas difusi oksigen dapat dihitung dari pengukuran (1) $PO_2$ alveolus, (2) $PO_2$ dalam darah kapiler paru, dan (3) kecepatan ambilan oksigen oleh darah. Walaupun demikian, mengukur $PO_2$ dalam darah kapiler paru sangatlah sukar dan begitu tidak tepat sehingga tidak praktis untuk mengukur kapasitas difusi oksigen dengan prosedur langsung seperti itu, kecuali untuk penelitian.

Untuk menghindari kesukaran yang dijumpai dalam pengukuran kapasitas difusi oksigen secara langsung, ahli fisiologi biasanya mengukur kapasitas difusi karbon monoksida terlebih dahulu dan kemudian dari hasil pengukuran tersebut dihitung kapasitas difusi oksigen. Prinsip metode karbon monoksida adalah sebagai berikut: Sejumlah kecil karbon monoksida dihirup ke dalam alveoli, dan tekanan parsial karbon monoksida dalam alveoli diukur dari contoh udara alveolus yang tepat. Tekanan karbon monoksida dalam darah sesungguhnya nol, sebab hemoglobin sangat cepat bergabung dengan gas ini sehingga tidak ada kesempatan untuk terciptanya tekanan. Oleh karena itu, perbedaan tekanan karbon monoksida antara kedua sisi membran pernapasan sama dengan tekanan parsialnya dalam contoh udara alveoli. Kemudian, dengan mengukur volume karbon monoksida yang diabsorbsi dalam suatu waktu singkat dan membaginya dengan tekanan parsial karbon monoksida alveolus, maka kapasitas difusi karbon monoksida dapat ditentukan secara tepat.

Untuk mengubah kapasitas difusi karbon monoksida menjadi kapasitas difusi oksigen, nilai yang diperoleh dikalikan dengan faktor 1,23 sebab koefisien difusi untuk oksigen adalah 1,23 kali karbon monoksida. Dengan demikian, kapasitas difusi rata-rata karbon monoksida pada pria dewasa muda saat istirahat adalah 17ml/menit/mm Hg, dan kapasitas difusi oksigen adalah 1,23 kali ini, atau 21 ml/menit/mm Hg

## Efek Rasio Ventilasi-Perfusi terhadap Konsentrasi Gas Alveolus

Pada bagian awal bab ini, kita telah mempelajari bahwa $PO_2$, dan $PCO_2$, dalam alveoli ditentukan oleh dua faktor: (1) kecepatan ventilasi alveolus, dan (2) kecepatan transfer oksigen dan karbon dioksida melalui membran pernapasan. Pembahasan sebelumnya telah membuat anggapan bahwa semua alveoli diventilasi dengan sama besar dan bahwa aliran darah yang mengalir melalui kapiler alveolus sama pada masing-masing alveolus. Namun, bahkan pada keadaan normal sekalipun, sampai taraf tertentu, dan terutama pada banyak penyakit paru, sebagian daerah paru terventilasi dengan baik tetapi hampir tidak mempunyai aliran darah, sedangkan daerah lain mungkin mempunyai aliran darah yang sangat baik tapi ventilasinya sedikit atau tidak ada. Pada kondisi-kondisi ini, pertukaran gas melalui membran pernapasan sangat terganggu, dan seseorang dapat menderita distres pernapasan yang berat walaupun ventilasi *total* dan aliran darah paru *totalnya* normal, tetapi dengan ventilasi dan aliran darah yang mengalir ke bagian paru yang lain. Oleh karena itu, konsep yang sangat kuantitatif telah dikembangkan untuk membantu kita memahami mengenai pertukaran pernapasan bila terdapat ketidakseimbangan antara ventilasi alveolus dan aliran darah alveolus. Konsep ini disebut *rasio ventilasi-perfusi*.

Secara kuantitatif, rasio ventilasi-perfusi dinyatakan sebagai $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Bila $\dot{V}_A$ (Ventilasi alveolus) adalah normal untuk alveolus tertentu dan Q (aliran darah) juga normal pada alveolus yang sama, maka rasio ventilasi-perfusi ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) juga dikatakan normal. Tetapi, bila ventilasi ($\dot{V}_A$) nol namun masih ada perfusi ($\dot{Q}$) pada alveolus, maka rasio ventilasi-perfusinya adalah nol. Atau, keadaan ekstrem lainnya, bila terdapat ventilasi yang adekuat ($\dot{V}_A$) tapi perfusinya nol ($\dot{Q}$), maka rasionya ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) adalah tak terhingga. Pada rasio nol atau tak terhingga, tidak terjadi pertukaran gas melalui membran pernapasan pada alveoli yang terkena, yang menjelaskan pentingnya konsep ini. Oleh karena itu, akan dijelaskan akibat-akibat pernapasan dari kedua keadaan ekstrem ini.

**Tekanan Parsial Oksigen dan Karbon Dioksida Alveolus bila $V_A/Q$ Sama dengan Nol.** Bila $V_A/Q$ sama dengan nol berarti, tidak ada ventilasi alveolar udara dalam alveolus menjadi seimbang dengan karbon dioksida dan oksigen darah, karena gas-gas ini berdifusi di antara darah dan udara alveolus. Oleh karena darah yang mengaliri di kapiler adalah darah vena yang kembali ke paru dari sirkulasi sitemik, maka gas alveolus menjadi seimbang dengan gas-gas darah ini. Pada Bab 40, kita jelaskan bagaimana darah vena normal (v) mempunyai $PO_2$ 40 mm Hg dan $PCO_2$ 45 mm Hg. Oleh karena itu, ini juga merupakan tekanan parsial yang normal pada kedua gas dalam alveoli ini yang mempunyai aliran darah tetapi tidak mempunyai ventilasi.

**Tekanan Parsial Oksigen dan Karbon Dioksida Alveolus Bila VA/Q Besarnya Tak Terhingga.** Efek terhadap tekanan parsial gas alveolus bila $\dot{V}A/\dot{Q}$ sama dengan tak terhingga, sepenuhnya berbeda dengan efek yang terjadi bila $\dot{V}A/\dot{Q}$ sama dengan nol karena sekarang tidak ada aliran darah kapiler yang membawa pergi oksigen atau yang membawa karbon dioksida ke alveoli. Oleh karena itu, bukannya gas-gas alveolus yang menjadi seimbang dengan darah vena, udara alveolus justru menjadi sama dengan udara inspirasi yang sudah dilembapkan. Artinya, udara yang diinspirasi tidak melepaskan oksigen untuk darah.

Dan karena udara inspirasi normal dan yang lembap mengandung $PO_2$ 149 mm Hg dan $PCO_2$ 0 mm Hg, maka nilai ini adalah tekanan parsial dari kedua gas dalam alveoli.

**Pertukaran Gas dan Tekanan Parsial Alveolus Bila VA/Q Normal.** Bila ventilasi alveolus dan aliran darah kapiler alveolus normal (yang berarti perfusi alveolus normal), maka pertukaran oksigen dan karbon dioksida melalui membran pernapasan hampir optimal, dan $PO_2$ alveolus normalnya sebesar 104 mm Hg, yang merupakan nilai antara udara inspirasi (149 mm Hg) dan darah vena (40 mm Hg). Demikian juga, nilai $PCO_2$ alveolus terletak antara dua keadaan ekstrem ini normalnya sebesar 40 mm Hg, berbeda dengan darah vena 45 mm Hg dan udara inspirasi 0 mm Hg. Dengan demikian, pada keadaan normal, $PO_2$ udara alveolus rata-rata 104 mm Hg, dan $PCO_2$ rata-rata 104 mm Hg.

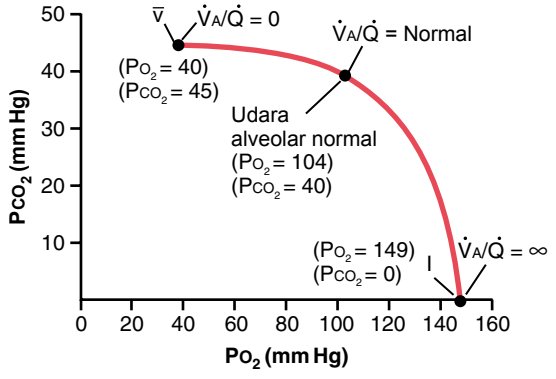
## Diagram $PO_2$-$PCO_2$, VA/Q

Konsep-konsep yang dinyatakan pada pembahasan sebelumnya dapat diperlihatkan dalam bentuk grafik, seperti dilukiskan dalam Gambar 39-11, yang disebut sebagai diagram $PO_2$-$PCO_2$, $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Kurva dalam diagram menyatakan semua kemungkinan kombinasi $PO_2$ dan $PCO_2$ di antara batas nol dan $\dot{V}_A/\dot{Q}$ tak terhingga, bila tekanan gas dalam darah vena normal dan orang bernapas dengan udara pada tekanan di atas permukaan laut. Dengan demikian, titik $\bar{V}$ sesuai dengan $PO_2$ dan $PCO_2$ bila $\dot{V}_A/\dot{Q}$ nol. Pada titik ini, $PO_2$ adalah 40 mm Hg dan $PCO_2$ 45 mm Hg, yang merupakan nilai-nilai dalam darah vena yang normal.

Pada ujung kurva yang lainnya, bila VA/Q sama dengan tak terhingga, titik I menyatakan udara inspirasi, yang menunjukkan $PO_2$ 149 mm Hg sedangkan $PCO_2$ nol. Pada kurva juga terdapat titik yang menyatakan udara alveolus normal bila VA/Q normal. Pada titik ini, $PO_2$ 104 mm Hg dan $PCO_2$ 40 mm Hg

## Konsep " Pintasan Fisiologi" (Bila VA/Q di Bawah Normal

Kapan pun VA/Q dibawah normal, tidak terdapat ventilasi yang adekuat untuk menyediakan kebutuhan oksigen yang diperlukan untuk oksigenasi aliran darah yang melalui kapiler alveolus secara penuh. Oleh karena itu, sebagian darah vena yang mengalir melalui kapiler paru tidak teroksigenasi. Bagian ini disebut *darah pintas (shunted blood)*. Juga, beberapa aliran darah tambahan yang melalui pembuluh darah bronkial, dan bukan melalui kapiler alveolus, yang pada keadaan normal kira-kira 2 persen dari curah jantung, ini pun juga merupakan darah pintas yang tak teroksigenasi.




**Gambar 39-11** Diagram $\dot{V}A/\dot{Q}$, $P_{O2}$-$P_{CO2}$ normal.

Jumlah kuantitatif darah pintas secara total tiap menitnya disebut pintasan fisiologis (physiologic shunt). Pintasan fisiologis ini diukur dalam laboratorium klinik fungsi paru dengan menganalisis konsentrasi oksigen dalam campuran darah vena dan darah arteri bersamaan dengan pengukuran curah jantung. Dari nilai-nilai ini, pintasan fisiologis dapat dihitung dengan menggunakan persamaan berikut.

$$\frac{\dot{Q}_{PS}}{\dot{Q}_T} = \frac{Ci_{O_2} - Ca_{O_2}}{Ci_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}.$$

dengan $Q_{PS}$ adalah aliran darah pintasan fisiologis tiap menit, $Q_T$ adalah curah jantung tiap menit, $Ci_{O2}$ adalah konsentrasi oksigen dalam darah arteri jika terdapat rasio ventilasi-perfusi "ideal", $Ca_{O2}$ adalah konsentrasi terukur oksigen dalam darah arteri, dan $C\bar{v}_{O2}$ adalah konsentrasi terukur oksigen dalam campuran darah vena.

Semakin besar pintasan fisiologis, semakin besar pula j*umlah darah yang tidak teroksigenisasi* sewaktu melalui paru

## Konsep "Ruang Rugi Fisiologis" (Bila VA/Q Lebih Besar dari Normal)

Bila ventilasi beberapa alveoli cukup besar tetapi aliran darah alveolus rendah, akan ada lebih banyak oksigen dalam alveoli daripada yang dapat diangkut dari alveoli oleh aliran darah. Dengan demikian, ventilasi dalam alveoli ini disebut *tidak berguna*. Ventilasi dari ruang rugi anatomis saluran napas juga tidak berguna. Jumlah dari kedua ventilasi yang tidak berguna ini disebut *ruang rugi fisiologis*. Ruang rugi ini diukur dalam laboratorium fungsi paru klinis dengan memeriksa darah dan mengukur gas pernapasan serta menggunakan persamaan berikut, yang disebut persamaan Bohr:

$$\frac{\dot{V}_{D_{phys}}}{\dot{V}_T} = \frac{Pa_{CO_2} - P\bar{e}_{CO_2}}{Pa_{CO_2}},$$

dengan $\dot{V}_{Dfis}$ adalah ruang rugi fisiologis, $\dot{V}_T$ adalah volume tidal, $Pa_{co2}$ adalah tekanan parsial karbon dioksida dalam darah arteri; dan $P\bar{e}_{co2}$ adalah tekanan parsial rata-rata karbon dioksida dalam seluruh udara ekspirasi

Bila ruang rugi fisiologis sangat besar, banyak *kerja ventilasi* yang tidak berguna, sebab banyak sekali udara *ventilasi* yang tidak pernah mencapai darah.

## Kelainan Rasio Ventilasi-Perfusi

**VA/Q Abnormal pada Bagian Atas dan Bawah dari Paru yang Normal.** Pada orang normal dalam posisi tegak, jumlah aliran darah kapiler paru maupun ventilasi alveolus pada bagian atas paru lebih sedikit daripada bagian bawah: tetapi, aliran darah lebih banyak berkur daripada ventilasi. Oleh karena itu,pada puncak paru, VA/Q 2,5 kali lebih besar daripada nilai ideal, yang menyebabkan ruang rugi fisiologis tingkat sedang pada daerah paru ini.

Pada keadaan ekstrem lain, di dasar paru, ventilasi sangat kecil dibandingkan dengan aliran darah, dengan VA/Q 0,6 kali nilai ideal. Pada daerah ini, sebagian kecil darah tidak teroksigenisasi secara normal, dan dinyatakan sebagai pintasan fisiologis.

Pada kedua keadaan paru yang ekstrem ini, ventilasi dan perfusi yang tidak sama akan sedikit mengurangi efektivitas pertukaran oksigen dan karbon dioksida paru. Walaupun demikian, selama kerja fisik, aliran darah ke bagian atas paru meningkat secara nyata sehingga ruang rugi fisiologis yang timbul jauh lebih sedikit dan efektivitas pertukaran gas sekarang mendekati optimum.

## $\dot{V}A/\dot{Q}$ Abnormal pada Penyakit Paru Obstruktif Kronis.

Kebanyakan orang yang merokok selama bertahun-tahun, menderita obstruksi bronkus dalam berbagai derajat; pada sebagian besar dari mereka, kondisi ini menjadi sangat berat dan berlanjut dengan adanya udara yang terperangkap dalam alveolus (*alveolar air trapping*) dan mengakibatkan *emfisema*. Kemudian emfisema menyebabkan sebagian besar dinding alveolus menjadi rusak. Dengan demikian, pada seorang perokok ada dua kelainan yang menyebabkan $\dot{V}A/\dot{Q}$ abnormal. Pertama, karena sebagian bronkiolus kecil tersumbat sehingga alveoli yang ada di belakang sumbatan menjadi tidak terventilasi, menyebabkan $\dot{V}A/\dot{Q}$ mendekati nol. Kedua, pada daerah paru yang sebagian besar dinding alveolusnya telah rusak tetapi masih ada ventilasi alveolus, sebagian besar ventilasinya menjadi tidak berguna karena aliran darah tidak adekuat untuk mengangkut gas-gas darah.

Dengan demikian, pada penyakit paru obstruktif kronis, beberapa daerah paru menunjukkan *pintas fisiologis yang serius* dan pada daerah lain menunjukkan *ruang rugi fisiologis yang serius*. Kedua kondisi sangat mengurangi efektivitas paru sebagai organ pertukaran gas, kadang-kadang efektivitasnya menurun sampai sepersepuluh dari normal. Bahkan, faktor-faktor ini yang paling banyak menyebabkan gangguan paru pada masa sekarang.

## Daftar Pustaka


Albert R, Spiro S, Jett J: *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, 2002, Mosby.

Guazzi M: Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role, *Chest* 124:1090, 2003.

Hughes JM: Assessing gas exchange, *Chron Respir Dis* 4:205, 2007. Hopkins SR, Levin DL, Emami K, et al: Advances in magnetic resonance imaging of lung physiology, *J Appl Physiol* 102:1244, 2007.

MacIntyre NR: Mechanisms of functional loss in patients with chronic lung disease, *Respir Care* 53:1177, 2008.

Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, et al: Pulmonary gas exchange in diving, *J Appl Physiol* 106:668, 2009.

Otis AB: Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In Fenn WQ, Rahn H, eds. *Handbook of Physiology,* Sec 3, vol 1, Baltimore, 1964, Williams & Wilkins, pp 681.

Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange, *News Physiol Sci* 19:55, 2004.

Rahn H, Farhi EE: Ventilation, perfusion, and gas exchange-the Va/Q concept. In Fenn WO, Rahn H, eds. *Handbook of Physiology,* Sec 3, vol 1, Baltimore, 1964, Williams & Wilkins, pp 125.

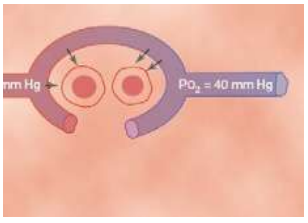
Robertson HT, Hlastala MP: Microsphere maps of regional blood flow and regional ventilation, *J Appl Physiol* 102:1265, 2007.

Wagner PD: Assessment of gas exchange in lung disease: balancing accuracy against feasibility, *Crit Care* 11:182, 2007.

Wagner PD: The multiple inert gas elimination technique (MIGET), *Intensive Care Med* 34:994, 2008.

West JB: *Pulmonary Physiology-The Essentials,* Baltimore, 2003, Lippincott Williams & Wilkins.

# Pengangkutan Oksigen dan Karbon Dioksida di dalam Darah dan Cairan Tubuh




Bila oksigen telah berdifusi dari alveoli ke dalam darah paru, oksigen diangkut ke kapiler jaringan perifer hampir seluruhnya dalam bentuk gabungan dengan hemoglobin. Adanya hemoglobin di dalam sel darah merah memungkinkan darah untuk mengangkut 30 sampai 100 kali jumlah oksigen yang dapat diangkut dalam bentuk oksigen terlarut di dalam cairan darah.

Dalam sel jaringan tubuh, oksigen bereaksi dengan berbagai bahan makanan untuk membentuk sejumlah besar *karbon dioksida*. Karbon dioksida ini masuk ke dalam kapiler jaringan dan diangkut kembali ke paru. Karbon dioksida, seperti oksigen, juga bergabung dengan bahan-bahan kimia dalam darah yang meningkatkan pengangkutan karbon dioksida 15 hingga 20 kali lipat.

Tujuan dari penyajian bab ini adalah membahas prinsip-prinsip fisika dan kimia secara kualitatif dan kuantitatif mengenai pengangkutan oksigen dan karbon dioksida dalam darah dan cairan jaringan.

## Pengangkutan Oksigen dari Paru ke Jaringan Tubuh

Pada Bab 39, telah ditekankan bahwa gas dapat bergerak dari satu tempat ke tempat lain dengan cara difusi, dan pergerakan ini selalu disebabkan oleh perbedaan tekanan parsial dari tempat pertama ke tempat berikutnya. Dengan demikian, oksigen berdifusi dari alveoli ke dalam darah kapiler paru karena tekanan parsial oksigen ($Po_2$) dalam alveoli lebih besar daripada $Po_2$ dalam darah kapiler paru. Dalam jaringan tubuh lainnya, $Po_2$ yang lebih tinggi dalam darah kapiler daripada dalam jaringan menyebabkan oksigen berdifusi ke dalam sel-sel di sekitarnya.

Sebaliknya, bila oksigen dimetabolisme dalam sel untuk membentuk karbon dioksida, tekanan karbon dioksida ($Pco_2$) intrasel meningkat ke nilai yang tinggi, sehingga menyebabkan karbon dioksida berdifusi ke dalam kapiler jaringan. Setelah darah mengalir ke paru, karbon dioksida berdifusi keluar dari darah masuk ke dalam alveoli karena $Pco_2$ dalam darah kapiler paru lebih besar daripada dalam alveoli. Sehingga, pengangkutan oksigen dan karbon dioksida oleh darah bergantung baik kepada difusi maupun aliran darah. Sekarang kita akan membahas secara kuantitatif mengenai faktor-faktor yang berperan menyebabkan efek ini.

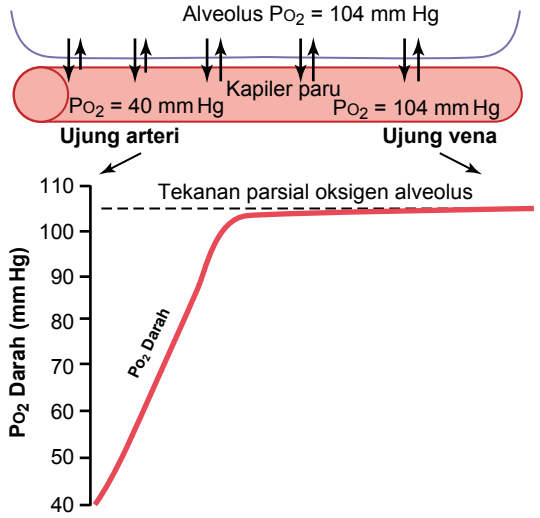
### Difusi Oksigen dari Alveoli ke Darah Kapiler Paru

Bagian atas dari Gambar 40-1 melukiskan alveolus paru yang berbatasan dengan kapiler paru, memperlihatkan difusi molekul-molekul oksigen antara udara alveolus dan darah paru. Po2 dari gas oksigen dalam alveolus rata-rata 104 mm Hg, sedangkan Po2 darah vena yang masuk kapiler paru pada ujung arterinya, rata-rata hanya 40 mm Hg karena sejumlah besar oksigen dikeluarkan dari darah ini setelah melalui jaringan perifer. Oleh karena itu, perbedaan tekanan *awal* yang menyebabkan oksigen berdifusi ke dalam kapiler paru adalah 104-40, atau 64 mm Hg. Pada bagian bawah gambar, terdapat kurva yang memperlihatkan peningkatan $Po_2$ yang cepat dalam darah sewaktu darah melewati kapiler; $Po_2$ darah meningkat hampir sebanding dengan peningkatan yang terjadi pada udara alveolus sewaktu darah telah melewati sepertiga panjang kapiler, menjadi hampir 104 mm Hg.

**Pengambilan Oksigen oleh Darah Paru selama Kerja.** Selama kerja berat, tubuh manusia membutuhkan 20 kali jumlah oksigen normal. Juga, karena peningkatan curah jantung selama kerja, waktu menetapnya darah dalam kapiler paru dapat berkurang hingga menjadi kurang dari setengah normal. Namun, karena ada suatu *faktor pengaman* yang besar untuk difusi oksigen melalui membran paru, darah tersebut *hampir sepenuhnya tersaturasi* dengan oksigen pada saat darah meninggalkan kapiler paru. Hal ini dapat dijelaskan sebagai berikut.

Pertama, seperti yang telah dibahas pada Bab 39 bahwa kapasitas difusi oksigen meningkat kira-kira hampir tiga kali lipat selama kerja fisik; hasil ini terutama akibat meningkatnya daerah permukaan kapiler yang berperan dalam difusi dan juga dari rasio ventilasi-perfusi yang semakin mendekati ideal di bagian atas paru.

Kedua, perhatikan pada kurva dalam Gambar 40-1 bahwa pada keadaan tanpa aktivitas, darah menjadi hampir sepenuhnya tersaturasi dengan oksigen pada saat melalui sepertiga kapiler paru, dan normalnya ada sedikit penambahan oksigen yang masuk ke dalam darah selama dua pertiga akhir dari perpindahannya. Dengan demikian, pada keadaan normal, darah menetap dalam kapiler paru kira-kira tiga kali lebih lama dari yang diperlukan untuk oksigenasi penuh. Oleh karena itu, selama kerja fisik, walaupun darah hanya sebentar saja berada dalam kapiler, tetapi darah masih dapat teroksigenasi penuh atau hampir penuh.




**Gambar 40-1** Pengambiian oksigen oleh darah kapiler paru. (Kurva pada gambar ini disusun dari data dalam Milhorn HT Jr, Putley PE Jr: *A Theoretical study of pulmonary capi(lary gas exchange and venous admixture. BiophysJ, 8:337, 1968.)*

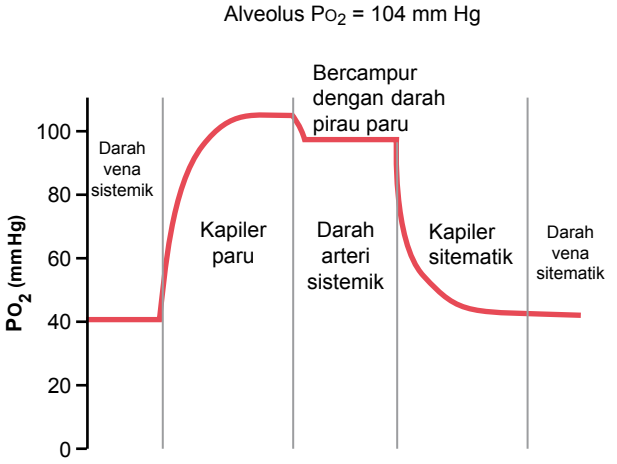
## Transpor Oksigen dalam Darah Arteri

Kira-kira 98 persen darah dari paru yang memasuki atrium kiri, mengalir melalui kapiler alveolus dan menjadi teroksigenasi sampai Po2 kira-kira 104 mm Hg. Sekitar 2 persennya lagi melewati aorta melalui sirkulasi bronkial, yang terutama menyuplai jaringan dalam pada paru dan tidak terpapar dengan udara paru. Aliran darah ini disebut "aliran pintas", yang berarti darah yang memintas daerah pertukaran gas. Pada waktu meninggalkan paru, $P_{O_2}$ darah pintas hampir sama dengan darah vena sistemik normal, kira-kira 40 mm Hg. Ketika darah ini bercampur dalam darah vena paru dengan darah yang teroksigenasi dari kapiler alveolus; campuran darah ini disebut *campuran darah vena*, dan menyebabkan $P_{O_2}$ darah yang masuk ke jantung kiri dan dipompa ke dalam aorta, menjadi turun sampai sekitar 95 mm Hg. Perubahan $P_{O_2}$ darah ini pada tempat yang berbeda dalam sistem sirkulasi dilukiskan pada Gambar 40-2.

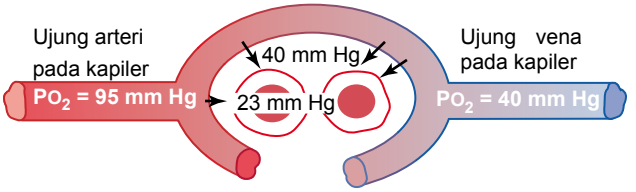
## Difusi Oksigen dari Kapiler Perifer ke dalam Cairan Interstisial

Bila darah arteri sampai ke jaringan perifer, $P_{O_2}$ dalam kapiler masih 95 mm Hg. Namun, seperti terlihat pada Gambar 40-3, $P_{O_2}$ dalam *cairan interstisial* yang mengelilingi sel jaringan rata-rata hanya 40 mm Hg. Dengan demikian, terdapat perbedaan tekanan awal yang sangat besar yang menyebabkan oksigen berdifusi secara cepat dari darah kapiler ke dalam jaringan-begitu cepatnya sehingga $P_{O_2}$ kapiler turun hampir sama dengan tekanan dalam interstisium, yaitu 40 mm Hg. Oleh karena itu, $P_{O_2}$ darah yang meninggalkan kapiler jaringan dan memasuki vena sistemik juga kira-kira 40 mm Hg.

**Pengaruh Laju Aliran Darah terhadap $P_{O_2}$ Cairan Interstisial.** Jika aliran darah yang melalui suatu jaringan tertentu meningkat, maka lebih banyak jumlah oksigen yang diangkut ke dalam jaringan tersebut, dan $P_{O_2}$ jaringan jadi turut meningkat. Efek ini dilukiskan pada Gambar 40-4. Perhatikan bahwa peningkatan aliran sebesar 400 persen dari



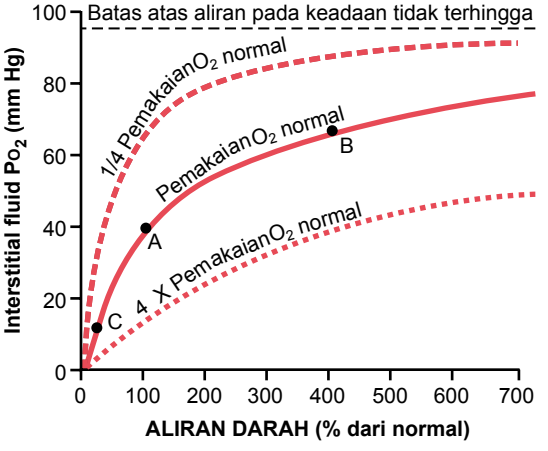

**Gambar 40-2** Perubahan $PO_2$ dalam darah kapiler paru, darah arteri sistemik, dan darah kapiler sistemik, menggambarkan efek dari "campuran vena".




**Gambar 40-3** Difusi oksigen dari kapiler jaringan perifer ke sel. ($P_{O_2}$ pada cairan interstisial = 40 mm Hg, dan di sel jaringan = 23 mm Hg.)

normal akan meningkatkan $P_{O_2}$ dari 40 mm Hg (pada titik A dalam gambar) menjadi 66 mm Hg (pada titik B). Tetapi, batas atas peningkatan $P_{O_2}$ bahkan dengan aliran darah yang maksimal, adalah 95 mm Hg, karena nilai ini merupakan tekanan oksigen dalam darah arteri. Sebaliknya, bila darah yang mengalir melalui jaringan menurun, $P_{O_2}$ jaringan juga menurun, seperti yang ditunjukkan pada titik C.

**Efek Kecepatan Metabolisme Jaringan terhadap $P_{O_2}$ Cairan Interstisial.** Jika sel memakai oksigen untuk metabolisme lebih banyak dari normal, maka keadaan ini akan menurunkan $P_{O_2}$ cairan interstisial. Gambar 40-4 juga melukiskan efek ini, yang memperlihatkan penurunan $P_{O_2}$ cairan interstisial bila pemakaian oksigen selular ditingkatkan, dan peningkatan $P_{O_2}$ bila pemakaian oksigen selular dikurangi.




**Gambar 40-4** Pengaruh aliran darah dan kecepatan pemakaian oksigen pada $P_{O_2}$ jaringan.

Sebagai kesimpulan, Po2 jaringan ditentukan oleh keseimbangan antara (1) kecepatan pengangkutan oksigen dalam darah ke jaringan dan (2) kecepatan pemakaian oksigen oleh jaringan.

### Difusi Oksigen dari Kapiler Perifer ke Sel Jaringan

Oksigen selalu dipakai oleh sel. Oleh karena itu, $Po_2$ intrasel dalam jaringan perifer tetap lebih rendah daripada $Po_2$ dalam kapiler perifer. Juga, pada beberapa keadaan, ada jarak fisik yang sangat besar antara kapiler dan sel. Oleh karena itu, $Po_2$, intrasel normal berkisar dari 5 mm Hg sampai 40 mm Hg, dengan rata-rata (dengan pengukuran langsung pada hewan tingkat rendah) 23 mm Hg. Karena pada keadaan normal hanya dibutuhkan tekanan oksigen sebesar 1 sampai 3 mm Hg untuk mendukung sepenuhnya proses kimiawi dalam sel yang menggunakan oksigen, maka kita dapat melihat bahwa $Po_2$ intrasel yang rendah, yaitu 23 mm Hg, lebih dari cukup dan merupakan suatu faktor pengaman yang besar.

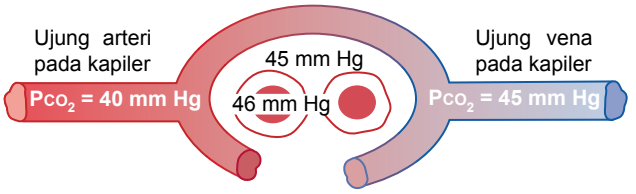
### Difusi Karbon Dioksida dari Sel Jaringan Perifer ke dalam Kapiler Jaringan dan dari Kapiler Paru ke dalam Alveoli

Ketika oksigen dipakai oleh sel, sebenarnya seluruh oksigen ini menjadi karbon dioksida, sehingga $Pco_2$, intrasel meningkat; karena $Pco_2$ sel jaringan yang tinggi ini, karbon dioksida berdifusi dari sel ke dalam kapiler jaringan dan kemudian dibawa oleh darah ke paru. Di paru, karbon dioksida berdifusi dari kapiler paru ke dalam alveoli dan kemudian dikeluarkan.

Dengan demikian, pada tiap tempat dalam rantai pengangkutan gas, karbon dioksida berdifusi dalam arah yang berlawanan dengan difusi oksigen. Meskipun demikian, terdapat satu perbedaan besar antara difusi karbon dioksida dan oksigen: *karbon dioksida dapat berdifusi kira-kira 20 kali lebih cepat dari oksigen.* Oleh karena itu, perbedaan tekanan yang dibutuhkan untuk menimbulkan difusi karbon dioksida, pada setiap keadaan, jauh lebih kecil daripada perbedaan tekanan yang dibutuhkan untuk menimbulkan difusi oksigen. Tekanan-tekanan $CO_2$ ini kurang lebih sebagai berikut.

1. $Pco_2$ intrasel, kira-kira 46 mm Hg; $Pco_2$ interstisial, kira-kira 45 mm Hg. Dengan demikian, hanya ada perbedaan tekanan 1 mm Hg, seperti yang dilukiskan pada Gambar 40-5.
2. $Pco_2$ darah arteri yang masuk ke jaringan 40 mm Hg; $Pco_2$ darah vena yang meninggalkan jaringan, 45 mm Hg. Dengan demikian, sebagaimana dilukiskan pada Gambar 40-5, darah kapiler jaringan mencapai imbangan yang hampir sama dengan $Pco_2$ interstisial, yaitu 45 mm Hg.
3. $Pco_2$ darah yang masuk kapiler paru pada ujung arteri 45 mm Hg; $Pco_2$ udara alveolus, 40 mm Hg. Dengan demikian, perbedaan tekanan yang dibutuhkan untuk menyebabkan difusi karbon dioksida dari kapiler paru ke dalam alveoli hanya 5 mm Hg. Lagi pula, seperti yang dilukiskan pada Gambar 40-6, $Pco_2$ darah kapiler paru turun hampir mendekati $Pco_2$ alveolus, 40 mm Hg, sebelum darah melewati lebih dari kira-kira sepertiga jarak kapiler. Efek ini sama dengan efek yang diamati pada permulaan difusi oksigen, hanya saja efek ini berlangsung dalam arah yang berlawanan.

**Efek Kecepatan Metabolisme Jaringan dan Aliran Darah Jaringan terhadap $Pco_2$ Interstisial.** Aliran darah kapiler jaringan dan metabolisme jaringan memengaruhi $Pco_2$ dengan




**Gambar 40-5** Ambitan karbon dioksida oleh darah dalam kapiler jaringan. ($Pco_2$ dalam sel jaringan = 46 mm Hg, dan di cairan interstisial = 45 mm Hg.)

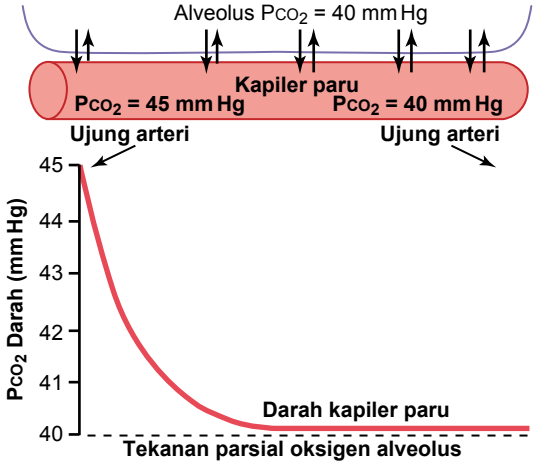
cara yang berlawanan dari pengaruhnya terhadap $Po_2$ jaringan. Gambar 40-7 memperlihatkan efek-efek sebagai berikut:

1.Penurunan aliran darah dari normal (titik A) menjadi seperempat dari normal (titik B) meningkatkan $Pco_2$ jaringan perifer dari nilai normal 45 mm Hg, menjadi 60 mm Hg. Sebaliknya, peningkatan aliran darah menjadi enam kali normal (titik C) menurunkan $Pco_2$ interstisial dari nilai normal 45 mm Hg, menjadi 41 mm Hg, turun hampir mendekati $Pco_2$ darah arteri (40 mm Hg) yang memasuki kapiler jaringan.

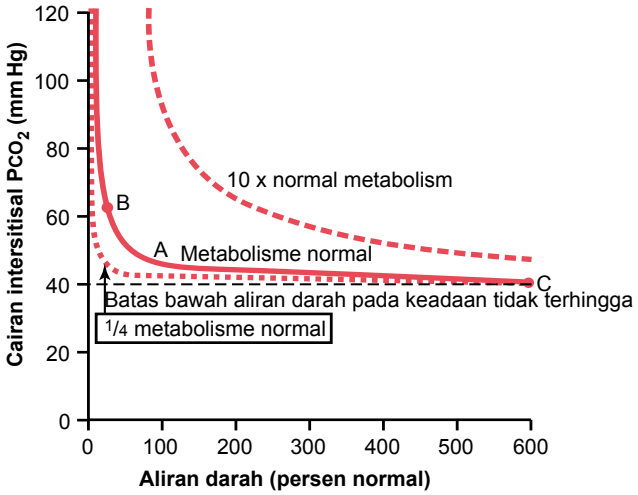
2.Perhatikan juga bahwa bila kecepatan metabolisme jaringan meningkat 10 kali lipat, maka peningkatan Pco, cairan interstisial akan lebih besar pada seluruh laju-aliran darah, sedangkan penurunan metabolisme menjadi seperempat dari normal menyebabkan Pco2 cairan interstisial turun sampai kira-kira 41 mm Hg, hampir mendekati Pco2 darah arteri, 40 mm Hg.

### Peran Hemoglobin dalam Pengangkutan Oksigen

Pada keadaan normal, sekitar 97 persen oksigen yang diangkut dari paru ke jaringan, dibawa dalam campuran kimiawi dengan hemoglobin di dalam sel darah merah. Sisanya sebanyak 3 persen diangkut dalam bentuk terlarut dalam cairan plasma dan sel darah. Dengan demikian, *pada keadaan normal*, oksigen dibawa ke jaringan hampir seluruhnya oleh hemoglobin.




**Gambar 40-6** Difusi karbon dioksida dari darah paru ke dalam alveolus. (Kurva ini disusun dari data pada Milhorn HT, Jr, Pulley PE Jr: *A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J 8:337, 1968.)*



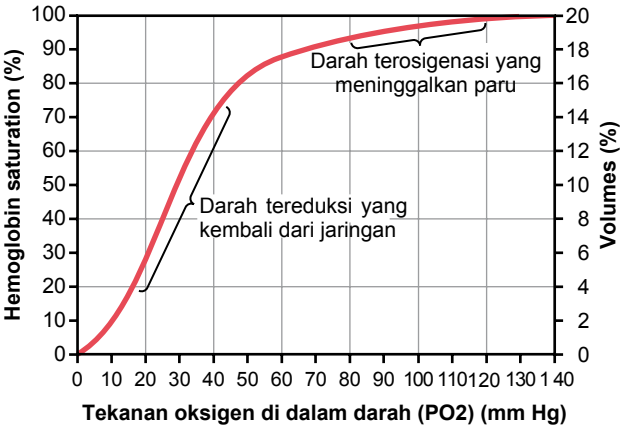

**Gambar 40-7** Efek aliran darah dan kecepatan metabolisme terhadap $P_{CO_2}$ jaringan perifer.

## Gabungan Reversibel antara Oksigen dengan Hemoglobin

Sifat kimia hemoglobin telah dibahas pada Bab 32, yang telah menjelaskan bahwa molekul oksigen bergabung secara longgar dan reversibel dengan bagian heme dari hemoglobin. Bila Po2 tinggi, seperti dalam kapiler paru, oksigen berikatan dengan hemoglobin, tetapi bila $P_{O_2}$ rendah, seperti dalam kapiler jaringan, oksigen dilepaskan dari hemoglobin. Ini adalah dasar untuk hampir seluruh pengangkutan oksigen dari paru ke jaringan.

**Kurva Disosiasi Oksigen-Hemoglobin.** Gambar 40-8 melukiskan kurva disosiasi oksigen-hemoglobin, yang memperlihatkan peningkatan progresif pada persentase hemoglobin yang terikat dengan oksigen ketika Po2 meningkat, yang disebut *persentase saturasi hemoglobin*. Karena darah yang meninggalkan paru dan memasuki arteri sistemik biasanya mempunyai Po2 kira-kira 95 mm Hg, kita dapat lihat dari kurva disosiasi bahwa *saturasi oksigen pada darah arteri sistemik normalnya kira-kira 97 persen*. Sebaliknya, pada keadaan normal, $P_{O_2}$ darah vena yang kembali dari jaringan perifer kira-kira 40 mm Hg dan *saturasi hemoglobinnya kira-kira 75 persen*.

**Jumlah Maksimum Oksigen yang dapat Bergabung dengan Hemoglobin Darah.** Darah orang normal mengandung sekitar 15 gram hemoglobin dalam setiap 100 ml darah, dan tiap gram hemoglobin dapat berikatan maksimal dengan 1,34 ml oksigen (1,39 ml bila hemoglobin secara kimiawi bersifat murni, tetapi ketidak murnian seperti methemoglobin mengurangi jumlah ini). Oleh karena itu, 15 dikali 1,34 sama dengan 20,1, yang berarti bahwa rata-rata, 15 gram hemoglobin dalam 100 ml darah dapat bergabung dengan jumlah total sekitar 20 ml oksigen bila saturasi hemoglobinnya 100 persen. Ini biasanya dinyatakan sebagai 20 *persen volume*. Kurva disosiasi oksigen-hemoglobin untuk orang normal dapat juga dinyatakan dalam bentuk volume persen oksigen, seperti yang diperlihatkan oleh skala paling kanan pada Gambar 40-8, tidak hanya dengan persentase saturasi hemoglobin.

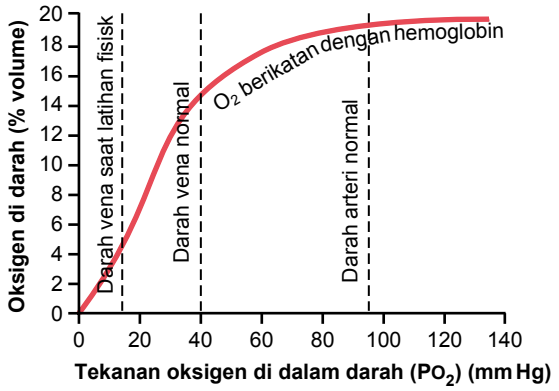



**Gambar 40-8** Kurva disosiasi oksigen hemoglobin.

**Jumlah Oksigen yang Dilepaskan dari Hemoglobin Ketika Aliran Darah Arteri Sistemik Mengalir metalui Jaringan.** Jumlah total oksigen *yang terikat dengan hemoglobin* di dalam darah arteri sistemik normal, dengan saturasi 97 persen, kira-kira adalah 19,4 ml tiap 100 ml darah. Ini diperlihatkan pada Gambar 40-9. Saat melewati kapiler jaringan, jumlah ini berkurang, rata-rata menjadi 14,4 ml (Po2 40 mm Hg, saturasi hemoglobin 75 persen). Dengan demikian, *pada keadaan normal, kira-kira 5 ml oksigen diangkut dari paru ke jaringan oleh setiap 100 ml aliran darah.*

**Pengangkutan Oksigen Selama Kerja Berat.** Selama kerja berat, sel-sel otot memakai oksigen dengan sangat cepat, yang pada keadaan ekstrem dapat menyebabkan Po2 cairan interstisial otot turun dari nilai normal 40 mm Hg menjadi 15 mm Hg. Pada tekanan yang rendah ini, hanya 4,4 ml oksigen yang tetap berikatan dengan hemoglobin dalam setiap 100 ml darah, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 40-9. Dengan demikian, 19,4 – 4,4; atau 15 ml, merupakan jumlah oksigen sebenarnya yang diangkut ke jaringan oleh setiap 100 ml aliran darah. Dengan demikian, jumlah oksigen yang ditranspor dalam setiap volume darah yang mengalir melalui jaringan menjadi tiga kali jumlah normal. Perlu diingat bahwa curah jantung dapat meningkat enam sampai tujuh kali normal pada pelari maraton yang terlatih dengan baik. Dengan demikian, perkalian antara peningkatan curah jantung (6 hingga 7 kali lipat) dengan peningkatan pengangkutan oksigen dalam setiap volume darah (3 kali lipat) akan menghasilkan peningkatan pengangkutan oksigen ke jaringan sebanyak 20 kali lipat. Kita akan lihat kemudian dalam bab ini bahwa ada beberapa faktor lain yang memudahkan pengangkutan oksigen pada waktu kerja fisik, sehingga $P_{O_2}$ otot sering kali turun sedikit di bawah normal bahkan selama kerja yang sangat berat.

**Koefisien Penggunaan.** Persentase darah yang melepaskan oksigen sewaktu melewati kapiler jaringan disebut *koefisien penggunaan.* Nilai normalnya kira-kira 25 persen, seperti yang telah dijelaskan pada pembahasan sebelumnya yaitu, 25 persen dari hemoglobin yang teroksigenasi melepaskan oksigennya ke jaringan. Selama kerja berat, koefisien penggunaan pada seluruh tubuh dapat meningkat sampai 75-85 persen. Pada daerah jaringan lokal yang aliran darahnya sangat lambat atau kecepatan metabolismenya sangat tinggi, pernah tercatat koefisien penggunaan mendekati 100 persen artinya, pada dasarnya, semua oksigen dilepaskan ke jaringan.




**Gambar 40-9** Efek $Po_2$ darah terhadap jumlah oksigen yang berikatan dengan hemoglobin dalam setiap 100 ml darah.

### Efek Hemoglobin untuk "Mendapar" $Po_2$

Jaringan Meskipun hemoglobin diperlukan untuk pengangkutan oksigen ke jaringan, hemoglobin mempunyai fungsi utama lainnya untuk kehidupan. Fungsi ini adalah fungsi hemoglobin sebagai sistem "dapar oksigen jaringan": Maksudnya, hemoglobin dalam darah bertanggung jawab terutama untuk stabilisasi tekanan oksigen dalam jaringan. Fungsi ini dapat dijelaskan sebagai berikut.

**Peran Hemoglobin dalam Mempertahankan $Po_2$ yang Hampir Konstan dalam Jaringan.** Pada keadaan basal, jaringan membutuhkan kira-kira 5 ml oksigen dari setiap 100 ml darah yang melalui kapiler jaringan. Merujuk kepada kurva disosiasi oksigen-hemoglobin dalam Gambar 40-9, dapat dilihat bahwa untuk setiap 5 ml oksigen yang dilepaskan oleh setiap 100 ml aliran darah, $Po_2$ harus turun kira-kira 40 mm Hg. Oleh karena itu, $Po_2$ jaringan normalnya tidak dapat meningkat di atas 40 mm Hg, karena seandainya terjadi demikian, oksigen yang diperlukan jaringan tidak dapat dilepaskan dari hemoglobin. Dengan cara ini, dalam keadaan normal hemoglobin mengatur batas atas tekanan oksigen dalam jaringan, yaitu sekitar 40 mm Hg.

Sebaliknya, selama kerja berat, sejumlah besar oksigen (sebanyak 20 kali lipat dari normal) harus dilepaskan dari hemoglobin ke jaringan. Tetapi ini dapat dicapai dengan penurunan $Po_2$ jaringan yang sangat sedikit karena (1) kemiringan kurva disosiasi yang curam dan (2) peningkatan aliran darah jaringan yang disebabkan oleh penurunan $Po_2$ ; artinya, penurunan $Po_2$ yang sedikit menyebabkan sejumlah besar oksigen dilepaskan dari hemoglobin. Selanjutnya dapat dilihat bahwa hemoglobin dalam darah secara otomatis melepaskan oksigen ke jaringan pada tekanan yang dipertahankan dengan agak ketat antara 15 dan 40 mm Hg.

**Bila Konsentrasi Oksigen Atmosfer Berubah secara Nyata, Efek Dapar Hemoglobin Masih Dapat Mempertahankan $Po_2$ Jaringan yang Hampir Konstan.** $Po_2$ normal dalam alveoli kira-kira 104 mm Hg, tetapi ketika seseorang mendaki gunung atau naik pesawat udara, $Po_2$ dapat turun dengan mudah sampai kurang dari setengah jumlah ini. Sebaliknya, bila seseorang memasuki daerah bertekanan udara tinggi, seperti di laut yang dalam atau dalam ruang yang bertekanan tinggi, $Po_2$ jaringan dapat meningkat 10 kali lipat. Walaupun demikian, $Po_2$ jaringan hanya berubah sedikit.

Dapat terlihat dari kurva disosiasi oksigen hemoglobin pada Gambar 40-8 bahwa bila $Po_2$ alveolus diturunkan sampai 60 mm Hg, saturasi oksigen hemoglobin arteri masih 89 persen-hanya 8 persen di bawah saturasi normal sebesar 97 persen. Selanjutnya, jaringan masih mengambil kira-kira 5 ml oksigen dari setiap 100 ml darah yang mengalir melalui jaringan tersebut; untuk mengeluarkan oksigen, $Po_2$ darah vena turun menjadi 35 mm Hg hanya 5 mm Hg di bawah nilai normal sebesar 40 mm Hg. Dengan demikian, $Po_2$ jaringan hampir tak berubah, walaupun $Po_2$ alveolus secara nyata menurun dari 104 menjadi 60 mm Hg.

Sebaliknya, bila $Po_2$ alveolus meningkat sampai 500 mm Hg, saturasi oksigen maksimum dari hemoglobin tidak pernah dapat meningkat di atas 100 persen, yang hanya 3 persen di atas nilai normal, yaitu 97 persen. Hanya sejumlah kecil oksigen tambahan yang terlarut dalam cairan darah, seperti yang akan dibahas kemudian. Lalu, bila darah mengalir melalui kapiler jaringan dan melepaskan beberapa mililiter oksigen ke jaringan, hal ini akan mengurangi $Po_2$ darah kapiler ke suatu nilai yang hanya beberapa mililiter lebih besar dari nilai normal, 40 mm Hg. Akibatnya, oksigen alveolus menjadi sangat bervariasi dari 60 hingga lebih dari 500 mm Hg-dan besarnya $Po_2$ dalam jaringan perifer tetap saja hanya beberapa mililiter dari nilai normal, *yang menggambarkan fungsi "dapar oksigen" jaringan dari sistem hemoglobin darah yang baik sekali.*

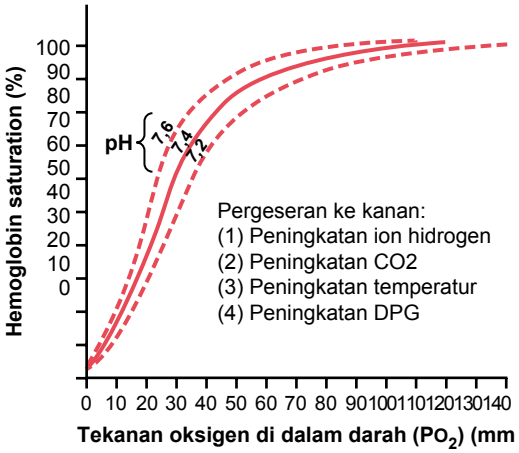
### Faktor-Faktor yang Menggeser Kurva Disosiasi Oksigen Hemoglobin Manfaatnya untuk Pengangkutan Oksigen

Kurva disosiasi oksigen-hemoglobin pada Gambar 40-8 dan 40-9 berlaku untuk darah normal dan bersifat rata-rata. Tetapi, berbagai faktor dapat menggeser kurva disosiasi pada satu arah atau lainnya seperti dilukiskan pada Gambar 40-10. Gambar ini memperlihatkan bahwa bila darah menjadi sedikit asam, dengan penurunan pH dari nilai normal 7,4 menjadi 7,2, terjadi pergeseran kurva disosiasi oksigen- hemoglobin rata-rata 15 persen ke kanan. Sebaliknya, peningkatan pH normal 7,4 menjadi 7,6 akan menggeser kurva ke kiri dengan besar yang sama.

Selain perubahan pH, dikenal pula beberapa faktor lain yang menyebabkan pergeseran kurva. Tiga faktor di antaranya, yang ketiganya mengeser kurva ke *kanan,* ialah: (1) peningkatan konsentrasi karbon dioksida, (2) peninggian suhu darah, dan (3) peningkatan 2,3 difosfogliserat (DPG), suatu senyawa fosfat yang secara metabolik penting, terdapat dalam darah dengan konsentrasi yang berubah-ubah tergantung pada kondisi metabolik yang berbeda.

### Peningkatan Pengiriman Oksigen ke Jaringan bila Karbon Dioksida dan Ion Hidrogen Menggeser Kurva Disosiasi Oksigen-Hemoglobin-Efek Bohr

Pergeseran kurva disosiasi oksigen-hemoglobin sebagai respons terhadap peningkatan karbon dioksida dan ion hidrogen dalam darah memberi pengaruh penting dalam meningkatkan pelepasan oksigen dari darah dalam jaringan dan meningkatkan oksigenasi darah dalam paru. Pengaruh ini disebut *efek Bohr,* dan dapat dijelaskan sebagai berikut: Ketika darah melalui jaringan, karbon dioksida berdifusi dari sel jaringan ke dalam darah. Proses ini menaikkan $Pco_2$ darah, dan




**Gambar 40-10** Pergeseran kurva disosiasi oksigen-hemoglobin ke kanan yang disebabkan oleh peningkatan konsentrasi ion hidrogen (penurunan pH). DPG,2,3-difosfogliserat.

kemudian meningkatkan $H_2CO_3$ darah (asam karbonat) darah dan konsentrasi ion hidrogen. Efek ini menggeser kurva disosiasi oksigen-hemoglobin ke kanan dan ke arah bawah, seperti yang terlihat dalam Gambar 40-10, yang memaksa oksigen terlepas dari hemoglobin dan dengan demikian meningkatkan jumlah pengiriman oksigen ke jaringan.

Terjadi efek yang berlawanan di dalam paru, yang menyebabkan karbon dioksida berdifusi dari darah ke dalam alveoli. Efek ini menurunkan $Pco_2$ darah dan menurunkan konsentrasi ion hidrogen, menggeser kurva disosiasi oksigen-hemoglobin ke kiri dan ke arah atas. Oleh karena itu, jumlah oksigen yang berikatan dengan hemoglobin pada $Po_2$ alveolus tertentu, menjadi sangat meningkat sehingga menyebabkan pengiriman oksigen ke jaringan dalam jumlah yang lebih besar.

### Efek DPG Menyebabkan Pergeseran Kurva Disosiasi Oksigen-Hemoglobin ke Kanan.

DPG normal dalam darah mempertahankan kurva disosiasi oksigen-hemoglobin sedikit bergeser ke kanan setiap saat. Tetapi, pada keadaan hipoksia yang berlangsung lebih dari beberapa jam jumlah DPG dalam darah sangat meningkat sehingga menggeser kurva disosiasi oksigen-hemoglobin lebih ke kanan. Ini menyebabkan oksigen dikirimkan ke jaringan pada tekanan oksigen 10 mm Hg lebih besar daripada keadaan tanpa peningkatan DPG ini. Oleh karena itu, pada beberapa keadaan, hal ini dapat menjadi suatu mekanisme penting untuk menyesuaikan diri terhadap hipoksia, khususnya terhadap hipoksia akibat aliran darah jaringan yang kurang baik.

### Pergeseran Kurva Disosiasi Oksigen-Hemoglobin ke Kanan selama Kerja Fisik

Pada waktu kerja fisik, berbagai faktor dapat menggeser kurva disosiasi cukup jauh ke kanan sehingga menyebabkan pengiriman sejumlah oksigen tambahan ke serat-serat otot aktif yang sedang bekerja. Kemudian otot yang sedang bekerja akan melepaskan sejumlah besar karbon dioksida; karbon dioksida ini dan beberapa asam lainnya yang dilepaskan oleh otot, akan meningkatkan konsentrasi ion hidrogen dalam darah kapiler otot tersebut. Selain itu, suhu otot sering kali meningkat sebesar 2° sampai 3°C, yang dapat meningkatkan pengiriman oksigen ke serat-serat otot lebih banyak lagi. Semua faktor ini bekerja sama menggeser kurva disosiasi oksigen-hemoglobin dari darah kapiler otot tersebut cukup jauh ke kanan. Pergeseran kurva ke arah kanan memaksa oksigen dilepaskan dari hemoglobin darah ke otot pada $Po_2$ sebesar 40 mm Hg, walaupun 70 persen oksigen telah dikeluarkan dari hemoglobin. Kemudian, dalam paru, terjadi pergeseran ke arah yang berlawanan, yang memungkinkan pengambilan sejumlah oksigen tambahan dari alveoli.

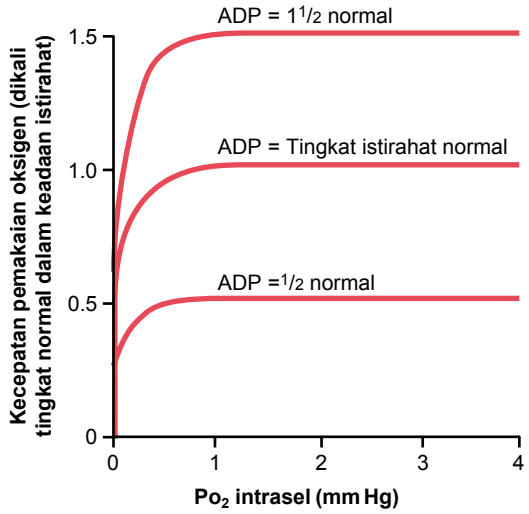
## Penggunaan Metabolik Oksigen oleh Sel

**Efek $Po_2$ Intrasel terhadap Kecepatan Pemakaian Oksigen.** Dalam sel hanya dibutuhkan sedikit tekanan oksigen untuk terjadinya reaksi kimia intrasel yang normal. Alasannya adalah bahwa sistem enzim pernapasan sel, yang akan dibahas pada Bab 67, disesuaikan sedemikian rupa sehingga bila $Po_2$ selular lebih dari 1 mm Hg, ketersediaan oksigen tidak lagi merupakan suatu faktor pembatas kecepatan reaksi kimia tersebut. Faktor pembatas utamanya justru adalah *konsentrasi adenosin difosfat (ADP)* dalam sel. Efek ini dilukiskan dalam Gambar 40-11, yang memperlihatkan hubungan antara $Po_2$ intrasel dan kecepatan pemakaian oksigen pada konsentrasi ADP yang berbeda-beda. Perhatikan bahwa kapan pun $Po_2$ intrasel di atas 1 mm Hg, kecepatan pemakaian oksigen menjadi konstan untuk konsentrasi ADP berapa pun dalam sel. Sebaliknya, bila konsentrasi ADP diubah, kecepatan pemakaian oksigen berubah sebanding dengan perubahan konsentrasi ADP.

Seperti dijelaskan pada Bab 3, bila adenosin trifosfat (ATP) digunakan dalam sel untuk menghasilkan energi, ATP diubah menjadi ADP. Peningkatan konsentrasi ADP akan meningkatkan pemakaian metabolik oksigen saat ADP bergabung dengan berbagai zat makanan sel, melepaskan energi yang mengubah ADP kembali menjadi ATP. *Pada keadaan kerja yang normal, kecepatan pemakaian oksigen oleh sel diatur oleh kecepatan pengeluaran energi dalam sel tersebut—yaitu oleh kecepatan pembentukan ADP dari ATP.*

**Efek Jarak Difusi dari Kapiler ke Sel terhadap Pemakaian Oksigen.** Jarak dari sel jaringan ke kapiler jarang lebih dari 50 gm, dan oksigen dalam keadaan normal dapat berdifusi dengan mudah dari kapiler ke sel untuk memenuhi sejumlah oksigen yang diperlukan untuk metabolisme. Tetapi, kadang kala, sel terletak lebih jauh dari kapiler, dan kecepatan difusi oksigen ke sel ini sangat rendah sehingga Po2 intrasel turun di bawah titik kritis yang dibutuhkan untuk mempertahankan metabolisme intrasel yang maksimal. Dengan demikian, pada kondisi seperti ini, pemakaian oksigen oleh sel dikatakan *dibatasi oleh difusi* dan tidak lagi ditentukan oleh jumlah ADP yang dibentuk dalam sel tersebut. Tetapi, hal ini hampir tidak pernah terjadi kecuali pada keadaan patologis.

**Efek Aliran Darah terhadap Pemakaian Metabolik Oksigen.** Jumlah total oksigen tertentu yang tersedia setiap menit untuk keperluan jaringan tertentu ditentukan oleh (1) jumlah oksigen yang dapat ditranspor ke jaringan dalam setiap 100 ml darah dan (2) kecepatan aliran darah. Jika kecepatan aliran darah turun sampai nol, jumlah oksigen yang tersedia juga turun menjadi nol. Dengan demikian, ada saat-saat ketika kecepatan aliran darah yang melalui jaringan menjadi sedemikian rendah sehingga $Po_2$ jaringan turun di bawah nilai kritis 1 mm Hg yang diperlukan




**Gambar 40-11** Efek adenosin difosfat (ADP) dan $PO_2$ intrasel terhadap kecepatan pemakaian oksigen oleh sel. Perhatikan bahwa selama $Po_2$ intrasel tetap di atas 1 mm Hg, faktor pengendali untuk kecepatan pemakaian oksigen adalah konsentrasi adenosin difosfat (ADP) intrasel.

untuk metabolisme intrasel. Pada keadaan ini, kecepatan pemakaian oksigen oleh jaringan *dibatasi oleh aliran darah*. Dalam keadaan dibatasi oleh difusi atau oleh aliran darah, pemakaian oksigen tidak dapat berlangsung lama, karena sel menerima oksigen lebih sedikit daripada yang dibutuhkan untuk kelangsungan hidupnya.

### Transpor Oksigen dalam Bentuk Terlarut

Pada keadaan $PO_2$ arteri normal, yaitu 95 mm Hg, sekitar 0,29 ml oksigen dilarutkan dalam setiap 100 ml cairan darah, dan bila $Po_2$ darah turun menjadi 40 mm Hg dalam kapiler jaringan, hanya 0,12 ml oksigen yang tetap terlarut. Dengan kata lain; 0,17 ml oksigen secara normal diangkut dalam keadaan terlarut ke jaringan oleh setiap 100 ml darah. Jumlah ini sebanding dengan kira-kira 5 ml oksigen yang diangkut oleh hemoglobin sel darah merah. Oleh karena itu, oksigen yang diangkut ke jaringan dalam bentuk terlarut normalnya berjumlah sedikit, hanya kira-kira 3 persen dari jumlah total, bila dibandingkan dengan 97 persen yang diangkut oleh hemoglobin.

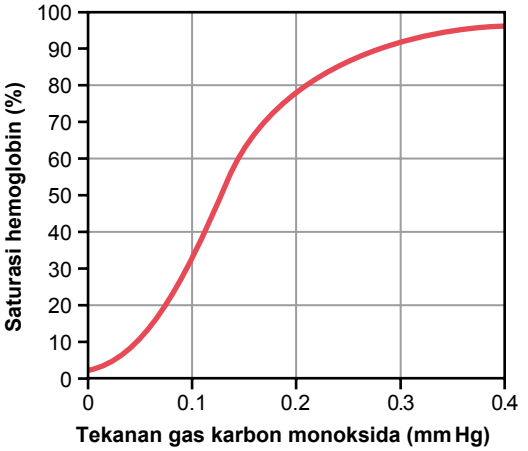
Selama kerja berat, bila pelepasan oksigen oleh hemoglobin ke jaringan meningkat tiga kali lipat, maka jumlah relatif yang diangkut dalam bentuk terlarut turun menjadi 1,5 persen. Bila seseorang menghirup oksigen pada $Po_2$ alveolus sangat tinggi, jumlah yang diangkut dalam bentuk terlarut dapat menjadi berlebihan, sehingga terkadang terjadi kelebihan yang serius dalam jaringan, dan mengakibatkan "keracunan oksigen": Ini sering kali menyebabkan kejang otak dan bahkan kematian, seperti yang dibahas secara detail pada Bab 44 dalam hubungannya dengan pernapasan oksigen pada tekanan tinggi, seperti pada penyelam laut dalam.

### Gabungan Hemoglobin dengan Karbon Monoksida-Pemindahan Oksigen

Karbon monoksida bergabung dengan molekul hemoglobin pada tempat yang sama seperti oksigen. Oleh karena itu, karbon monoksida dapat memindahkan oksigen dari hemoglobin, sehingga menurunkan kapasitas darah sebagai pembawa oksigen. Selain itu, kekuatan ikatannya kira-kira 250 kali kekuatan oksigen, yang dilukiskan oleh kurva disosiasi karbon monoksida-hemoglobin pada Gambar 40-12. Kurva ini hampir sama dengan kurva disosiasi oksigen-hemoglobin, kecuali tekanan parsial karbon monoksida, yang terlihat pada absis, berada pada tingkat 1/250 dari kurva disosiasi oksigenhemoglobin pada Gambar 40-8. Oleh karena itu, tekanan parsial karbon monoksida yang hanya 0,4 mm Hg dalam alveoli, 1/250 dari oksigen alveolus normal ($Po_2$ 100 mm Hg), menyebabkan karbon monoksida sama-sama bersaing dengan oksigen untuk bergabung dengan hemoglobin dan menyebabkan separuh hemoglobin dalam darah berikatan dengan karbon monoksida daripada dengan oksigen. Oleh karena itu, tekanan karbon monoksida yang hanya 0,6 mm Hg (konsentrasi volumenya kurang dari seperseribu dalam udara) dapat menyebabkan kematian.

Walaupun kandungan oksigen di dalam darah sangat berkurang pada keadaan keracunan karbon monoksida, $Po_2$ darah dapat tetap normal. Hal ini yang menyebabkan paparan dengan karbon monoksida sangat berbahaya, karena darah berwarna merah terang dan tidak terdapat tanda-tanda hipoksemia yang jelas, seperti warna kebiru-biruan pada ujung jari atau bibir (sianosis). $Po_2$ juga tidak menurun, dan tidak ada mekanisme umpan balik yang biasanya merangsang peningkatan frekuensi pernapasan sebagai respons terhadap kurangnya oksigen (biasanya ditunjukkan dengan $Po_2$ yang rendah). Karena otak merupakan salah satu organ pertama yang terpengaruh akibat kurangnya oksigen, orang yang kekurangan oksigen dapat mengalami disorientasi dan menjadi tak sadarkan diri sebelum akhirnya orang tersebut menyadari adanya bahaya. Pasien yang menderita keracunan karbon monoksida berat dapat diobati dengan memberikan oksigen murni, karena oksigen pada tekanan alveolus yang tinggi dapat menggantikan karbon monoksida yang bercampur dengan hemoglobin secara cepat.

Pasien dapat juga diobati dengan pemberian secara simultan karbon dioksida 5 persen, karena rangsangannya kuat pada pusat pernapasan, yang meningkatkan ventilasi




**Gambar 40-12** Kurva disosiasi karbon dioksida. 52 volume persen sewaktu darah melalui jaringan, dan turun menjadi sekitar 48 volume persen sewaktu darah melewati paru.

alveolus dan mengurangi karbon monoksida alveolus. Dengan terapi oksigen dan karbon dioksida secara intensif, karbon monoksida dapat dikeluarkan dari darah 10 kali lebih cepat daripada tanpa terapi.

## Pengangkutan Karbon Dioksida dalam Darah

Pengangkutan karbon dioksida dalam darah tidaklah sesukar pengangkutan oksigen, sebab walaupun dalam kondisi yang sangat abnormal, karbon dioksida biasanya dapat diangkut dalam jumlah yang lebih besar daripada oksigen. Tetapi, jumlah karbon dioksida dalam darah berhubungan erat dengan keseimbangan asam-basa cairan tubuh, seperti yang telah dibahas pada Bab 30. Pada keadaan istirahat yang normal, *rata-rata 4 ml karbon dioksida diangkut dari jaringan ke paru dalam setiap 100 militer darah*.

### Bentuk-Bentuk Kimia Karbon Dioksida Saat Diangkut

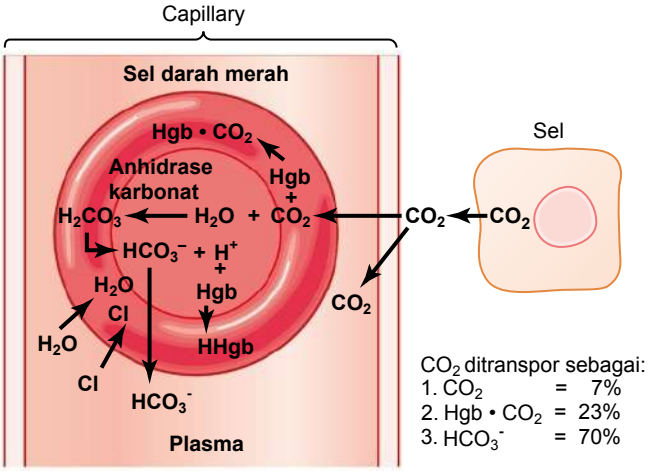
Untuk memulai proses pengangkutan karbon dioksida, karbon dioksida berdifusi keluar dari sel jaringan dalam bentuk molekul karbon dioksida yang terlarut. Waktu memasuki kapiler jaringan, karbon dioksida segera memulai serangkaian reaksi secara kimia dan fisika, yang penting untuk transpor karbon dioksida; keadaan ini dilukiskan pada Gambar 40-13.

**Pengangkutan Karbon Dioksida dalam Bentuk Terlarut.** Sebagian kecil karbon dioksida ditranspor dalam bentuk terlarut ke paru. Telah dijelaskan bahwa Pco, darah vena adalah 45 mm Hg dan darah arteri adalah 40 mm Hg. Jumlah karbon dioksida terlarut dalam cairan darah pada tekanan 45 mm Hg kira-kira 2,7 ml/dl (2,7 volume persen). Jumlah yang terlarut pada tekanan 40 mm Hg kira-kira 2,4 ml, atau berbeda 0,3 ml. Oleh karena itu, kira-kira hanya 0,3 ml karbon dioksida yang diangkut dalam bentuk karbon dioksida terlarut oleh setiap 100 ml aliran darah. Jumlah ini kira-kira 7 persen dari semua karbon dioksida yang diangkut secara normal.

### Pengangkutan Karbon Dioksida dalam Bentuk Ion Bikarbonat

**Reaksi Karbon Dioksida dengan Air dalam Sel Darah Merah-Efek Anhidrase Karbonat.** Karbon dioksida yang tertarut dalam darah bereaksi dengan air untuk membentuk *asam karbonat*. Reaksi ini terjadi sangat lambat dan tidak penting seandainya tidak ada enzim protein di dalam sel darah merah yang disebut *anhidrase karbonat*, yang berfungsi untuk mengkatalisis reaksi antara kira-kira 5.000 kali lipat. Oleh karena itu, berbeda dengan reaksi dalam plasma yang memerlukan waktu berdetik-detik atau bermenit-menit, maka dalam sel darah merah reaksi ini terjadi sedemikian cepatnya sehingga mencapai keseimbangan hampir sempurna dalam waktu sepersekian detik. Ini memungkinkan sejumlah besar karbon dioksida bereaksi dengan cairan sel darah merah bahkan sebelum darah tersebut meninggalkan kapiler jaringan.

**Disosiasi Asam Karbonat menjadi Bikarbonat dan Ion Hidrogen.** Dalam waktu sepersekian detik selanjutnya, asam




**Gambar 40-13** Pengangkutan karbon dioksida dalam darah.

karbonat yang dibentuk dalam sel darah merah ($H_2CO_3$) terurai menjadi *ion hidrogen* dan i*on bikarbonat* ($H^+$ dan $HCO_3^-$) Kemudian sebagian besar ion bersatu dengan hemoglobin dalam sel darah merah sebab protein hemoglobin merupakan dapar asam-basa yang kuat. Lalu, banyak ion HCO3 - yang berdifusi dari sel darah merah ke dalam plasma sementara ion klorida berdifusi ke dalam sel darah merah untuk menggantikannya. Hal ini dapat terjadi karena adanya *protein pembawa bikarbonat-klorida* yang khusus dalam membran sel darah merah yang menggerakkan kedua ion ini bolak-balik dengan cepat dalam arah yang berlawanan. Dengan demikian, kadar klorida sel darah merah vena lebih besar daripada sel darah merah di arteri, fenomena ini disebut *pergeseran klorida*.

Di bawah pengaruh anhidrase karbonat, gabungan karbon dioksida dengan air dalam sel darah merah yang bersifat reversibel, meliputi sekitar 70 persen dari seluruh karbon dioksida yang diangkut dari jaringan ke paru. Dengan demikian, ini berarti bahwa pengangkutan karbon dioksida merupakan pengangkutan yang paling penting. Bila suatu inhibitor anhidrase karbonat (asetazolamid) diberikan pada seekor binatang untuk menghambat kerja anhidrase karbonat dalam sel darah merah, pengangkutan karbon dioksida dari jaringan menjadi sangat sedikit sehingga $Pco_2$ jaringan dapat meningkat mencapai 80 mm Hg, dibandingkan dengan keadaan normalnya sebesar 45 mm Hg.

**Pengangkutan Karbon Dioksida dalam Gabungannya dengan Hemoglobin dan Protein Plasma-Karbaminohemoglobin.** Selain bereaksi dengan air, karbon dioksida juga bereaksi langsung dengan radikal amino molekul hemoglobin, untuk membentuk senyawa *karbaminohemoglobin* ($CO_2Hgb$). Gabungan karbon dioksida dengan hemoglobin ini adalah reaksi reversibel yang terjadi dengan ikatan longgar, sehingga karbon dioksida mudah dilepaskan ke dalam alveoli yang memiliki Pco2 lebih rendah daripada kapiler paru.

Sejumlah kecil karbon dioksida juga bereaksi dengan protein plasma dengan cara yang sama dalam kapiler jaringan. Tetapi reaksi ini kurang penting untuk pengangkutan karbon dioksida sebab jumlah protein ini dalam darah hanya seperempat dari jumlah hemoglobin.

Jumlah karbon dioksida yang dapat dibawa dari jaringan ke paru dalam bentuk gabungan karbamino dengan hemoglobin dan protein plasma adalah sekitar 30 persen dari jumlah total yang

diangkut-normalnya; kira-kira 1,5 ml karbon dioksida dalam setiap 100 ml darah. Tetapi, karena reaksi ini jauh lebih lambat daripada reaksi karbon dioksida dengan air di dalam sel darah merah, masih diragukan apakah pada kondisi normal mekanisme karbamino ini dapat mengangkut lebih dari 20 persen dari jumlah total karbon dioksida.

### Kurva Disosiasi Karbon Dioksida

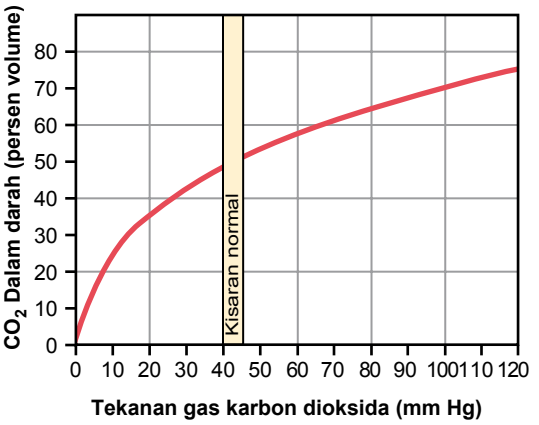
Kurva pada Gambar 40-14 yang disebut k*urva disosiasi karbon dioksida* memperlihatkan ketergantungan karbon dioksida darah total dalam semua bentuknya terhadap $Pco_2$. Perhatikan bahwa $Pco_2$ darah normal berkisar antara batas nilai 40 mm Hg dalam darah arteri dan 45 mm Hg dalam darah vena, yang merupakan kisaran yang sangat sempit. Perhatikan juga bahwa konsentrasi karbon dioksida normal dalam darah pada semua bentuknya yang berbedabeda kira-kira 50 volume persen, tetapi hanya 4 volume persen dari ini yang mengalami pertukaran selama pengangkutan normal karbon dioksida dari jaringan ke paru. Artinya, konsentrasi meningkat menjadi sekitar 52 volume persen sewaktu darah melalui jaringan, dan turun menjadi sekitar 48 volume persen sewaktu darah melewati paru.

### Bila Oksigen Berikatan dengan Hemoglobin, Karbon Dioksida Dilepaskan (Efek Haldane) untuk Meningkatkan Pengangkutan $CO_2$

Pada permulaan bab, telah ditegaskan bahwa suatu peningkatan karbon dioksida dalam darah akan menyebabkan oksigen dilepaskan dari hemoglobin (efek Bohr), dan ini merupakan faktor penting dalam meningkatkan pengangkutan oksigen. Sebaliknya, pengikatan oksigen dengan hemoglobin cenderung mengeluarkan karbon dioksida dari darah. Sesungguhnya, efek ini, yang disebut *efek Haldane*, secara kuantitatif jauh lebih penting dalam meningkatkan pengangkutan karbon dioksida daripada efek Bohr dalam meningkatkan pengangkutan oksigen.

Efek Haldane disebabkan oleh fakta yang sederhana bahwa gabungan oksigen dengan hemoglobin dalam paru menyebabkan hemoglobin menjadi asam yang lebih kuat. Hal ini menyebabkan pindahnya karbon dioksida dari darah dan masuk ke dalam alveoli melalui dua cara: (1) Semakin tinggi keasaman hemoglobin, semakin berkurang kecenderungannya untuk bergabung dengan karbon dioksida untuk membentuk karbamino hemoglobin, jadi memindahkan banyak karbon dioksida dalam bentuk karbamino dari darah. (2) Meningkatnya keasaman hemoglobin juga menyebabkan hemoglobin melepaskan sejumlah ion hidrogen, dan ion-ion ini berikatan dengan ion bikarbonat untuk membentuk asam karbonat; kemudian terurai menjadi air dan karbon dioksida, dan karbon dioksida dikeluarkan dari darah masuk ke dalam alveoli dan akhirnya, ke udara.

Gambar 40-15 melukiskan secara kuantitatif pentingnya efek Haldane terhadap pengangkutan karbon dioksida dari jaringan ke paru. Gambar ini memperlihatkan bagian kecil dari dua kurva disosiasi karbon dioksida: (1) bila $Po_2$ adalah 100 mm Hg, yaitu $Po_2$ dalam kapiler darah paru, dan (2) bila $Po_2$ 40 mm Hg, yaitu $Po_2$ dalam kapiler jaringan. Titik A memperlihatkan bahwa pada tekanan $Pco_2$ normal sebesar 45 mm Hg dalam jaringan menyebabkan 52 volume persen karbon dioksida bergabung dengan darah. Pada waktu memasuki paru, $Pco_2$ turun menjadi 40 mm Hg, sedangkan $Po_2$ meningkat menjadi 100 mm Hg. Jika




**Gambar 40-14** Kurva disosiasi karbon dioksida.

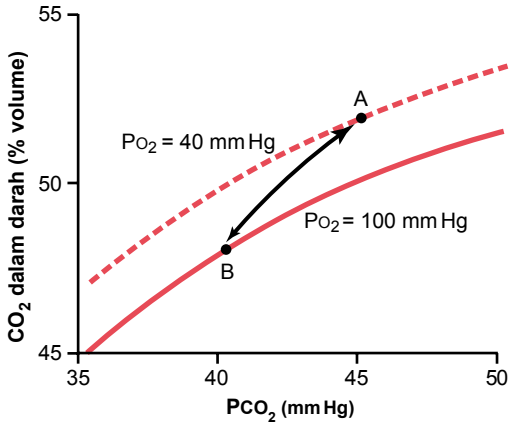
kurva disosiasi karbon dioksida tidak bergeser akibat efek Haldane, maka kandungan karbon dioksida dalam darah akan turun hanya sampai 50 volume persen, berarti hanya terjadi kehilangan 2 volume persen karbon dioksida. Tetapi, peningkatan Po2 dalam paru menurunkan kurva disosiasi karbon dioksida dari kurva atas menjadi kurva bawah pada gambar, sehingga kandungan karbon dioksida turun menjadi 48 volume persen (titik B). Ini menggambarkan tambahan kehilangan karbon dioksida sebesar dua volume persen. Dengan demikian, efek Haldane menggandakan jumlah karbon dioksida yang dilepaskan dari darah dalam paru dan pengambilan karbon dioksida dalam jaringan menjadi dua kali lipat.

### Perubahan Keasaman Darah selama Pengangkutan Karbon Dioksida

Asam karbonat yang terbentuk bila karbon dioksida memasuki darah dalam jaringan perifer menurunkan pH darah. Namun, reaksi asam ini dengan dapar asam-basa darah mencegah konsentrasi H+ meningkat terlalu tinggi (dan pH darah turun terlalu banyak). Biasanya, darah arteri mempunyai pH sekitar 7,41; dan, ketika darah tersebut mendapat karbon dioksida dalam kapiler jaringan, pH turun menjadi sekitar 7,37. Dengan kata lain, terjadi perubahan pH sebesar 0,04 unit. Keadaan sebaliknya akan terjadi bila karbon dioksida dilepaskan dari darah dalam paru, sehingga pH meningkat mencapai nilai arteri sebesar 7,41 lagi. Saat kerja berat, atau kondisi aktivitas metabolisme yang tinggi lainnya, atau bila aliran darah ke jaringan menjadi lambat, penurunan pH dalam darah jaringan (dan dalam jaringannya sendiri) dapat mencapai 0,50, sekitar 12 kali dari normal sehingga menyebabkan asidosis jaringan yang bermakna.

## Rasio Pertukaran Pernapasan

Telah dipelajari bahwa pada keadaan normal, pengangkutan oksigen dari paru ke jaringan oleh setiap 100 ml darah adalah sekitar 5 ml, sedangkan pengangkutan normal karbon dioksida dari jaringan ke paru kira-kira 4 ml. Dengan demikian, pada keadaan istirahat normal, jumlah karbon dioksida yang dikeluarkan paru kira-kira hanya sebesar 82 persen dari jumlah pengambilan oksigen oleh paru. Rasio antara keluaran karbon dioksida dengan ambilan oksigen disebut *rasio pertukaran pernapasan (R)*. Yaitu,




**Gambar 40-15** Bagian dari kurva disosiasi karbon dioksida bila $Po_2$ besarnya 100 mm Hg atau 40 mm Hg. Panah menunjukkan efek Haldane terhadap pengangkutan karbon dioksida, seperti yang telah dijelaskan pada teks.

$$R = \frac{\text{Kecepatan pengeluaran karbon dioksida}}{\text{Kecepatan ambil oksigen}}$$

Nilai R berubah pada berbagai keadaan metabolik. Bila seseorang hanya memakai karbohidrat untuk metabolisme tubuhnya, R meningkat sampai 1,00. Sebaliknya, bila seseorang sepenuhnya memakai lemak untuk energi metaboliknya, maka R turun menjadi 0,7. Alasan untuk perbedaan ini adalah bahwa bila oksigen dimetabolisme dengan karbohidrat, terbentuk satu molekul karbon dioksida untuk setiap molekul oksigen yang digunakan; sedangkan bila oksigen bereaksi dengan lemak, banyak oksigen bergabung dengan atom hidrogen dari lemak untuk membentuk air, bukannya karbon dioksida. Dengan kata lain, *hasil bagi pernapasan (respiratory quotient) reaksi kimia* dalam jaringan kirakira 0,7, bukan 1,00. (Hasil bagi pernapasan jaringan akan dibahas dalam Bab 71.) Pada orang dengan diet normal yang mengonsumsi karbohidrat, lemak, dan protein dalam jumlah rata-rata, maka nilai rata-rata untuk R dianggap sebesar 0,825.

## Daftar Pustaka

Albert R, Spiro S, Jett J: Comprehensive Respiratory Medicine, Philadelphia, 2002, Mosby.

Amann M, Calbet JA: Convective oxygen transport and fatigue, J Appl Physiol 104:861, 2008.

Geers C, Gros G: Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle, Physiol Rev 80:681, 2000.

Hopkins SR, Levin DL, Emami K, et Advances in magnetic resonance imaging of lung physiology, J Appl Physiol 102:1244, 2007.

Hughes JM:Assessing gas exchange, Chron Respir Dis 4:205, 2007.

Jensen FB: Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenationlinked phenomena in blood 02 and CO2 transport, Acta Physiol Scand 182:215, 2004.

Maina JN, West JB: Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier, Physiol Rev 85:811, 2005.

Piiper J: Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue $O_2$ transfer in muscle, Acta Physiol Scand 168:603, 2000.

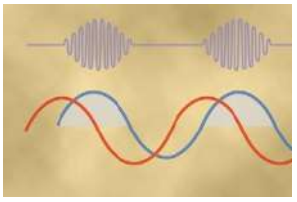
Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems, Adv Physiol Educ 27:183, 2003.

Sonveaux P, Lobysheva II, Feron O2 et at: Transport and peripheral bioactivities of nitrogen oxides carried by red blood cell hemoglobin: role in oxygen delivery, Physiology (Bethesda) 22:97, 2007.

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation, Physiol Rev 83:933, 2003.

West JB: Respiratory Physiology-The Essentials, ed 8, Baltimore, 2008, Lippincott, Williams &

# Pengaturan Pernapasan



Sistem saraf secara normal mengatur kecepatan ventilasi alveolus hampir sesuai dengan permintaan tubuh, sehingga tekanan oksigen ($Po_2$) dan tekanan karbon dioksida ($Pco_2$) di dalam darah arteri hampir tidak berubah, bahkan selama kerja fisik berat dan kebanyakan stres pernapasan lainnya. Bab ini akan menguraikan fungsi sistem saraf ini untuk pengaturan pernapasan.

## Pusat Pernapasan

*Pusat pernapasan* terdiri atas beberapa kelompok neuron yang terletak *bilateral* di *medula oblongata* dan pons pada batang otak, seperti dilukiskan pada Gambar 41-1. Daerah ini dibagi menjadi tiga kelompok neuron utama: (1) *kelompok pernapasan dorsal,* terletak di bagian dorsal medula, terutsama menyebabkan inspirasi, (2) *kelompok pernapasan ventral,* terletak di ventrolateral medula, terutama menyebabkan ekspirasi, dan (3) *pusat pneumotaksik,* terletak di sebelah dorsal bagian superior pons, terutama mengatur kecepatan dan kedalaman napas.

### Kelompok Neuron Pernapasan Dorsal Pengendaliannya pada Inspirasi dan Irama Pernapasan

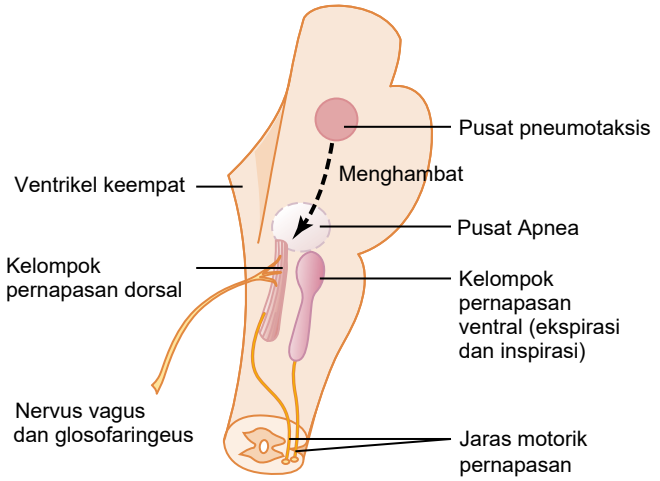
Kelompok neuron pernapasan dorsal memegang peranan paling mendasar dalam mengendalikan pernapasan dan menempati sebagian besar panjang medula. Sebagian besar neuronnya terletak di dalam *nukleus traktus solitarius (NTS),* walaupun neuron-neuron tambahan di substansia retikularis medula yang berdekatan juga memegang peranan penting dalam mengendalikan pernapasan. NTS merupakan ujung sensoris dari nervus vagus dan nervus glosofaringeus, yang mentransmisikan sinyal sensorisnya ke dalam pusat pernapasan dari (1) kemoreseptor perifer, (2) baroreseptor, dan (3) berbagai macam reseptor dalam paru.

**Pelepasan Sinyal Inspirasi Berirama dari Kelompok Neuron Pernapasan Dorsal.** Irama dasar pernapasan terutama berasal dari kelompok neuron pernapasan dorsal. Bahkan bila semua saraf perifer yang memasuki medula telah dipotong dan batang otak ditranseksi di atas dan di bawah medula, kelompok neuron ini masih mengeluarkan *potensial aksi neuron inspirasi* secara berulang-ulang. Penyebab dasar pelepasan yang berulang-ulang ini belum diketahui. Pada hewan primitif, telah ditemukan jaringan saraf yang aktivitas satu rangkaian neuronnya mengeksitasi rangkaian yang kedua, yang selanjutnya akan menghambat rangkaian pertama. Selang beberapa waktu kemudian, mekanisme ini berulang kembali terus-menerus sepanjang hidup hewan tersebut. Oleh karena itu, kebanyakan ahli fisiologi pernapasan percaya bahwa terdapat beberapa jaringan saraf semacam ini pada manusia yang seluruhnya terletak di dalam medula; kemungkinan tidak hanya melibatkan kelompok pernapasan dorsal saja tetapi juga daerah berdekatan pada medula, yang bertanggung jawab untuk irama dasar pernapasan.

**Sinyal Inspirasi "yang Landai".** Sinyal saraf yang dikirimkan ke otot inspirasi, terutama diafragma, bukanlah suatu letupan potensial aksi seketika. Malahan, sinyal saraf itu berawal lemah dan meningkat perlahan-lahan secara landai selama kira-kira 2 detik selama pernapasan normal. Kemudian sekonyong-konyong berakhir selama hampir 3 detik berikutnya, yang mengakibatkan penghentian eksitasi pada diafragma dan memungkinkan sifat lenting elastis paru dan dinding dada untuk menimbulkan ekspirasi. Selanjutnya sinyal inspirasi mulai kembali untuk siklus yang berikutnya, demikian seterusnya, dengan ekspirasi di antara siklus. Jadi, sinyal inspirasi merupakan *sinyal yang landai* (*ramp signal*). Keuntungan yang nyata dari sinyal yang landai adalah bahwa sinyal ini menyebabkan peningkatan volume paru yang mantap selama inspirasi, sehingga kita tidak megap-megap.

Ada dua sifat inspirasi landai yang diatur, yaitu sebagai berikut.

1. Pengendalian *kecepatan peningkatan sinyal landai,* sehingga selama pernapasan kuat, kelandaian ini meningkat dengan cepat, dan oleh karena itu paru dapat terisi dengan cepat pula.
2. Pengendalian *titik batas ketika sinyal landai tiba-tiba berakhir.* Ini adalah cara yang biasa untuk mengendalikan frekuensi pernapasan; yaitu, semakin dini sinyal landai ini berakhir, semakin singkat waktu inspirasinya. Hal ini juga akan memperpendek waktu ekspirasi. Dengan demikian, frekuensi pernapasan ditingkatkan.




**Gambar 41-1** Susunan pusat pernapasan.

## Pusat Pneumotaksik Membatasi Masa Inspirasi dan Meningkatkan Frekuensi Pernapasan

*Pusat pneumotaksik,* yang terletak di sebelah dorsal, di dalam *nukleus parabrakialis* pons bagian atas, mengirimkan sinyal ke area inspirasi. Efek utama pusat ini adalah mengatur titik "henti" inspirasi landai, dengan demikian mengatur lamanya fase pengisian siklus paru. Bila sinyal pneumotaksik cukup kuat, inspirasi dapat berlangsung hanya selama 0,5 detik, jadi pengisian paru hanya sedikit; tetapi bila sinyal pneumotaksik lemah, inspirasi dapat berlangsung terus selama 5 detik atau lebih, dengan demikian paru terisi dengan udara yang banyak sekali.

Fungsi utama pusat pneumotaksik adalah membatasi inspirasi. Hal ini menimbulkan efek sekunder berupa peningkatan frekuensi pernapasan, karena pembatasan inspirasi juga memperpendek ekspirasi dan seluruh periode pernapasan. Sinyal pneumotaksik yang kuat dapat meningkatkan frekuensi pernapasan 30 sampai 40 kali per menit, sedangkan sinyal pneumotaksik yang lemah dapat menurunkan frekuensi menjadi hanya 3 sampai 5 pernapasan per menit.

## Kelompok Neuron Pernapasan Ventral Fungsi pada Inspirasi dan Ekspirasi

*Kelompok neuron pernapasan ventral,* yang terdapat di bagian rostral dari *nukleus ambigus* dan bagian kaudal dari *nukleus retroambigus,* terletak pada tiap sisi medula, kira-kira 5 mm di sebelah anterior dan lateral kelompok neuron pernapasan dorsal. Fungsi kelompok neuron ini berbeda dengan kelompok pernapasan dorsal dalam berbagai hal penting berikut ini.

1. Neuron-neuron dari kelompok pernapasan ventral hampir seluruhnya tetap *inaktif* selama pernapasan tenang normal. Oleh karena itu, pernapasan tenang normal hanya timbul oleh sinyal inspirasi berulang-ulang dari kelompok pernapasan dorsal yang terutama dikirimkan ke diafragma, dan ekspirasi yang merupakan hasil dari sifat lenting elastis paru dan rangka toraks.
2. Neuron pernapasan ventral tampaknya tidak ikut berpartisipasi dalam menentukan irama dasar yang mengatur pernapasan.
3. Bila rangsang pernapasan untuk meningkatkan ventilasi paru menjadi lebih besar dari normal, sinyal respirasi yang berasal dan mekanisme getaran dasar di area pernapasan dorsal akan tercurah ke neuron pernapasan ventral. Akibatnya, area pernapasan ventral turut membantu menambah perangsangan pernapasan.
4. Rangsangan listrik daribeberapa neuron pada kelompok ventral menyebabkan inspirasi, sedangkan rangsangan dari neuron lainnya menyebabkan ekspirasi. Oleh karena itu, neuron-neuron ini menyokong inspirasi maupun ekspirasi. Neuron tersebut terutama penting dalam menghasilkan sinyal ekspirasi kuat ke otot-otot abdomen selama ekspirasi yang sangat kuat. Dengan demikian, area ini bekerja lebih kurang sebagai suatu mekanisme pendorong bila dibutuhkan ventilasi paru yang lebih besar, khususnya selama kerja fisik berat.

## Pembatasan Inspirasi oleh Sinyal Inflasi Paru-Refleks Inflasi Hering-Breuer

Selain mekanisme pengaturan pernapasan sistem saraf pusat yang seluruhnya bekerja di dalam batang otak, masih ada sinyal-sinyal saraf sensoris yang berasal dari paru untuk membantu mengatur pernapasan. Paling penting adalah yang terletak di otot dinding bronkus dan bronkiolus seluruh paru, yaitu *reseptor regang,* yang menjalarkan sinyal melalui *nervus vagus* ke kelompok neuron pernapasan dorsal apabila paru-paru menjadi sangat teregang. Sinyal ini mempengaruhi inspirasi hampir sama dengan sinyal dari pusat pneumotaksik; yaitu, bila paru-paru menjadi sangat mengembang, reseptor regang mengaktifkan respons umpan balik yang "mematikan" inspirasi landai, dan dengan demikian menghentikan inspirasi selanjutnya. Ini disebut *refleks inflasi Hering-Breuer.* Refleks ini juga meningkatkan frekuensi pernapasan, sama seperti sinyal dari pusat pneumotaksik.

Pada manusia, refleks Hering-Breuer kemungkinan tidak diaktifkan sampai volume tidal meningkat lebih dari tiga kali normal (>≈ 1,5 L tiap bernapas). Oleh karena itu, refleks ini tampaknya lebih merupakan mekanisme protektif untuk mencegah inflasi paru berlebihan, daripada sebagai unsur penting pada pengendalian ventilasi normal.

## Pengendalian Aktivitas Pusat Pernapasan secara Keseluruhan

Sampai di sini ini, kita telah membahas mekanisme dasar yang menyebabkan inspirasi dan ekspirasi, tetapi penting juga diketahui bagaimana intensitas sinyal-sinyal pengatur pernapasan ditingkatkan atau diturunkan untuk memenuhi kebutuhan ventilasi tubuh. Misalnya, selama kerja fisik berat, kecepatan pemakaian oksigen dan pembentukan karbon dioksida sering kali meningkat sampai 20 kali normal, sehingga membutuhkan peningkatan yang setara pada ventilasi paru. Pembahasan utama selanjutnya pada bab ini adalah mengenai pengaturan ventilasi ini sesuai dengan kebutuhan tubuh.

## Pengendalian Kimiawi pada Pernapasan

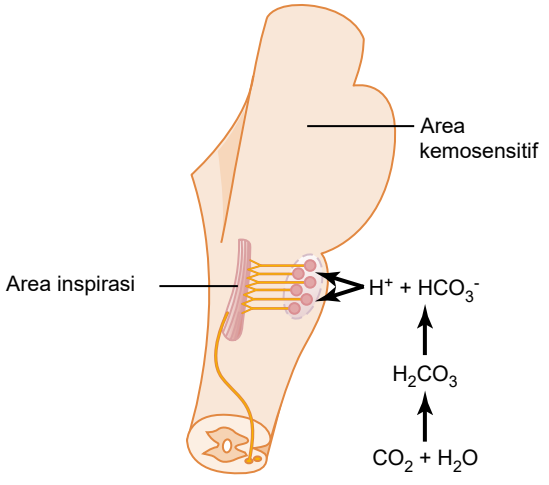
Tujuan akhir pernapasan adalah untuk mempertahankan konsentrasi oksigen, karbon dioksida, dan ion hidrogen yang sesuai dalam jaringan. Untungnya, aktivitas pernapasan sangat responsif terhadap perubahan masing-masing konsentrasi tersebut.

Kelebihan karbon dioksida atau kelebihan ion hidrogen dalam darah terutama bekerja langsung pada pusat pernapasan itu sendiri, menyebabkan kekuatan sinyal motorik inspirasi dan ekspirasi ke otot-otot pernapasan sangat meningkat.

Oksigen, sebaliknya, tidak mempunyai efek *langsung* yang bermakna terhadap pusat pernapasan di otak dalam pengendalian pernapasan. Justru, oksigen bekerja hampir seluruhnya pada *kemoreseptor* perifer yang terletak di *badan-badan karotis* dan *aorta,* dan kemudian mengirimkan sinyal saraf yang sesuai ke pusat pernapasan untuk pengendalian pernapasan.

### Pengendalian Kimiawi secara Langsung pada Aktivitas Pusat Pernapasan oleh Karbon Dioksida dan Ion Hidrogen

**Area Kemosensitif pada Pusat Pernapasan.** Kita telah membicarakan tiga area utama pusat pernapasan: kelompok neuron pernapasan dorsal, kelompok pernapasan ventral, dan pusat pneumotaksik. Diyakini bahwa tidak satu pun dari area-area ini dipengaruhi langsung oleh perubahan konsentrasi karbon dioksida atau ion hidrogen dalam darah. Justru, area neuron tambahan, *area kemosensitif,* dilukiskan pada Gambar 41-2, terletak bilateral hanya 0,2 ml di bawah permukaan ventral medula yang dipengaruhi. Area ini sangat sensitif terhadap perubahan $Pco_2$ atau konsentrasi ion hidrogen dalam darah, dan kemudian merangsang bagian lain pada pusat pernapasan.




**Gambar 41-2** Perangsangan area *inspirasi pada batang otak* oleh sinyal dari area *kemosensitif* yang terletak bilateral dalam medula, terletak hanya sepersekian milimeter di bawah permukaan medula bagian ventral. Perhatikan juga bahwa ion hidrogen merangsang area kemosensitif, sedangkan karbon dioksida dalam cairan meningkatkan sebagian besar ion hidrogen.

### Eksitasi Neuron Kemosensitif oleh Ion Hidrogen Kemungkinan merupakan Rangsangan Primer

Neuron-neuron sensoris pada area kemosensitif terutama digiatkan oleh ion hidrogen; kenyataannya, diyakini bahwa ion hidrogen mungkin merupakan satu-satunya rangsang langsung yang penting untuk neuron-neuron ini. Namun, ion hidrogen tidak mudah menembus sawar darah-otak. Berdasarkan alasan tersebut, perubahan konsentrasi ion hidrogen dalam darah ternyata kurang berefek dalam merangsang neuron-neuron kemosensitif dibandingkan efek perubahan karbon dioksida dalam darah, walaupun karbon dioksida diduga merangsang neuron-neuron ini secara sekunder melalui perubahan konsentrasi ion hidrogen, seperti yang akan dijelaskan pada bagian berikut.

### Karbon Dioksida Merangsang Area Kemosensitif

Walaupun efek perangsangan langsung karbon dioksida terhadap neuron-neuron area kemosensitif hanya kecil saja, tetapi efek tidak langsung karbon dioksida sangat kuat. Karbon dioksida akan bereaksi dengan cairan jaringan untuk membentuk asam karbonat yang berdisosiasi menjadi ion bikarbonat dan ion hidrogen; dan ion hidrogen mempunyai efek perangsangan langsung yang kuat pada pernapasan. Reaksi ini dilukiskan pada Gambar 41-2.

Mengapa karbon dioksida darah lebih kuat merangsang neuron-neuron kemosensitif daripada ion hidrogen darah? Jawabannya adalah bahwa sawar darah otak tidak terlalu permeabel terhadap ion hidrogen, sedangkan karbon dioksida menembus sawar ini hampir seperti sawar ini tidak ada. Akibatnya, kapanpun $Pco_2$ darah meningkat, maka $Pco_2$ cairan interstisial medula dan cairan serebrospinal juga ikut meningkat. Dalam kedua cairan ini, karbon dioksida segera bereaksi dengan air untuk membentuk ion hidrogen yang baru. Dengan demikian, lebih banyak ion hidrogen dilepaskan ke dalam area sensoris kemosensitif pernapasan medula bila konsentrasi karbon dioksida darah meningkat daripada bila konsentrasi ion hidrogen darah meningkat. Oleh karena itu, perubahan karbon dioksida darah akan sangat meningkatkan aktivitas pusat pernapasan, suatu kenyataan yang akan dibicarakan secara kuantitatif nanti.

**Penurunan Efek Perangsangan Karbon Dioksida Se-telah Hari Pertama dan Hari Kedua.** Eksitasi pusat pernapasan oleh karbon dioksida sangat kuat pada jam-jam pertama setelah karbon dioksida darah mengalami peningkatan, tetapi kemudian rangsangannya menurun secara bertahap dalam waktu 1 sampai 2 hari berikutnya hingga kurang lebih seperlima dari efek permulaan. Penurunan ini sebagian disebabkan oleh penyesuaian kembali konsentrasi ion hidrogen di sirkulasi darah oleh ginjal, kembali ke konsentrasi normal setelah karbon dioksida meningkatkan konsentrasi hidrogen. Ginjal melakukan hal ini dengan cara meningkatkan bikarbonat darah yang berikatan dengan ion hidrogen dalam darah dan cairan serebrospinal guna menurunkan konsentrasinya. Tetapi yang lebih penting adalah, selama beberapa jam, ion bikarbonat juga dengan lambat berdifusi melalui sawar darah-

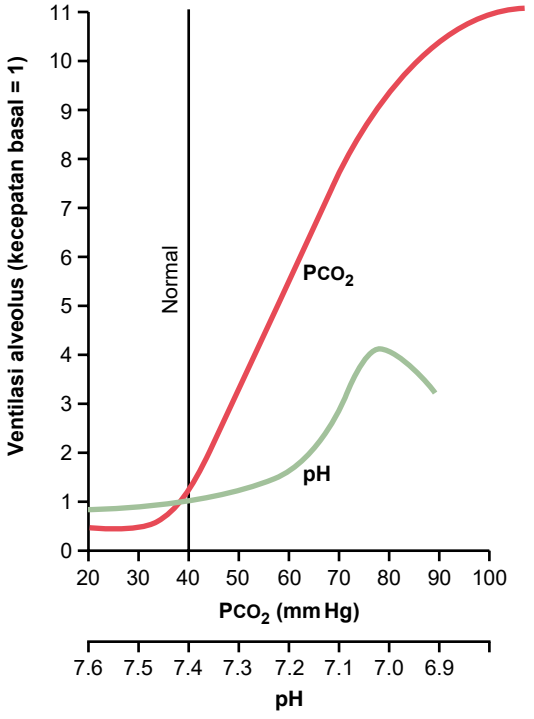
cairan serebrospinal dan bergabung secara langsung dengan ion hidrogen yang berdekatan dengan neuron-neuron pernapasan, jadi menurunkan ion hidrogen kembali mendekati nilai normal. Oleh karena itu, perubahan konsentrasi karbon dioksida darah mempunyai efek *akut* yang kuat untuk mengatur dorongan pernapasan, tetapi hanya berefek *kronis* lemah setelah suatu adaptasi beberapa hari.

### Efek Kuantitatif $Pco_2$ Darah dan Konsentrasi Ion Hidrogen Darah terhadap Ventilasi Alveolus

Gambar 41-3 melukiskan secara kuantitatif perkiraan efek $Pco_2$ darah dan pH darah (suatu pengukuran logaritmik kebalikan dari konsentrasi ion hidrogen) pada ventilasi alveolus. Terutama perhatikan peningkatan ventilasi yang sangat nyata yang disebabkan oleh peningkatan $Pco_2$ *dalam kisaran normal* antara 35 dan 75 mm Hg. Hal ini memperlihatkan bahwa perubahan karbon dioksida memberikan efek yang luar biasa pada pengendalian pernapasan. Sebaliknya, perubahan pernapasan pada pH darah normal antara 7,3 dan 7,5 adalah kurang dari sepersepuluhnya.

### Perubahan Oksigen Memberi Efek Langsung yang Kecil pada Pengendalian Pusat Pernapasan

Perubahan konsentrasi oksigen sebetulnya tidak memberikan efek *langsung* pada pusat pernapasan itu sendiri dalam mengubah rangsang pernapasan (walaupun perubahan oksigen memiliki efek tidak langsung, yang bekerja melalui kemoreseptor perifer, seperti yang dijelaskan pada pembahasan berikutnya).




**Gambar 41-3** Efek peningkatan $Pco_2$ darah arteri dan penurunan pH arteri (peningkatan konsentrasi ion hidrogen) pada kecepatan ventilasi alveolus.

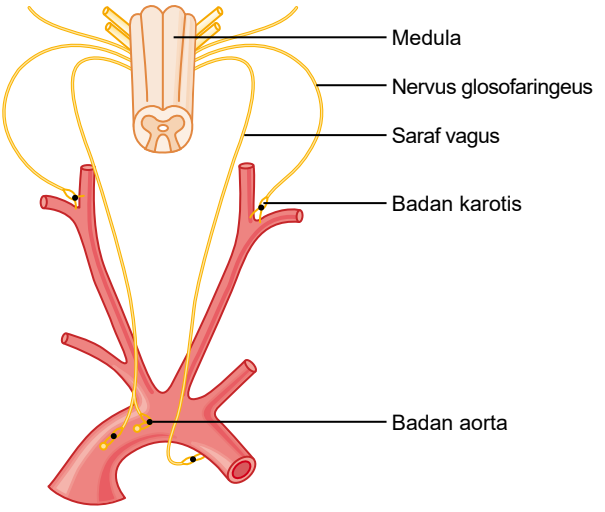
Kita telah mempelajari dalam Bab 40 bahwa sistem dapar oksigen hemoglobin mengalirkan oksigen dalam jumlah yang hampir normal ke jaringan, bahkan ketika $Po_2$ paru berubah dari nilai serendah 60 mm Hg naik hingga nilai setinggi 1.000 mm Hg. Oleh karena itu, kecuali dalam keadaan tertentu, pengiriman oksigen dalam jumlah yang adekuat dapat tetap dilakukan meskipun terjadi perubahan ventilasi paru dari sedikit lebih rendah dari separuh normal sampai setinggi 20 kali normal atau lebih. Hal ini tidak terjadi pada karbon dioksida, karena $Pco_2$ darah dan jaringan berubah sebaliknya dari kecepatan ventilasi paru; jadi, proses evolusi hewan telah membuat karbon dioksida menjadi pengendali pernapasan yang utama, bukan oksigen.

Tetapi, untuk kondisi-kondisi khusus seperti ketika jaringan mengalami kesulitan karena kurang oksigen, maka tubuh memiliki mekanisme khusus untuk mengatur pernapasan yang terletak di kemoreseptor perifer, yaitu di luar pusat pernapasan otak; mekanisme ini memberi respons ketika oksigen darah turun menjadi terlalu rendah, terutama di bawah $Po_2$ , 70 mm Hg, seperti yang dijelaskan pada pembahasan berikutnya.

## Sistem Kemoreseptor Perifer untuk Mengendalikan Aktivitas Pernapasan-Peranan Oksigen dalam Pengendalian Pernapasan

Selain pengendalian aktivitas pernapasan oleh pusat pernapasan itu sendiri, masih ada mekanisme lain yang tersedia untuk mengendalikan pernapasan. Mekanisme ini adalah *sistem kemoreseptor perifer,* yang tampak pada Gambar 41-4. Reseptor kimia saraf khusus, yang disebut *kemoreseptor,* terletak di beberapa area di luar otak. Reseptor ini khususnya penting untuk mendeteksi perubahan oksigen dalam darah, walaupun reseptor itu juga sedikit berespons terhadap perubahan konsentrasi karbon dioksida dan ion hidrogen. Kemoreseptor mengirimkan sinyal saraf ke pusat pernapasan di otak untuk membantu mengatur aktivitas pernapasan.

Sebagian besar kemoreseptor terletak di *badan karotis.* Namun, sejumlah kecil terletak juga di *badan aorta,* yang diperli-




**Gambar 41-4** Pengendalian pernapasan oleh kemoreseptor perifer di dalam badan karotis dan badan aorta.

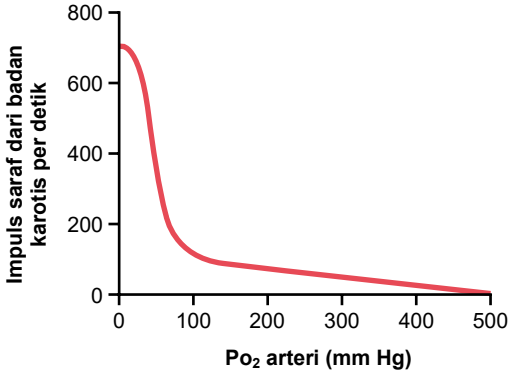
hatkan pada bagian bawah Gambar 41-4; dan dalam jumlah yang sangat sedikit terletak di tempat lain yang berkaitan dengan arteri-arteri lainnya dan regio toraks dan regio abdomen tubuh.

*Badan karotis* terletak bilateral pada percabangan arteri karotis komunis. Serabut saraf aferennya berjalan melalui nervus Hering ke *nervus glosofaringeus* dan kemudian ke area pernapasan dorsal di medula. *Badan aorta* terletak di sepanjang arkus aorta; serabut saraf aferennya berjalan melalui *nervus vagus,* juga ke area pernapasan dorsal medula.

Tiap badan kemoreseptor ini menerima suplai darah khusus miliknya sendiri melalui arteri kecil secara langsung dari arteri besar yang berdekatan. Darah yang mengalir melalui badan-badan ini bersifat ekstrem, yaitu 20 kali berat badannya sendiri setiap menit. Oleh karena itu, persentase pemindahan oksigen dari darah yang mengalir sebetulnya nol. Hal ini berarti bahwa *kemoreseptor setiap saat terpajan dengan darah arteri,* bukan dengan darah vena, dan $Po_2$ nya merupakan $Po_2$ arteri.

***Penurunan* Oksigen Arteri Merangsang Kemoreseptor.** Bila konsentrasi oksigen darah arteri menurun di bawah normal, kemoreseptor menjadi sangat terangsang. Hal ini ditunjukkan pada Gambar 41-5, yang memperlihatkan efek berbagai nilai $Po_2$ *arteri* terhadap frekuensi transmisi impuls saraf dari badan karotis. Perhatikan bahwa frekuensi impuls sensitif terutama terhadap perubahan $Po_2$ arteri dalam kisaran antara 60 sampai 30 mm Hg, yaitu suatu kisaran di mana saturasi hemoglobin dengan oksigen menurun dengan cepat.

***Peningkatan* Konsentrasi Karbon Dioksida dan Ion Hidrogen Merangsang Kemoreseptor.** Peningkatan konsentrasi karbon dioksida atau konsentrasi ion hidrogen juga mengeksitasi kemoreseptor dan, dengan cara ini, secara tidak langsung meningkatkan aktivitas pernapasan. Namun, efek langsung dari kedua faktor ini pada pusat pernapasannya sendiri jauh lebih kuat daripada efek tidak langsung yang diperantarai kemoreseptor (kurang lebih tujuh kali lebih kuat) Tetapi, terdapat satu perbedaan antara pengaruh perifer dengan pengaruh sentral dari karbon dioksida: perangsangan melalui kemoreseptor perifer terjadi lima kali lebih cepat daripada perangsangan sentral, jadi mungkin kemoreseptor perifer terutama penting dalam meningkatkan kecepatan respons terhadap karbon dioksida pada awal kerja fisik.



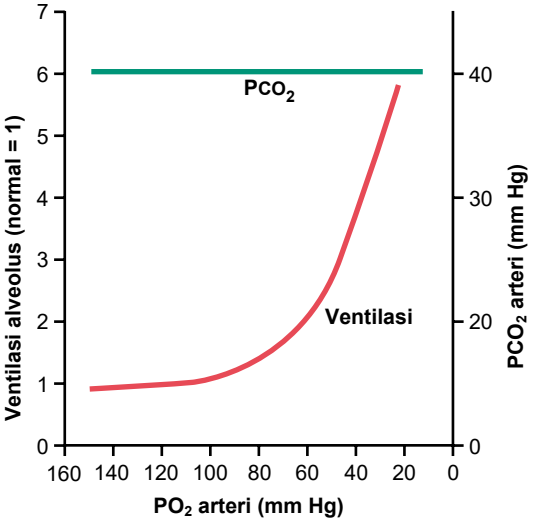

**Gambar 41-5** Efek $Po_2$ arteri terhadap frekuensi impuls dari badan karotis.

**Mekanisme Dasar Perangsangan Kemoreseptor Akibat Kekurangan Oksigen.** Belum diketahui secara pasti bagaimana $Po_2$ yang rendah merangsang ujung-ujung saraf dalam badan karotis dan badan aorta. Tetapi, badan-badan ini mempunyai banyak macam sel mirip kelenjar yang sangat karakteristik, disebut *sel glomus,* yang bersinaps secara langsung maupun tidak langsung dengan ujung-ujung saraf. Beberapa peneliti menduga hahwa sel glomus ini mungkin berfungsi sebagai kemoreseptor dan kemudian merangsang ujung-ujung saraf. Tetapi, peneliti lain menduga bahwa ujung-ujung saraf itu sendiri secara langsung sensitif terhadap $Po_2$ yang rendah.

## Pengaruh $Po_2$ Arteri yang Rendah terhadap Perangsangan Ventilasi Alveolus Ketika Konsentrasi Karbon Dioksida Arteri dan Ion Hidrogen Normal

Gambar 41-6 menunjukkan pengaruh $Po_2$ arteri yang rendah terhadap ventilasi alveolus bila $Pco_2$ dan konsentrasi ion hidrogen dipertahankan tetap konstan pada nilai normalnya. Dengan kata lain, pada gambar ini, hanya rangsang ventilasi yang disebabkan oleh efek oksigen yang rendah pada kemoreseptor, yang aktif. Gambar memperlihatkan hampir tidak ada pengaruh apapun pada ventilasi sepanjang $Po_2$ arteri lebih besar dari 100 mm Hg. Tetapi pada tekanan yang lebih rendah dari 100 mm Hg, ventilasi akan meningkat kira-kira menjadi dua kali lipat bila $Po_2$ arteri turun sampai 60 mm Hg dan dapat meningkat sebanyak lima kali lipat pada $Po_2$ yang sangat rendah. Dalam kondisi seperti ini, $Po_2$ arteri yang rendah dengan nyata merangsang proses ventilasi dengan sangat kuat.

Oleh karena efek hipoksia pada ventilasi untuk $Po_2$ lebih besar dari 60 sampai 80 mm Hg hanya ringan, maka respons terhadap $Pco_2$, dan ion hidrogen yang terutama bertanggung jawab dalam mengatur ventilasi pada manusia sehat di ketinggian permukaan laut.




**Gambar 41-6** Kurva bagian bawah memperlihatkan efek nilai $Po_2$ arteri yang berbeda terhadap ventilasi alveolus, yang menunjukkan peningkatan ventilasi enam kali lipat ketika $Po_2$ turun dari nilai normalnya 100 mm Hg menjadi 20 mm Hg. Garis bagian atas menunjukkan bahwa $Pco_2$ arteri dijaga pada nilai yang konstan selama pengukuran dalam penelitian ini; pH juga tetap dijaga konstan.

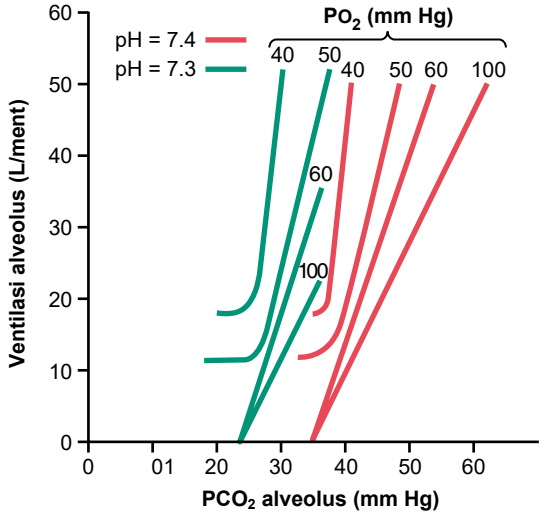
### Bernapas Kronis dengan Oksigen Rendah Merangsang Pernapasan yang Lebih Dalam Lagi Fenomena Aklimatisasi

Pendaki gunung telah menemukan bahwa bila mereka mendaki gunung secara perlahan-lahan selama beberapa hari, dibandingkan dengan selama beberapa jam, mereka akan bernapas lebih dalam dan karena itu dapat bertahan pada konsentrasi oksigen atmosfer yang jauh lebih rendah daripada bila mereka mendaki dengan cepat. Keadaan ini disebut *aklimatisasi.*

Alasan terjadinya aklimatisasi adalah bahwa, dalam waktu 2 sampai 3 hari, pusat pernapasan di batang otak kehilangan sekitar empat perlima sensitivitasnya terhadap perubahan Pco2 dan ion hidrogen. Oleh karena itu, ventilasi penghembusan (*blow-off*) karbon dioksida berlebihan yang normalnya akan menghambat peningkatan pernapasan gagal terjadi, dan oksigen yang rendah dapat merangsang sistem pernapasan untuk mencapai nilai ventilasi alveolus yang jauh lebih tinggi daripada dalam kondisi akut. Berbeda dengan 70 persen peningkatan ventilasi yang mungkin terjadi setelah kontak terhadap oksigen rendah yang akut, ventilasi alveolus sering kali meningkat 400 sampai 500 persen setelah 2 sampai 3 hari dalam keadaan oksigen rendah; hal ini sangat membantu dalam menyuplai oksigen tambahan bagi pendaki gunung.

### Efek Gabungan dari $Pco_2$, pH, dan $Po_2$ terhadap Ventilasi Alveolus

Gambar 41-7 memberikan gambaran singkat mengenai cara faktor kimia $Po_2$, $Pco_2$, dan pH bersama-sama memengaruhi ventilasi alveolus. Untuk dapat memahami diagram ini, pertama-tama perhatikan empat kurva abu-abu gelap. Kurva-kurva ini direkam pada nilai $Po_2$ arteri yang berbeda-beda 40 mm Hg, 50 mm Hg, 60 mm Hg, dan 100 mm Hg. Untuk setiap kurva ini, $Pco_2$ diubah dari nilai rendah ke nilai tinggi. Jadi, "kelompok" kurva abu-abu gelap ini memperlihatkan efek gabungan dari $Pco_2$, dan $Po_2$ alveolus terhadap ventilasi.




**Gambar 41-7** Sebuah diagram gabungan yang menunjukkan efek saling berhubungan dari $Pco_2$, $Po_2$ dan pH terhadap ventilasi alveolus. (Digambar dari data dalam Cunningham DJC, Lloyd 88: *The Regulation of Human Respiration.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.)

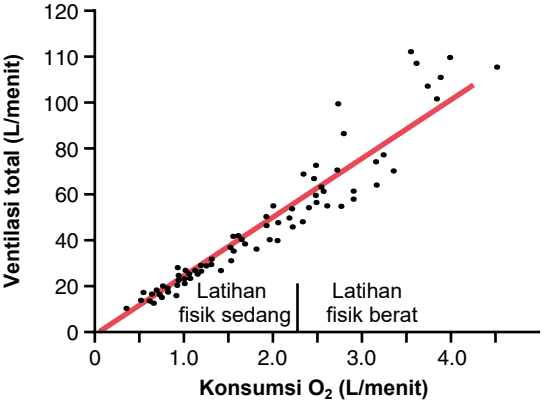
Sekarang perhatikan kurva abu-abu terang. Kurva abu-abu gelap diukur pada pH darah 7,4; kurva abu-abu terang diukur pada pH 7,3. Kita sekarang memiliki dua kelompok kurva yang mewakili efek gabungan dari $Pco_2$ dan $Po_2$ terhadap ventilasi pada dua nilai pH yang berbeda. Kelompok kurva lain dengan pH yang lebih tinggi ditempatkan pada bagian kanan, dan dengan pH yang lebih rendah di sebelah kiri. Jadi, dengan menggunakan diagram ini seseorang dapat meramalkan nilai ventilasi alveolus pada sebagian besar kombinasi dari $Pco_2$ alveolus, $Po_2$ alveolus, dan pH arteri.

## Pengaturan Pernapasan Selama Latihan Fisik

Pada kerja fisik berat, pemakaian oksigen dan pembentukan karbon dioksida dapat meningkat sampai 20 kali lipat. Ternyata, seperti yang dilukiskan pada Gambar 41-8, pada seorang atlet yang sehat, ventilasi alveolus biasanya meningkat hampir sama dengan langkah-langkah peningkatan tingkat metabolisme oksigen. $Po_2$, $Pco_2$, dan pH arteri tetap *hampir mendekati normal.*

Dalam usaha untuk menganalisis apa yang menyebabkan peningkatan ventilasi selama latihan fisik, kita tertarik untuk menganggap hal ini berasal dari peningkatan karbon dioksida dan ion hidrogen, serta penurunan oksigen darah. Tetapi, hal ini masih dipertanyakan karena pengukuran $Pco_2$, pH, dan $Po_2$ arteri memperlihatkan bahwa tidak satu pun dari ketiga nilai ini berubah secara bermakna selama latihan fisik, sehingga tidak satu pun menjadi cukup abnormal untuk merangsang pernapasan demikian kuatnya seperti yang diamati selama kerja fisik berat. Oleh karena itu, masalah yang harus dipertanyakan adalah: Apa yang menyebabkan giatnya ventilasi selama latihan fisik? Paling tidak ada satu macam efek yang tampak dominan. Otak, ketika mengirimkan impuls motorik ke otot yang sedang bekerja diyakini mengirimkan impuls kolateral ke batang otak pada saat yang sama untuk mengeksitasi pusat pernapasan. Hal ini analog dengan perangsangan pusat vasomotor di batang otak selama kerja fisik yang menyebabkan peningkatan tekanan arteri secara bersamaan.

Sesungguhnya, bila seseorang mulai melakukan kerja fisik, peningkatan ventilasi total yang cukup besar mulai terjadi segera setelah kerja fisik dimulai, sebelum semua bahan kimiawi darah memiliki waktu untuk berubah. Kemungkinan sebagian besar pe-

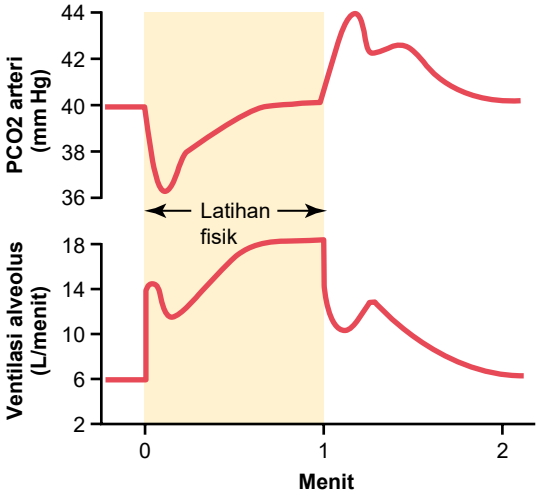



**Gambar 41-8** Efek kerja terhadap pemakaian oksigen dan laju ventilasi (Dari Gray JS: *Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation.* Springfield,Ill; Chades C Thomas, 1950.)

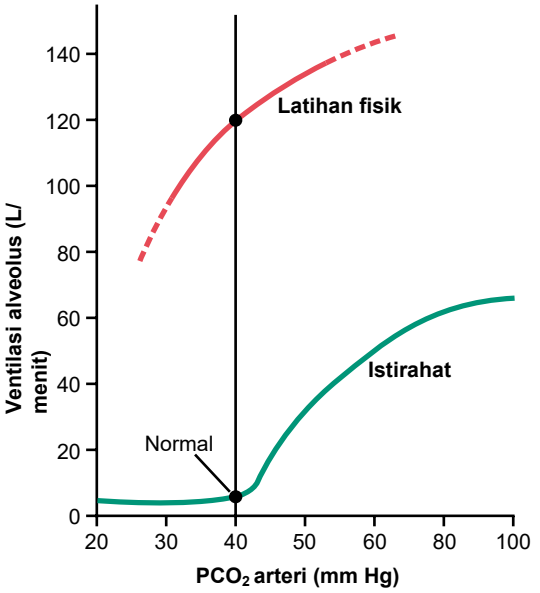
ningkatan pernapasan disebabkan oleh sinyal neurogenik yang dikirimkan langsung ke dalam pusat pernapasan batang otak pada waktu bersamaan dengan sinyal yang menuju otot-otot tubuh untuk menimbulkan kontraksi otot.

**Hubungan Timbal Balik antara Faktor Kimiawi dan Faktor Saraf dalam Mengendalikan Pernapasan Selama Latihan Fisik.** Bila seseorang melakukan kerja fisik, kemungkinan sinyal saraf langsung merangsang pusat pernapasan dalam tingkat yang *hampir* sesuai untuk penyediaan kebutuhan oksigen tambahan yang dibutuhkan selama kerja fisik, dan membuang karbon dioksida ekstra. Namun, kadang-kadang, sinyal saraf pengendali pernapasan terlalu kuat atau terlalu lemah. Selanjutnya, faktor-faktor kimia memegang peranan penting dalam melakukan penyesuaian akhir pernapasan, yang dibutuhkan untuk mempertahankan konsentrasi oksigen, karbon dioksida, dan ion hidrogen cairan tubuh sedekat mungkin dengan konsentrasi normal.

Hal ini diluldskan pada Gambar 41-9, yang diperlihatkan oleh kurva bagian bawah, perubahan ventilasi alveolus selama periode kerja 1 menit dan, oleh kurva bagian atas, yaitu perubahan $P_{CO_2}$ Perhatikan bahwa pada saat kerja fisik dimulai, ventilasi alveolus hampir dengan segera meningkat tanpa didahului oleh peningkatan $P_{CO_2}$ arteri. Kenyataannya, peningkatan ventilasi alveolus ini biasanya cukup besar sehingga pada awalnya *menurunkan* $P_{CO_2}$ arteri di bawah normal, seperti yang diperlihatkan dalam gambar. Dugaan alasan mengapa ventilasi mendahului peningkatkan pembentukan karbon dioksida dalam darah, adalah bahwa otak mengadakan suatu rangsangan "antisipasi" pernapasan pada permulaan latihan, menghasilkan ventilasi alveolus ekstra meskipun belum dibutuhkan. Namun, setelah kira-kira 30 sampai 40 detik, jumlah karbon dioksida yang dilepaskan ke dalam darah dari otot aktif hampir sepadan dengan peningkatan kecepatan ventilasi, dan $P_{CO_2}$ arteri kembali normal bahkan selama kerja berlangsung, seperti yang terlihat pada akhir periode latihan 1-menit dalam gambar.




**Gambar 41-9** Perubahan pada ventilasi alveolus (*kurva bawah*) dan $P_{CO_2}$ arteri (*kurva di atas*) selama periode kerja 1-menit dan juga setelah penghentian latihan. (Ekstrapolasi untuk manusia dari data pada seekor anjing; dalam Bainton CR: *Effect of speed vs grade and shivering and shivering on ventilation in dogs during active exercise.J Appl Physiol* 33:778, 1972.)




**Gambar 41-10** Perkiraan efek yang terjadi pada seorang atlet yang melakukan kerja maksimum untuk menggeser kurva respons ventilasi-$P_{CO_2}$ alveolus hingga mencapai nilai yang jauh lebih tinggi daripada nilai normal. Pergeseran ini, diyakini disebabkan oleh faktor neurogenik, yang hampir sama persis dengan jumlah yang tepat untuk mempertahankan $P_{CO_2}$ arteri pada nilai normalnya 40 mm Hg, pada keadaan istirahat maupun selama kerja berat.

Gambar 41-10 menyimpulkan pengendalian pernapasan selama kerja fisik dalam cara yang lain lagi, yang bersifat lebih kuantitatif. Kurva yang lebih bawah pada gambar memperlihatkan pengaruh berbagai nilai $P_{CO_2}$ arteri terhadap ventilasi alveolus bila tubuh dalam keadaan istirahat artinya, tidak dalam keadaan kerja. Kurva yang lebih atas menunjukkan perkiraan pergeseran kurva ventilasi ini yang disebabkan oleh rangsangan neurogenik dari pusat pernapasan yang timbul selama latihan fisik berat. Titik yang ditunjukkan pada kedua kurva tersebut memperlihatkan $P_{CO_2}$, arteri yang mula-mula pada keadaan istirahat dan kemudian pada keadaan latihan fisik. Perhatikan pada kedua keadaan ini, ternyata $P_{CO_2}$ berada pada nilai normal sebesar 40 mm Hg. Dengan kata lain, faktor neurogenik menggeser kurva ke arah atas sekitar 20 kali lipat, sehingga ventilasi hampir bersesuaian dengan kecepatan pelepasan karbon dioksida, dengan demikian dapat mempertahankan $P_{CO_2}$, arteri mendekati nilai normalnya. Kurva bagian atas pada Gambar 41-10 juga memperlihatkan bahwa jika, selama kerja, $P_{CO_2}$ arteri berubah dari nilai normalnya 40 mm Hg, maka hal ini akan memberi efek perangsangan ekstra terhadap ventilasi pada $P_{CO_2}$ lebih dari 40 mm Hg dan efek depresan pada $P_{CO_2}$ kurang dari 40 mm Hg.

**Pengendatian Neurogenik terhadap Ventilasi Selama Kerja Mungkin Sebagian merupakan Respons yang Dipelajari.** Banyak percobaan telah menunjukkan bahwa kemampuan otak untuk menggeser kurva respons ventilasi selama kerja fisik, seperti yang tampak pada Gambar 41-10, sedikitnya merupakan bagian dari respons yang *dipelajari*. Artinya, dengan periode latihan yang berulang-ulang, otak secara progresif menjadi lebih mampu untuk menghasilkan berbagai sinyal otak yang sesuai, yang dibutuhkan untuk mempertahankan $P_{CO_2}$ darah pada nilai normalnya.

Juga, terdapat alasan untuk mempercayai bahwa bahkan korteks serebral terlibat dalam pembelajaran ini, karena berbagai penelitian dengan melakukan hambatan hanya pada korteks, juga menimbulkan hambatan terhadap respons yang dipelajari.

## Faktor-Faktor Lain yang Memengaruhi Pernapasan

**Pengendalian Volunter dari Pernapasan.** Sejauh ini, kita telah membahas sistem involunter untuk pengendalian pernapasan. Namun, kita semua tahu bahwa untuk periode waktu yang singkat, pernapasan dapat diatur secara volunter, dan seseorang dapat melakukan hiperventilasi atau hipoventilasi sedemikian besarnya sehingga kekacauan $Pco_2$ pH, dan $Po_2$ yang serius dalam darah dapat terjadi.

**Efek Reseptor Iritan pada Jalan Napas.** Epitel trakea, bronkus, dan bronkiolus disuplai dengan ujung saraf sensoris, disebut *reseptor iritan pulmonal,* yang terangsang oleh berbagai peristiwa. Keadaan ini menyebabkan batuk dan bersin, seperti yang telah dibahas pada Bab 39. Hal tersebut dapat juga menyebabkan konstriksi bronkus seperti pada penyakit asma dan emfisema.

**Fungsi "Reseptor J" Paru.** Sebagian kecil ujung saraf sensoris telah dijelaskan berada dalam dinding alveolus dalam *posisi berjejer* (*juxtaposition*) terhadap kapiler paru oleb sebab itu namanya "reseptor J: Reseptor ini terangsang khususnya bila kapiler paru menjadi terisi penuh dengan darah atau bila terjadi edema paru pada kondisi seperti gagal jantung kongestif. Walaupun fungsi reseptor J tidak diketahui, rangsangan reseptor J tersebut dapat menyebabkan seseorang merasa sesak napas.

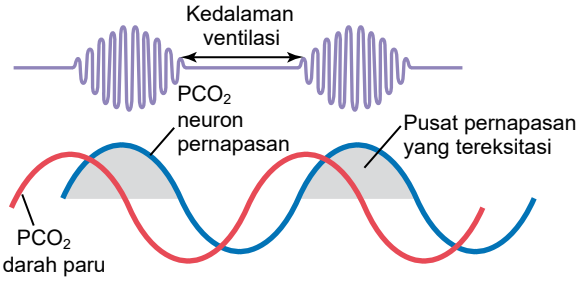
**Edema Otak Mendepresi Pusat Pernapasan.** Aktivitas pusat pernapasan dapat ditekan atau bahkan diinaktifkan oleh edema otak akut yang timbul akibat gegar otak. Contohnya, kepala dapat terbentur benda padat, setelah itu jaringan otak yang rusak mengalami pembengkakan, yang menekan arteri serebral terhadap ruang kranial dan dengan demikian menghambat suplai darah serebral secara parsial.

Terkadang, depresi pernapasan yang timbul akibat edema otak dapat dikurangi sementara dengan injeksi larutan hipertonik intravena seperti larutan manitol konsentrasi tinggi. Larutan ini secara osmotik menarik sejumlah cairan di otak, sehingga menurunkan tekanan intrakranial dan terkadang menimbulkan kembali pernapasan dalam beberapa menit.

**Anestesia.** Barangkali penyebab paling sering dari depresi pernapasan dan henti napas adalah kelebihan dosis anestetik atau narkotik. Contohnya, natrium pentobarbital adalah anestetik yang menekan pusat pernapasan lebih kuat daripada obat anestetik lain, seperti halotan. Dulu, morfin dipakai sebagai anestetik, tetapi obat ini sekarang hanya dipakai sebagai tambahan anestetik karena obat ini sangat menekan pusat pernapasan sementara daya anestesinya terhadap korteks serebri lebih lemah.

**Pernapasan Periodik.** Suatu kelainan pernapasan yang disebut *pernapasan periodik* terjadi pada beberapa keadaan penyakit. Orang bernapas dalam untuk interval waktu yang singkat dan kemudian bernapas dangkal atau sama sekali tidak bernapas pada interval berikutnya, siklus tersebut terjadi secara berulang-ulang. Satu tipe pernapasan periodik, yaitu *pernapasan Cheyne-Stokes,* ditandai dengan pernapasan yang bertambah dan berkurang secara perlahan-lahan, terjadi kira-kira setiap 40 sampai 60 detik, seperti yang dilukiskan pada Gambar 41-11.

**MekanismeDasarPernapasanCheyne-Stokes.** Penyebab utama dari pernapasan Cheyne-Stokes adalah sebagai berikut: Bila seseorang bernapas secara berlebihan, hingga menghembuskan karbon dioksida terlalu banyak dari darah paru sementara pada




**Gambar 41-11** Pernapasan Cheyne-Stokes, memperlihatkan perubahan $Pco_2$, dalam darah paru (garis abu-abu) dan perubahan lambat $Pco_2$, cairan pusat pernapasan (garis hitam).

waktu yang bersamaan meningkatkan oksigen darah, keadaan ini memerlukan waktu beberapa detik sebelum darah paru yang berubah ini dapat diangkut ke otak dan menghambat ventilasi yang berlebihan. Pada saat darah paru mencapai otak, orang tersebut telah mengalami ventilasi yang berlebihan selama beberapa detik. Oleh karena itu, ketika darah akibat ventilasi yang berlebihan akhirnya mencapai pusat pernapasan di otak, pusat ini menjadi sangat tertekan. Kemudian mulailah siklus yang berlawanan, yaitu karbon dioksida meningkat dan oksigen menurun pada alveoli. Sekali lagi, hal ini memerlukan waktu beberapa detik sebelum otak dapat berespons terhadap perubahan yang baru ini. Ketika otak memberi respons, maka orang akan bernapas kuat satu kali lagi dan siklus terjadi berulang-ulang.

Penyebab dasar pernapasan Cheyne-Stokes terjadi pada semua orang. Namun, dalam kondisi normal, mekanisme ini sangat "diredam: Artinya cairan darah dan area pusat pengatur pernapasan memiliki sejumlah besar karbon dioksida dan oksigen yang terlarut dan terikat secara kimiawi. Oleh karena itu, secara normal, paru-paru tidak dapat membentuk cukup banyak karbon dioksida ekstra atau menekan oksigen secara cukup kuat selama beberapa detik untuk menimbulkan siklus berikutnya dari pernapasan periodik. Tapi, pada dua kondisi berbeda, faktor-faktor peredam ini dapat dikesampingkan dan terjadilah pernapasan Cheyne-Stokes.

1. Bila *terjadi keterlambatan transpor darah dari paru-paru ke otak yang cukup lama,* perubahan pada karbon dioksida dan oksigen dalam alveoli berlangsung terus selama beberapa detik lebih lama daripada biasanya. Dalam kondisi seperti ini, kapasitas penyimpanan darah paru dan alveoli untuk gas-gas ini menjadi sangat berlebihan; kemudian, setelah beberapa detik, timbul rangsang pernapasan periodik yang ekstrem, dan pernapasan Cheyne-Stokes pun terjadi. Tipe pernapasan Cheyne-Stokes ini sering kali timbul pada pasien dengan *gagal jantung berat,* karena aliran darah menjadi sangat lambat, dengan demikian akan lebih memperlambat transpor gas-gas darah dari paru ke otak. Pada kenyataannya, pada pasien dengan gagal jantung kronis, pernapasan Cheyne-Stokes ini terkadang dapat terjadi secara hilang timbul selama berbulan-bulan.

2. Penyebab kedua pernapasan Cheyne-Stokes adalah *peningkatan umpan balik negatif* terhadap area pengendali pernapasan. Hal ini berarti bahwa perubahan pada karbon dioksida darah atau oksigen menyebabkan jauh lebih banyak perubahan terhadap ventilasi daripada saat keadaan normal. Sebagai contoh, berbeda dengan peningkatan ventilasi normal 2 sampai 3 kali lipat ketika Pco2 meningkat 3 mm Hg, maka peningkatan 3 mm Hg yang sama dapat meningkatkan ventilasi 10 sampai 20 kali lipat. Kecenderungan umpan balik otak selama pernapasan periodik sekarang menjadi cukup kuat untuk menyebabkan pernapasan Cheyne-Stokes tanpa keterlambatan ekstra aliran darah antara paru-paru dan otak. Tipe pernapasan Cheyne-Stokes ini terutama

terjadi pada pasien dengan *kerusakan otak*. Kerusakan otak sering kali mematikan rangsang pernapasan secara keseluruhan selama beberapa detik; kemudian peningkatan karbon dioksida darah yang sangat hebat mengembalikan rangsang pernapasan tersebut dengan kekuatan yang besar. Pernapasan Cheyne-Stokes tipe ini sering kali menimbulkan kematian akibat malfungsi otak.

Rekaman yang khas dari perubahan $Pco_2$ dalam paru dan pusat pernapasan selama pernapasan Cheyne-Stokes ditunjukkan pada Gambar 41-11. Perhatikan bahwa $Pco_2$ darah paru berubah *melebihi* $Pco_2$ pada neuron pernapasan. Tetapi dalamnya pernapasan sesuai dengan $Pco_2$ dalam otak, tidak dengan $Pco_2$ dalam darah paru tempat ventilasi terjadi.

### Apnea Tidur

***Apnea*** adalah tidak adanya pernapasan spontan. Apnea kadang dapat terjadi saat tidur normal, tetapi pada orang yang mengalami *apnea tidur*, frekuensi dan durasinya sangat meningkat, dengan episode apnea yang berlangsung selama 10 detik atau lebih lama dan terjadi 300 sampai 500 kali tiap malam. Apnea tidur dapat disebabkan oleh obstruksi jalan napas atas, khususnya faring, atau oleh gangguan rangsang pernapasan di sistem saraf pusat.

**Apnea Tidur Obstruktif Disebabkan oleh Hambatan Jalan Napas Atas.** Otot-otot faring secara normal menjaga jalan napas tetap terbuka yang memungkinkan udara mengalir ke dalam paru-paru selama inspirasi. Selama tidur, otot-otot ini biasanya berelaksasi, tetapi jalan napas tetap cukup terbuka untuk mengalirkan udara yang adekuat. Beberapa individu memiliki saluran yang sempit, dan relaksasi otot-otot ini selama tidur menyebabkan faring tertutup sempurna sehingga udara tidak dapat mengalir ke dalam paru-paru.

Pada orang dengan apnea tidur, timbul *dengkuran yang keras* dan *kesulitan bernapas* segera setelah tertidur. Terjadi peristiwa mendengkur, yang sering kali menjadi lebih keras, dan kemudian disela dengan sebuah periode diam yang panjang selama terjadi apnea (tidak bernapas). Periode apnea ini menimbulkan penurunan $Po_2$ dan peningkatan $Pco_2$ bermakna yang sangat merangsang pernapasan. Hal ini, kemudian, menyebabkan upaya yang tiba-tiba untuk bernapas, yang menimbulkan dengkuran yang keras dan megap-megap yang diikuti dengan dengkuran dan episode apnea berulang-kali. Periode apnea dan pernapasan yang sulit timbul berulang kali hingga beberapa ratus kali sepanjang malam, yang menyebabkan tidur yang terputus-putus dan gelisah. Oleh karena itu, pasien dengan apnea tidur biasanya mengalami *rasa kantuk* pada siang hari yang berlebihan serta gangguan lainnya, meliputi peningkatan aktivitas simpatik, frekuensi denyut jantung yang tinggi, hipertensi pulmonal dan sistemik, dan risiko yang sangat tinggi terhadap penyakit kardiovaskular.

Apnea tidur obstruktif paling sering terjadi pada orang usia lanjut dan obese, karena terdapat peningkatan penumpukan lemak pada jaringan lunak faring atau penekanan pada faring yang diakibatkan oleh massa lemak yang berlebih pada leher. Pada beberapa individu, apnea tidur dapat disebabkan oleh obstruksi nasal, lidah yang sangat besar, tonsil yang membesar, atau bentuk tertentu palatum yang sangat meningkatkan resistansi aliran udara ke paru selama inspirasi. Penatalaksanaan paling sering pada apnea tidur obstruktif adalah (1) pembedahan untuk mengangkat jaringan lemak yang berlebih di belakang tenggorokan (prosedurnya disebut *uvulopalatofaringoplasti*), untuk mengangkat tonsil atau adenoid yang membesar, atau untuk membuat lubang pada trakea (trakeostomi) untuk mengatasi jalan napas yang tersumbat saat tidur, dan (2) ventilasi nasal dengan *tekanan jalan napas positif terus-menerus (continuous positive airway pressure* [CPAP]).

**Apnea Tidur "Sentral" Terjadi bila Rangsangan Saraf Terhadap Otot Pernapasan Terhenti Sementara.** Pada beberapa orang dengan apnea tidur, rangsangan sistem saraf pusat terhadap otot-otot ventilasi berhenti sementara. Gangguan yang dapat menyebabkan penghentian rangsangan ventilasi saat tidur adalah kerusakan pusat pernapasan di sentral atau kelainan pada aparatus neuromuskular. Pasien yang terkena apnea tidur sentral dapat mengalami penurunan ventilasi ketika terbangun. meskipun mampu sepenuhnya bernapas volunter normal. Selama tidur, gangguan pernapasan yang pasien alami biasanya memburuk, yang menimbulkan episode apnea lebih sering sehingga penurunan $Po_2$ dan peningkatan $Pco_2$ sampai tingkat kritis tercapai yang akhirnya merangsang pernapasan. Ketidakstabilan pernapasan yang sementara ini menyebabkan tidur yang gelisah dan memiliki gambaran klinis yang sama dengan gambaran klinis yang diobservasi pada apnea tidur obstruktif.

Pada sebagian besar orang, penyebab apnea tidur sentral tidak diketahui, meskipun ketidakstabilan rangsangan pernapasan dapat diakibatkan dari stroke atau gangguan lain yang membuat pusat pernapasan di otak kurang responsif terhadap efek perangsangan karbon dioksida dan ion hidrogen. Pasien dengan penyakit ini sangat sensitif bahkan terhadap dosis kecil obat penenang atau narkotik, yang selanjutnya mengurangi respons pusat pernapasan terhadap efek perangsangan karbon dioksida. Obat-obatan yang merangsang pusat pernapasan terkadang dapat membantu, tetapi biasanya pada malam hari perlu menggunakan ventilasi dengan CPAP.

## Daftar Pusaka


Albert R, Spiro S, Jett J: *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, 2002, Mosby.

Bradley TD, Floras JS: Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences, *Lancet* 373:82, 2009.

Datta A, Tipton M: Respiratory responses to cold water immersion: neural pathways, interactions, and clinical consequences awake and asleep, *J Appl Physiol* 100:2057, 2006.

Dean JB, Ballantyne D, Cardone DL, et al: Role of gap junctions in $CO_2$chemoreception and respiratory control, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283:L665, 2002.

Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, et al: Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults, *Chest* 134:613, 2008.

Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al: Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment, *Chest* 131:595, 2007.

Forster HV: Plasticity in the control of breathing following sensory denervation, *J Appl Physiol* 94:784, 2003.

Gaultier C, Gallego J: Neural control of breathing: insights from genetic mouse models, *J Appl Physiol* 104:1522, 2008.

Gray PA: Transcription factors and the genetic organization of brain stem respiratory neurons, *J Appl Physiol* 104:1513, 2008.

Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, $CO_2$ homeostasis, and breathing automaticity, *J Appl Physiol* 105:404, 2008.

Hilaire G, Pasaro R: Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals, *News Physiol Sci* 18:23, 2003.

Horner RL, Bradley TD: Update in sleep and control of ventilation 2008, *Am J Respir Crit Care Med* 179:528, 2009.

Morris KF, Baekey DM, Nuding SC, et al: Neural network plasticity in respiratory control, *J Appl Physiol* 94:1242, 2003.

Somers VK, White DP, Amin R, et al: *J Am Coll Cardiol* 52:686, 2008.

Sharp FR, Bernaudin M: HIF1 and oxygen sensing in the brain, *Nat Rev Neurosci* 5:437, 2004.

Thach BT: Some aspects of clinical relevance in the maturation of respiratory control in infants, *J Appl Physiol* 104:1828, 2008.

West JB: *Pulmonary Physiology-The Essentials*, Baltimore, 2003, Lippincott Williams & Wilkins.

Younes M: Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders, *J Appl Physiol* 105:1389, 2008.

Young T, Skatrud J, Peppard PE: Risk factors for obstructive sleep apnea in adults, *JAMA* 291:2013, 2004.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Insufisiensi Pernapasan—Patofisiologi, Diagnosis, Terapi Oksigen



Diagnosis dan pengobatan sebagian besar gangguan pernapasan sangat bergantung pada pemahaman tentang prinsip-prinsip dasar fisiologi pernapasan dan pertukaran gas. Beberapa penyakit pernapasan disebabkan oleh ventilasi yang tidak memadai, sedangkan yang lainnya akibat kelainan difusi melalui membran paru atau kelainan transportasi gas darah antara paru dan jaringan. Pada tiap-tiap kasus ini, pengobatan secara keseluruhan sering kali berbeda, sehingga dokter tidak lagi merasa puas untuk membuat diagnosis "insufisiensi pernapasan" saja.

## Metode yang Berguna untuk Mempelajari Kelainan Pernapasan

Dalam beberapa bab terdahulu, kita telah membicarakan sejumlah metode untuk mempelajari kelainan pernapasan, termasuk pengukuran kapasitas vital, volume tidal, kapasitas residu fungsional, ruang rugi, pintasan fisiologis, dan ruang rugi fisiologis. Berbagai pengukuran ini hanya sebagian dari teknik fisiologi paru klinis. Beberapa alat lain akan dibicarakan di sini.

### Pemeriksaan Gas dan pH Darah

Uji fungsi paru yang paling mendasar adalah penentuan $Po_2$, $CO_2$, dan pH darah. Sering kali kita perlu melakukan pemeriksaan-pemeriksaan ini dengan segera untuk membantu menentukan terapi yang sesuai bagi distres pernapasan akut atau gangguan keseimbangan asam-basa akut. Berbagai metode sederhana dan cepat telah dikembangkan untuk melakukan pengukuran ini hanya dalam waktu beberapa menit, menggunakan tidak lebih dari beberapa tetes darah saja. Metode ini adalah sebagai berikut.

**Penentuan pH Darah.** pH darah diukur dengan menggunakan sebuah elektroda pH kaca seperti yang dipakai pada semua laboratorium kimia. Namun, pada pemeriksaan ini elektroda yang dipakai diperkecil ukurannya. Voltase yang dihasilkan oleh elektroda kaca merupakan ukuran langsung pH, dan ini biasanya dibaca langsung dari skala voltmeter atau direkam di atas grafik.

**Penentuan $CO_2$ Darah.** Sebuah elektroda pH meter kaca dapat juga digunakan untuk menentukan $co_2$ darah dengan cara sebagai berikut: Bila larutan natrium bikarbonat lemah dipaparkan pada gas karbon dioksida, maka karbon dioksida akan terlarut dalam larutan hingga tercapai keadaan seimbang. Pada keadaan seimbang ini, pH larutan merupakan fungsi dari konsentrasi karbon dioksida dan ion bikarbonat sesuai dengan persamaan Henderson-Hasselbalch yang telah dibicarakan pada Bab 30; yaitu:

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Ketika elektroda kaca dipakai untuk mengukur $CO_2$ darah, sebuah elektroda kaca kecil dikelilingi oleh membran plastik yang tipis. Di dalam ruang antara elektroda dan membran plastik tadi terdapat larutan natrium bikarbonat yang konsentrasinya sudah diketahui. Kemudian darah disuperfusikan ke atas permukaan luar membran plastik, sehingga memungkinkan karbon dioksida berdifusi dari darah ke dalam larutan bikarbonat. Hanya sekitar satu tetes darah yang dibutuhkan. Kemudian pH diukur melalui elektroda kaca, dan $co_2$ dihitung dengan menggunakan rumus yang telah diberikan sebelumnya.

**Penentuan $Po_2$ Darah.** Konsentrasi oksigen dalam cairan dapat diukur dengan suatu teknik yang disebut polarografi. Aliran listrik dibuat mengalir di antara elektroda negatif kecil dan larutan. Jika voltase elektroda negatif perbedaannya lebih dari - 0,6 volt dari voltase larutan, maka oksigen akan disimpan pada elektroda. Selanjutnya, kecepatan aliran listrik melalui elektroda akan berbanding langsung dengan konsentrasi oksigen (dan demikian pula terhadap $PO_2$) . Dalam praktiknya, dipakai elektroda negatif dari bahan platinum dengan luas permukaan kurang lebih 1 mm2, dan ini dipisahkan dari darah oleh suatu membran plastik tipis yang memungkinkan difusi oksigen tapi tidak untuk difusi protein atau zat lainnya yang akan "meracuni" elektroda.

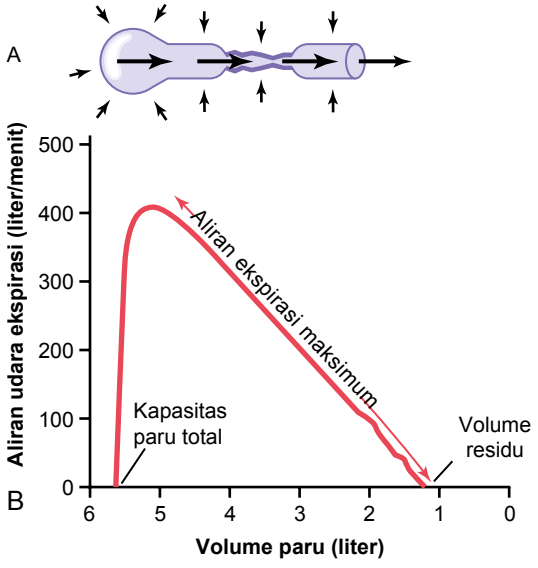
Sering kali, pengukuran ketiganya, yaitu pH, $CO_2$, dan $Po_2$ dilakukan dalam alat yang sama, dan semua pengukuran ini dapat dibuat dalam satu menit atau lebih dengan menggunakan

satu sampel darah yang sangat sedikit (dalam hitungan tetes). Dengan demikian, perubahan gas dan pH darah dapat diikuti hampir setiap saat di sisi tempat tidur.

### Pengukuran Aliran Ekspirasi Maksimum

Pada banyak penyakit pernapasan, terutama asma, resistansi aliran udara menjadi besar terutama selama ekspirasi, sehingga kadang menyebabkan kesukaran bernapas yang hebat. Hal ini melahirkan suatu konsep yang disebut *aliran ekspirasi maksimum,* yang dapat didefinisikan sebagai berikut: Bila seseorang melakukan ekspirasi dengan tenaga kuat, maka aliran udara ekspirasi mencapai aliran maksimum ketika aliran tidak dapat ditingkatkan lagi walaupun dengan peningkatan tenaga yang besar. Ini adalah aliran ekspirasi maksimum. Aliran ekspirasi maksimum jauh lebih besar bila paru terisi dengan volume udara besar daripada bila paru hampir kosong. Prinsip ini dapat dimengerti dengan memperhatikan Gambar 42-1.

Gambar 42-1A melukiskan efek peningkatan tekanan pada bagian luar alveoli dan saluran napas yang disebabkan oleh kompresi rangka dada. Tanda panah menunjukkan bahwa tekanan yang sama dikenakan pada kedua sisi luar alveoli dan bronkiolus. Oleh karena itu, tekanan ini tidak hanya memaksa udara dari alveoli untuk masuk ke dalam bronkiolus, tetapi pada saat bersamaan juga cenderung membuat bronkiolus menjadi kolaps, yang akan melawan gerakan udara keluar. Ketika bronkiolus hampir kolaps sempurna, tenaga ekspirasi lebih lanjut masih dapat meningkatkan tekanan alveolus dalam jumlah besar, tetapi tekanan ini juga meningkatkan derajat kolaps bronkiolus dan tahanan jalan napas dengan jumlah yang sama, dengan demikian mencegah peningkatan aliran selanjutnya. Oleh karena itu, di luar tingkat kritis kekuatan ekspirasi, aliran ekspirasi maksimum telah dicapai.




**Gambar 42-1 A,** Kolapsnya saluran napas selama upaya ekspirasi maksimum, suatu efek yang membatasi laju aliran ekspirasi. B, Pengaruh volume paru terhadap aliran udara ekspirasi maksimum, memperlihatkan penurunan aliran udara ekspirasi maksimum seiring dengan mengecilnya volume paru.

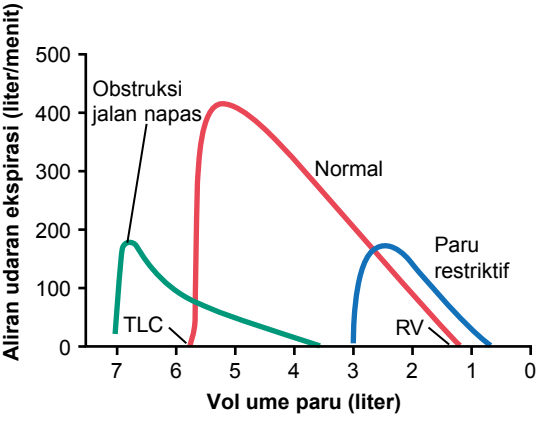
Gambar 42-lB melukiskan efek dari berbagai derajat kolaps paru (begitu pula dengan kolaps bronkiolus) pada aliran ekspirasi maksimum. Catatan kurva pada bagian ini memperlihatkan aliran ekspirasi maksimun pada semua nilai volume paru setelah seorang yang sehat mula-mula menghirup udara sebanyak mungkin, dan kemudian mengeluarkannya dengan upaya ekspirasi maksimun sampai dia tidak dapat mengeluarkan udara lebih banyak lagi. Perhatikan bahwa orang tersebut dengan cepat mencapai aliran udara ekspirasi maksimum lebih dari 400 liter/menit. Tetapi berapapun banyaknya upaya ekspirasi tambahan yang dilakukannya; nilai ini tetap merupakan kecepatan aliran maksimum yang dapat dicapainya.

Perhatikan juga bahwa ketika volume paru menjadi lebih kecil, maka kecepatan aliran ekspirasi maksimum juga menjadi berkurang. Alasan utama terjadinya keadaan ini adalah bahwa dalam paru yang mengembang, bronkus dan bronkiolus terbuka sebagian melalui tarikan elastis pada bagian luarnya oleh elemen struktural paru; namun, ketika paru menjadi lebih kecil, struktur ini mengalami relaksasi, sehingga bronkus dan bronkiolus lebih mudah kolaps oleh tekanan dada eksternal, jadi secara progresif menurunkan kecepatan aliran ekspirasi maksimum juga.

### Kelainan Kurva Volume-Aliran Ekspirasi Maksimum.

Gambar 42-2 melukiskan kurva normal volume aliran ekspirasi maksimum, bersama dengan dua kurva volume aliran tambahan yang mencatat dua tipe penyakit paru: paru restriktif dan obstruksi parsial jalan napas. Perhatikan bahwa pada paru restriktif terdapat penurunan kapasitas paru total (TLC) dan penurunan volume residu (RV). Selanjutnya, karena paru tidak dapat mengembang mencapai volume maksimum normal, walaupun dengan upaya ekspirasi terbesar yang mungkin, aliran ekspirasi maksimal tidak dapat meningkat sama seperti kurva normal. Penyakit yang menyebabkan paru restriktif antara lain penyakit fibrosis paru, seperti tuberkulosis, silikosis, dan juga penyakit yang menyempitkan rangka dada, seperti kifosis, skoliosis dan pleuritis fibrotik.

Pada penyakit *obstruksi saluran napas,* biasanya pasien jauh lebih sulit melakukan ekspirasi daripada inspirasi, sebab kecenderungan menutupnya saluran napas sangat meningkat




**Gambar 42-2** Pengaruh dua macam kelainan pernapasan paru restriktif dan obstruksi jalan napas pada kurva volume-aliran ekspirasi maksimum. TLC, kapasitas paru total; RV, volume residu.

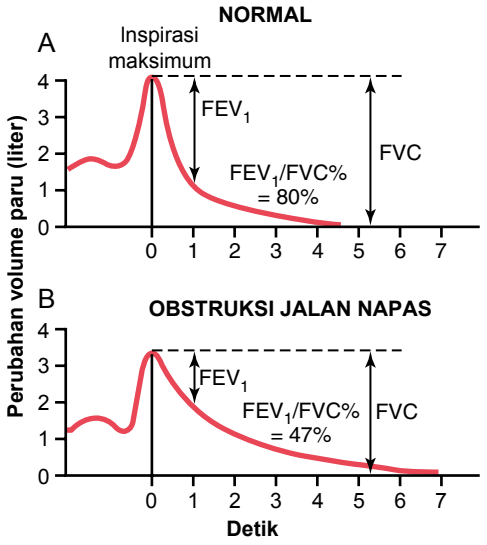
akibat tekanan ekstra positif dalam dada selama ekspirasi. Sebaliknya, tekanan ekstra negatif pada pleura yang terjadi selama inspirasi ternyata "menarik" saluran napas membuka bersamaan dengan mengembangnya alveoli. Oleh karena itu, udara cenderung memasuki paru dengan mudah tetapi kemudian menjadi terperangkap di dalam paru. Setelah beberapa bulan atau beberapa tahun, efek ini meningkatkan baik kapasitas paru total maupun volume residu, seperti yang ditunjukkan oleh kurva abu-abu terang paling kiri pada Gambar 42-2. Akibat adanya obstruksi saluran napas dan karena saluran napas lebih mudah kolaps daripada saluran normal, maka kecepatan aliran ekspirasi maksimum menjadi sangat berkurang.

Penyakit klasik yang menyebabkan obstruksi saluran napas berat adalah asma. Obstruksi saluran napas yang serius juga terjadi pada beberapa tingkatan emfisema.

### Kapasitas Vital Ekspirasi Paksa dan Volume Ekspirasi Paksa

Uji paru klinis lainnya yang sangat berguna, dan juga sederhana, adalah merekam *kapasitas vital ekspirasi paksa* (FVC) pada spirometer. Rekaman seperti itu ditunjukkan pada Gambar 42-3A untuk seseorang dengan paru normal dan pada Gambar 42-3B untuk seseorang dengan obstruksi parsial saluran napas. Untuk melakukan pemeriksaan FVC, orang yang diperiksa mula-mula melakukan inspirasi maksimal sampai kapasitas paru total, dan kemudian ekspirasi ke dalam spirometer dengan upaya ekspirasi maksimal secepatnya dan sesempurna mungkin. Jarak total penurunan kurva pada rekaman volume paru menggambarkan FVC, seperti yang ditunjukkan dalam gambar.

Sekarang, kita pelajari perbedaan antara dua rekaman, (1) untuk paru normal dan (2) untuk obstruksi parsial saluran napas. Perubahan volume total pada FVC tidak jauh berbeda, yang menunjukkan bahwa hanya terdapat sedikit perbedaan pada volume dasar paru antara kedua orang ini. Namun, terdapat *perbedaan besar pada jumlah udara yang dapat diekspirasikan*




**Gambar 42-3** Perekaman selama dilakukan kapasitas vital paksa: A, pada orang sehat dan B, pada orang dengan obstruksi saluran napas parsial (Nilai "nol" pada skala volume adalah volume residu).

*oleh kedua orang tersebut setiap detik,* terutama selama detik pertama. Oleh karena itu, biasanya kita membandingkan rekaman volume ekspirasi paksa selama detik pertama (FEV1) dengan yang normal. Pada orang normal (lihat Gambar 42-3A), persentase FVC yang dikeluarkan selama detik pertama dibagi dengan FVC total (FEV1/FVC%) adalah sebesar 80 persen. Namun, perhatikan Gambar 42-3B bahwa pada obstruksi saluran napas, nilai ini turun menjadi hanya 47 persen. Pada obstruksi saluran napas berat, seperti yang sering terjadi pada asma akut, persentase ini dapat menurun menjadi kurang dari 20 persen.

## Patofisiologi Ketainan Paru Spesifik

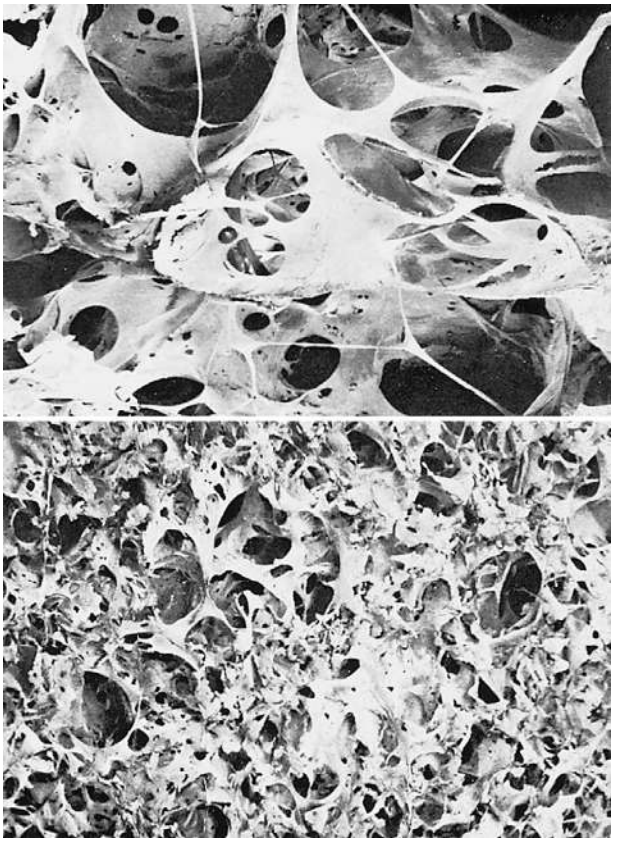
### Emfisema Paru Kronis

Istilah *emfisema paru* berarti adanya udara yang berlebihan di dalam paru. Tetapi, istilah ini biasanya digunakan untuk menggambarkan proses obstruktif dan destruktif paru yang kompleks akibat merokok selama bertahun-tahun. Keadaan ini merupakan akibat dari berbagai perubahan patofisiologis utama dalam paru sebagai berikut.

1. *Infeksi kronis* yang disebabkan oleh mengisap rokok atau bahan-bahan lain yang mengiritasi bronkus dan bronkiolus. Infeksi kronis ini sangat mengacaukan mekanisme pertahanan normal saluran napas, termasuk kelumpuhan sebagian silia epitel pernapasan oleh efek nikotin, sehingga mukus tidak dapat dikeluarkan dengan mudah dari saluran napas. Juga terjadi perangsangan sekresi mukus yang berlebihan yang selanjutnya mengakibatkan kekambuhan kondisi ini. Selain itu, terjadi hambatan terhadap makrofag alveolus, sehingga menjadi kurang efektif dalam memerangi infeksi.
2. Infeksi, kelebihan mukus, dan edema peradangan pada epitel bronkiolus bersama-sama menyebabkan *obstruksi kronis* pada banyak saluran napas yang lebih kecil.on, excess mucus, and inflammatory edema
3. Obstruksi saluran napas terutama menyebabkan kesukaran ekspirasi, sehingga *udara terperangkap dalam alveoli dan menyebabkan alveoli* sangat teregang. Keadaan ini, dikombinasikan dengan infeksi paru, menyebabkan *kerusakan yang hebat pada 50 sampai 80 persen dinding alveolus.* Oleh karena itu, gambaran akhir emfisema paru adalah seperti yang dilukiskan pada Gambar 42-4 (atas) dan 42-5.

Efek fisiologis dari emfisema kronis bervariasi, bergantung pada beratnya penyakit dan perbandingan derajat obstruksi bronkiolus relatif terhadap kerusakan parenkim paru. Beberapa kelainannya adalah sebagai berikut.

1. Obstruksi bronkiolus *meningkatkan tahanan saluran* napas dan mengakibatkan peningkatan hebat kerja pernapasan. Seseorang menjadi susah mengeluarkan udara melalui bronkiolus selama ekspirasi sebab tenaga yang menekan pada bagian luar paru tidak hanya menekan alveoli tapi juga menekan bronkiolus, yang selanjutnya meningkatkan tahanannya selama ekspirasi.



**Gambar 42-4** Perbedaan antara paru yang emfisema *(atas)* dengan paru normal *(bawah),* memperlihatkan kerusakan alveolus yang luas pada emfisema (Diproduksi dengan izin dari Patricia Delaney dan Bagian Anatomi, The Medical College of Wisconsin.)

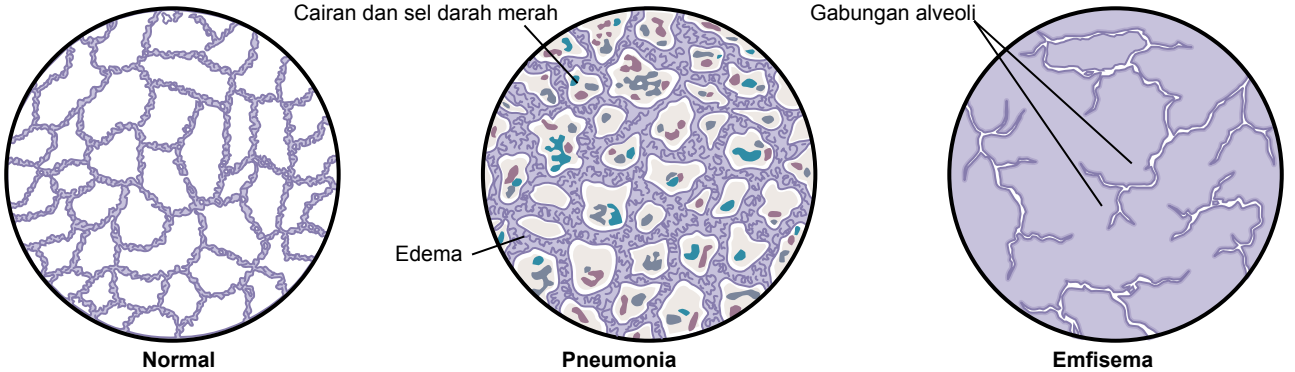
2. Hilangnya sebagian besar dinding alveolus akan sangat *menurunkan kapasitas difusi* paru, yang mengurangi kemampuan paru untuk mengoksigenasi darah dan mengeluarkan karbon dioksida dari darah.
3. Proses obstruktif sering kali jauh lebih buruk pada beberapa bagian paru daripada bagian lainnya, sehingga beberapa bagian paru ventilasinya baik, sementara bagian lain ventilasinya buruk. Keadaan ini sering kali menghasilkan *rasio ventilasi perfusi yang sangat abnormal,* dengan Va/Q sangat rendah pada beberapa bagian *(pintasan fisiologis),* mengakibatkan aerasi darah yang buruk, dan Va/Q yang sangat tinggi pada bagian lain *(ruang rugi fisiologis),* mengakibatkan ventilasi yang percuma, kedua efek ini terjadi pada paru-paru yang sama.
4. Hilangnya sebagian besar dinding alveolus juga mengurangi jumlah kapiler paru yang dapat dilalui darah. Sebagai akibatnya, tahanan vaskular paru sering kali meningkat dengan nyata, menyebabkan *hipertensi pulmonal.* Keadaan ini kemudian akan menambah beban jantung sisi kanan dan sering menyebabkan gagal jantung kanan.

Emfisema kronis biasanya berkembang secara lambat selama bertahun-tahun. Seseorang akan mengalami hipoksia dan hiperkapnia karena hipoventilasi pada banyak alveoli dan karena kehilangan dinding alveolus. Hasil akhir dan semua efek ini adalah *lapar udara (air hunger)* yang hebat, lama, dan bersifat merusak yang dapat berlangsung bertahun-tahun sampai hipoksia dan hiperkapnia menyebabkan kematian suatu hukuman sangat berat yang harus dibayar oleh seorang perokok.

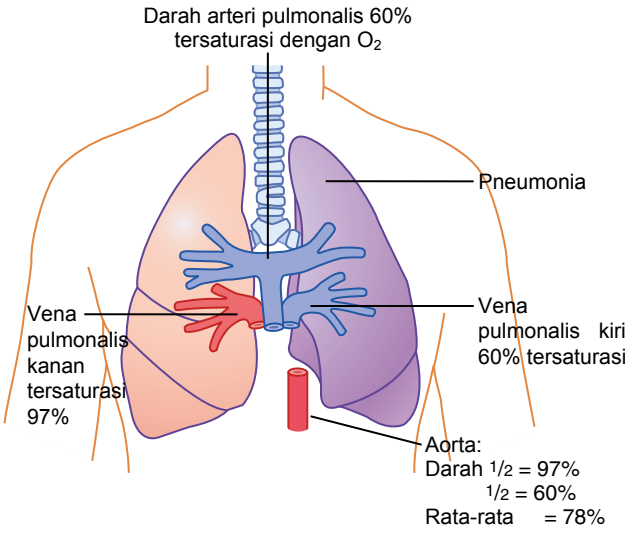
## Pneumonia

*lstilah pneumonia* mencakup setiap keadaan radang paru, dengan beberapa atau seluruh alveoli terisi cairan dan sel-sel darah, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 42-5. Jenis pneumonia yang umum *adalah pneumonia bakterial,* yang paling sering disebabkan oleh *pneumokokus.* Penyakit ini dimulai dengan infeksi dalam alveoli; membran paru mengalami peradangan dan berlubang-lubang sehingga cairan dan bahkan sel darah merah dan sel darah putih keluar dari darah masuk ke dalam alveoli. Dengan demikian, alveoli yang terinfeksi secara progresif terisi dengan cairan dan sel-sel, dan infeksi menyebar melalui perluasan bakteri atau virus dari alveolus ke alveolus. Akhirnya, daerah luas pada paru, kadang-kadang seluruh lobus bahkan seluruh paru, menjadi "berkonsolidasi", yang berarti bahwa paru terisi cairan dan sisa-sisa sel.

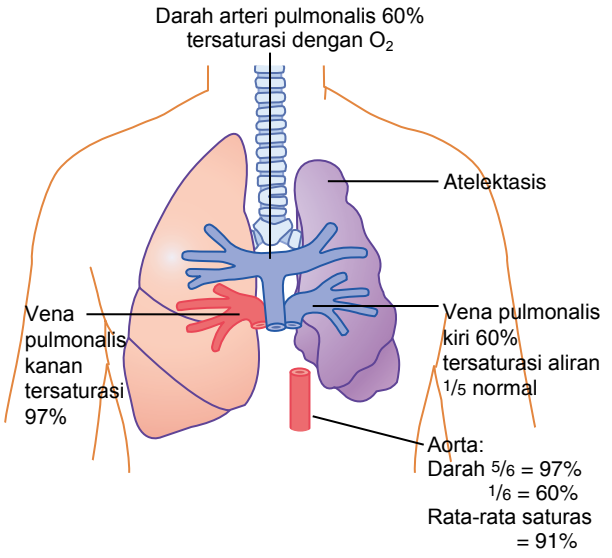
Pada pneumonia, fungsi pertukaran udara paru menurun dalam berbagai stadium penyakit yang berbeda-beda. Pada stadium awal, proses pneumonia dapat dilokalisasikan dengan baik hanya pada satu paru, disertai dengan penurunan ventilasi alveolus, sedangkan aliran darah yang melalui paru tetap normal. Ini mengakibatkan dua kelainan utama paru: (1) penurunan luas permukaan total membran dan (2) menurunnya rasio ventilasi-perfusi. Kedua efek ini Kedua efek




Gambar 42-5 Perubahan alveolus paru pada pneumonia dan emfisema.




**Gambar 42-6** Pengaruh pneumonia tethadap persentase saturasi oksigen dalam arteri pulmonalis, vena paru kanan dan kiri, serta aorta.




**Gambar 42-7** Pengaruh atelektasis terhadap saturasi oksigen darah arteri.

ini menyebabkan *hipoksemia* (oksigen darah rendah) dan *hiperkapnia* (karbon dioksida darah tinggi).

Gambar 42-6 melukiskan efek penurunan rasio ventilasi-perfusi pada pneumonia, memperlihatkan bahwa darah yang mengalir melalui paru yang teraerasi menjadi 97 persen tersaturasi dengan oksigen, sedangkan yang mengalir melalui sisa paru yang tidak teraerasi hanya 60 persen tersaturasi. Oleh karena itu, saturasi rata-rata darah yang dipompakan oleh jantung kiri ke dalam aorta hanya sekitar 78 persen, jauh di bawah normal.

## Atelektasis

Atelektasis berarti alveoli mengempis (kolaps). Hal ini dapat terjadi pada tempat-tempat yang terlokalisasi di paru atau pada seluruh paru. Penyebab atelektasis yang paling sering adalah (1) obstruksi total saluran napas, atau (2) berkurangnya surfaktan pada cairan yang melapisi alveoli.

**Obstruksi Saluran Napas Menyebabkan Kolaps Paru.** Obstruksi saluran napas jenis atelektasis biasanya merupakan akibat dari (1) sumbatan banyak bronki kecil oleh mukus atau (2) sumbatan bronkus besar oleh gumpalan mukus yang besar atau benda padat seperti tumor. Udara yang terperangkap di belakang sumbatan diserap dalam waktu beberapa menit sampai beberapa jam oleh darah yang mengalir dalam kapiler paru. Jika jaringan paru cukup lentur, alveoli akan menjadi kolaps. Tetapi, jika paru bersifat kaku akibat jaringan fibrotik dan tidak dapat kolaps, maka absorpsi udara dari alveoli menimbulkan tekanan negatif yang hebat dalam alveoli dan menarik cairan keluar dari kapiler paru masuk ke dalam alveoli, dengan demikian menyebabkan alveoli terisi penuh dengan cairan edema. Ini merupakan efek yang hampir selalu terjadi bila seluruh paru mengalami atelektasis, suatu keadaan yang disebut *kolaps masif* paru.

Efek terhadap fungsi paru keseluruhan yang disebabkan oleh *kolaps* masif (atelektasis) pada seluruh paru dilukiskan pada pada Gambar 42-7. Kolaps jaringan paru tidak hanya menyumbat alveoli tapi hampir selalu juga meningkatkan tahanan aliran darah melalui pembuluh darah paru yang kolaps. Peningkatan tahanan ini sebagian terjadi karena kolaps paru itu sendiri, yang menekan dan melipat pembuluh darah seiring dengan berkurangnya volume paru. Selain itu, hipoksia pada alveoli yang kolaps menyebabkan vasokonstriksi bertambah, seperti yang telah dijelaskan pada Bab 38.

Akibat konstriksi pembuluh darah, maka aliran darah yang melalui paru atelektatik sangat menurun. Untungnya, sebagian besar darah mengalir melalui paru yang terventilasi sehingga terjadi aerasi dengan baik. Pada keadaan yang diperlihatkan dalam Gambar 42-7, lima perenam darah mengalir melalui paru yang teraerasi dan hanya seperenam yang melalui paru yang tidak teraerasi. Sebagai akibatnya, rasio ventilasi-perfusi secara keseluruhan hanya sedikit terganggu, sehingga darah aorta hanya mengalami desaturasi oksigen ringan walaupun terjadi kehilangan ventilasi total pada seluruh paru.

**Kekurangan "Surfaktan" sebagai Penyebab Kolaps Paru.** Sekresi dan fungsi surfaktan pada alveoli dibahas pada Bab 37. Telah dijelaskan bahwa zat surfaktan disekresikan oleh sel-sel epitel alveolus spesifik ke dalam cairan yang melapisi permukaan bagian dalam alveoli. Zat ini menurunkan tegangan permukaan pada alveoli 2 sampai 10 kali lipat, yang memegang peranan penting dalam mencegah kolapsnya alveolus. Tetapi, pada berbagai keadaan, seperti *penyakit membran hialin (juga disebut sindrom gawat napas)*, sering terjadi pada bayi-bayi prematur baru lahir, jumlah surfaktan yang disekresikan oleh alveoli sangat kurang. Akibatnya, tegangan permukaan cairan alveolus menjadi beberapa kali lipat lebih tinggi dari normal sehingga menyebabkan paru bayi cenderung kolaps, atau terisi cairan. Seperti yang telah dijelaskan dalam Bab 37, banyak dari bayi ini mati lemas karena sebagian besar paru menjadi atelektasis.

### Asma—Kontraksi Spasmodik Otot Polos Bronkiolus

Asma ditandai dengan kontraksi spastik otot polos bronkiolus, yang menyumbat bronkiolus secara parsial dan menyebabkan kesukaran bernapas yang hebat. Hal ini terjadi pada 3 sampai 5 persen dari seluruh manusia pada suatu saat dalam hidupnya.

Penyebab asma yang umum ialah hipersensitivitas kontraktil bronkiolus sebagai respons terhadap benda-benda asing di udara. Pada pasien di bawah usia 30 tahun, sekitar 70 persen asma disebabkan oleh hipersensitivitas alergik, terutama hipersensitivitas terhadap serbuk sari tanaman. Pada pasien lebih tua, penyebabnya hampir selalu hipersensitivitas terhadap bahan iritan nonalergenik di udara, seperti iritan pada kabut asap.

Reaksi alergi yang timbul pada asma tipe alergi diduga terjadi menurut cara berikut ini: Seseorang yang alergi mempunyai kecenderungan untuk membentuk antibodi IgE abnormal dalam jumlah besar, dan antibodi ini menyebabkan reaksi alergi bila orang tersebut bereaksi dengan antigen spesifik yang memicu terbentuknya antibodi tersebut pada pertama kali, seperti yang telah diterangkan pada Bab 34. Pada asma, *antibodi ini terutama melekat pada sel mast* yang terdapat dalam interstitial paru yang berhubungan erat dengan bronkiolus dan bronkus kecil. Bila seseorang yang menderita asma menghirup serbuk sari yang sensitif baginya (telah terbentuk antibodi IgE terhadap serbuk sari pada orang tersebut), serbuk sari bereaksi dengan antibodi yang terlekat sel mast dan menyebabkan sel mast mengeluarkan berbagai macam zat. Di antaranya adalah (a) *histamin,* (b) *zat anafilaksis yang bereaksi lambat* (yang merupakan campuran leukotrien), (c) *faktor kemotaktik* dan (d) *bradikinin.* Efek gabungan dari semua faktor ini, terutama zat anafilaksis yang bereaksi lambat, akan menghasilkan (1) edema lokal pada dinding bronkiolus kecil maupun sekresi mukus yang kental ke dalam lumen bronkiolus, dan (2) spasme otot polos bronkiolus. Oleh karena itu, tahanan saluran napas menjadi sangat meningkat.

Seperti yang telah dibicarakan pada awal bab ini, bahwa pada asma, diameter bronkiolus lebih banyak berkurang selama ekspirasi daripada selama inspirasi, karena bronkiolus kolaps selama upaya ekspirasi akibat penekanan pada bagian luar bronkiolus. Karena bronkiolus pada paru asmatik sudah tersumbat sebagian, maka sumbatan selanjutnya adalah akibat dari tekanan eksternal yang menimbulkan obstruksi berat terutama selama ekspirasi. Pasien asma biasanya dapat melakukan inspirasi dengan baik dan adekuat tetapi sukar sekali melakukan ekspirasi. Pengukuran klinis memperlihatkan (1) penurunan sangat besar laju ekspirasi maksimum dan (2) berkurangnya volume ekspirasi terukur *(timed expiratory volume).* Juga, semua keadaan ini menyebabkan dispnea, atau "lapar udara", yang akan dibicarakan kemudian pada bab ini.

*Kapasitas residu fungsional* dan *volume residu* paru menjadi meningkat terutama selama serangan asma akut akibat kesukaran mengeluarkan udara dari paru. Juga, setelah bertahun-tahun, rongga dada menjadi besar secara permanen, mengakibatkan "dada tong" *(barrel chest),* dan kapasitas residu fungsional dan volume residu paru menjadi meningkat secara permanen.

### Tuberkulosis

Pada tuberkulosis, basil tuberkel menyebabkan reaksi jaringan yang aneh dalam paru, antara lain (1) jaringan yang terinfeksi diserang oleh makrofag dan (2) daerah lesi "dikelilingi seperti dinding" oleh jaringan fibrotik untuk membentuk yang disebut *tuberkel.* Proses pembentukan dinding ini membantu membatasi penyebaran basil tuberkel dalam paru dan oleh karena itu merupakan bagian dan proses protektif terhadap perluasan infeksi. Tetapi, hampir 3 persen dari seluruh pasien tuberkulosis, jika tidak diobati, tidak terbentuk proses pembentukan dinding ini, dan basil tuberkel menyebar ke seluruh paru, sering kali menyebabkan kerusakan berat jaringan paru dengan pembentukan kavitas abses yang besar.

Dengan demikian, pada tuberkulosis stadium lanjut banyak timbul daerah fibrosis di seluruh paru, dan mengurangi jumlah total jaringan paru fungsional. Keadaan ini menyebabkan (1) *peningkatan "kerja"* pada bagian otot pernapasan yang berfungsi untuk ventilasi paru dan *berkurangnya kapasitas vital dan kapasitas pernapasan; (2) berkurangnya luas permukaan membran pernapasan total dan peningkatan ketebalan membran pernapasan, hal ini menimbulkan penurunan kapasitas difusi paru* secara progresif; dan (3) *kelainan rasio ventilasi-perfusi* dalam paru, sehingga mengurangi difusi oksigen dan karbon dioksida paru secara keseluruhan.

## Hipoksia dan Terapi Oksigen

Hampir setiap kondisi yang telah dibicarakan pada beberapa bagian terdahulu dalam bab ini dapat menimbulkan hipoksia sel yang serius di seluruh tubuh. Kadang-kadang, terapi oksigen sangatlah berguna; pada sebagian lainnya cukup berguna; sedangkan pada yang lain lagi hampir tidak berguna. Oleh karena itu, perlu untuk mengerti berbagai jenis hipoksia; kemudian kita dapat membicarakan prinsip-prinsip fisiologis terapi oksigen. Berikut ini adalah klasifikasi deskriptif dari bermacam-macam penyebab hipoksia:

1. Oksigenasi darah di dalam paru yang tidak memadai karena keadaan ekstrinsik.
   a. Kekurangan oksigen dalam atmosfer
   b. Hipoventilasi (gangguan neuromuskular)
2. Penyakit paru.
   a. Hipoventilasi karena peningkatan tahanan saluran napas atau penurunan komplians paru.
   b. Kelainan rasio ventilasi-perfusi alveolus (termasuk peningkatan ruang rugi fisiologis atau pintasan fisiologis)
   c. Berkurangnya difusi membran pernapasan
3. Pintasan vena ke arteri (pintasan jantung "kanan ke kiri").
4. Transpor oksigen yang tidak memadai oleh darah ke jaringan.
   a. Anemia atau hemoglobin abnormal
   b. Penurunan sirkulasi umum

c. Penurunan sirkulasi lokal (perifer, serebral, pembuluh darah koroner)
d. Edema jaringan

5. Kemampuan jaringan untuk menggunakan oksigen tidak memadai.
   a. Keracunan enzim oksidasi selular
   b. Penurunan kapasitas metabolik selular untuk menggunakan oksigen, karena toksisitas, defisiensi vitamin, atau faktor-faktor lain.

Klasifikasi jenis-jenis hipoksia ini terutama dibuktikan dalam pembahasan pada awal bab ini. Hanya satu macam hipoksia pada klasifikasi di atas yang perlu diteliti lebih jauh: hipoksia ini disebabkan oleh kemampuan sel jaringan tubuh yang tidak memadai untuk memakai oksigen.

**Kemampuan Jaringan untuk Menggunakan Oksigen Tidak Memadai.** Penyebab klasik dari ketidakmampuan jaringan untuk menggunakan oksigen adalah *keracunan sianida,* karena kerja enzim *sitokrom oksidase* dihambat dengan sempurna oleh sianida sehingga untuk selanjutnya jaringan tidak mampu menggunakan oksigen walaupun tersedia cukup banyak. Kekurangan beberapa *enzim oksidatif selular jaringan* atau bahan-bahan lain dalam sistem oksidatif jaringan juga dapat menimbulkan hipoksia jenis ini. Contoh khusus terjadi pada penyakit *beriberi,* karena beberapa langkah penting dalam pemakaian oksigen jaringan dan pembentukan karbon dioksida terganggu akibat *kekurangan vitamin* B.

**Pengaruh Hipoksia pada Tubuh.** Hipoksia, bila cukup berat, dapat menyebabkan kematian sel-sel seluruh tubuh, tetapi pada derajat yang kurang berat terutama akan mengakibatkan (1) penekanan aktivitas mental, kadang-kadang memberat sampai koma, dan (2) menurunkan kapasitas kerja otot. Pengaruh ini dibicarakan secara khusus pada Bab 43 dalam hubungannya dengan fisiologi tempat-tinggi *(high altitude).*

### Terapi Oksigen pada Berbagai Jenis Hipoksia

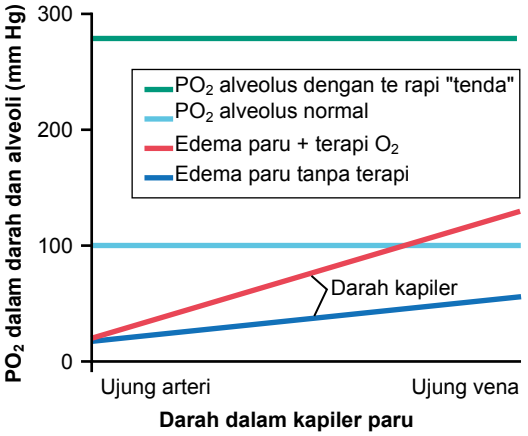
Oksigen dapat diberikan dengan cara (1) meletakkan kepala pasien di dalam suatu "tenda" (tempat tertutup) berisi udara yang mengandung oksigen, (2) pasien bernapas dengan oksigen murni atau oksigen dengan konsentrasi tinggi dan sebuah masker, atau (3) pemberian oksigen melalui selang intranasal.

Dengan mengingat kembali prinsip-prinsip dasar fisiologi berbagai jenis hipoksia, kita dapat menentukan kapan terapi oksigen akan memberi manfaat dan, jika demikian, berapa besar manfaatnya.

Pada *hipoksia atmosferik,* terapi oksigen dapat menperbaiki kekurangan kadar oksigen dalam udara inspirasi secara sempurna dan, oleh karena itu, memberi hasil terapi 100 persen efektif.

Pada *hipoksia hipoventilasi,* seseorang yang bernapas dengan oksigen 100 persen, setiap kali bernapas dapat mengalirkan oksigen ke dalam alveoli lima kali lebih banyak daripada bila bernapas dengan udara normal. Oleh karena itu, di sini terapi oksigen dapat sangat bermanfaat. (Tetapi, penggunaan ini tidak berguna pada keadaan kelebihan karbon dioksida dalam darah yang juga disebabkan oleh hipoventilasi.)

Pada *hipoksia yang disebabkan oleh gangguan difusi membran alveolus,* pada dasarnya terjadi efek yang sama seperti pada hipoksia hipoventilasi, karena terapi oksigen




**Gambar 42-8** Absorsi oksigen ke dalam darah kapiler paru pada edema paru dengan dan tanpa terapi oksigen "tenda".

dapat meningkatkan $Po_2$ dalam alveoli paru dari nilai normal kira-kira 100 mm Hg sampai setinggi 600 mm Hg. Hal ini meningkatkan gradien tekanan oksigen untuk difusi oksigen dari alveoli ke darah dari nilai normal 60 mm Hg hingga menjadi 560 mm Hg, atau peningkatan yang lebih dari 800 persen. Manfaat yang besar terapi oksigen ini pada hipoksia difusi dilukiskan pada Gambar 42-8, yang memperlihatkan bahwa darah paru pada pasien dengan edema paru mengambil oksigen tiga sampai empat kali lebih cepat daripada tanpa terapi.

Pada *hipoksia yang disebabkan oleh anemia, kelainan transpor oksigen oleh hemoglobin, defisiensi sirkulasi, atau pintasan fisiologis,* maka terapi oksigen nilainya jauh lebih rendah, karena dalam alveoli telah terdapat oksigen yang normal. Masalah sebenarnya adalah salah satu mekanisme atau lebih untuk mengangkut oksigen dari paru ke jaringan menjadi berkurang. Walaupun demikian, sejumlah kecil oksigen tambahan, antara 7 sampai 30 persen, dapat *diangkut dalam keadaan terlarut* dalam darah bila oksigen alveolus ditingkatkan hingga mencapai maksimum, walaupun jumlah yang diangkut oleh hemoglobin sangat berubah. Jumlah oksigen tambahan yang sedikit ini mungkin menjadi penentu antara keadaan hidup dan mati.

Pada berbagai jenis *hipoksia akibat penggunaan oksigen jaringan yang tidak adekuat,* abnormalitas yang terjadi bukan pada pengambilan oksigen oleh paru atau pun transportnya ke jaringan, melainkan karena sistem enzim metabolik jaringan yang tidak mampu menggunakan oksigen yang dikirimkan. Oleh karena itu, masih diragukan apakah terapi oksigen adalah suatu terapi yang bermanfaat.

## Sianosis

lstilah *sianosis* berarti kebiruan pada kulit, dan penyebabnya adalah hemoglobin yang tidak mengandung oksigen jumlahnya berlebihan dalam pembuluh darah kulit, terutama dalam kapiler. Hemoglobin yang tidak mengandung oksigen memiliki warna biru gelap keunguan yang terlihat melalui kulit.

Pada umumnya, sianosis muncul apabila darah arteri mengandung lebih dari 5 gram hemoglobin yang tidak mengandung oksigen dalam setiap 100 ml darah. Pasien anemia hampir tidak pernah mengalami sianosis karena tidak terdapat cukup banyak hemoglobin untuk dideoksigenasi sebanyak 5 gram dalam 100 ml darah arteri. Sebaliknya, pada

pasien yang mengalami kelebihan sel darah merah, seperti yang terjadi pada polisitemia vera, hemoglobin yang jumlahnya banyak itu dapat dideoksigenasi sehingga sering kali menyebabkan sianosis, bahkan dalam keadaan normal.

## Hiperkapnia—Kelebihan Karbon Dioksida dalam Cairan Tubuh

Kemungkinan pertama yang harus dipikirkan adalah bahwa setiap gangguan respirasi yang menyebabkan hipoksia juga akan menyebabkan hiperkapnia. Tetapi, biasanya hiperkapnia yang timbul dalam kaitannya dengan hipoksia hanya terjadi bila hipoksia disebabkan oleh *hipoventilasi* atau oleh *gangguan sirkulasi.* Alasan untuk hal ini adalah sebagai berikut.

Hipoksia yang disebabkan oleh *terlalu sedikitnya oksigen dalam udara, terlalu sedikitnya hemoglobin,* atau keracunan enzim oksidatif hanya terjadi bila terdapat oksigen atau digunakannya oksigen oleh jaringan. Oleh karena itu, mudah dimengerti bahwa hiperkapnia *tidak terjadi* bersamaan dengan tipe hipoksia ini.

Pada hipoksia yang disebabkan oleh difusi yang buruk melalui membran paru atau melalui jaringan, hiperkapnia yang berat biasanya tidak terjadi pada waktu yang bersamaan karena difusi karbon dioksida 20 kali lebih cepat daripada oksigen. Jika hiperkapnia mulai terjadi, hiperkapnia ini akan segera merangsang ventilasi paru yang dapat memperbaiki hiperkapnia tetapi tidak memperbaiki hipoksia.

Sebaliknya, pada hipoksia yang disebabkan oleh hipoventilasi, transfer karbon dioksida antara alveoli dan atmosfer juga ikut terpengaruh, seperti yang terjadi pada transfer oksigen. Kemudian terjadi hiperkapnia bersamaan dengan hipoksia. Pada defisiensi sirkulasi, penurunan aliran darah mengurangi pengeluaran karbon dioksida dari jaringan, menyebabkan hiperkapnia jaringan sekaligus hipoksia jaringan. Tetapi, kapasitas pengangkutan darah untuk karbon dioksida lebih dari tiga kali kapasitas pengangkutan oksigen, sehingga hiperkapnia jaringan lebih jarang terjadi daripada hipoksia jaringan.

Bila $P_{CO_2}$ alveolus meningkat di atas sekitar 60 sampai 75 mm Hg, maka orang yang normal kemudian akan bernapas secepat dan sedalam mungkin, dan "lapar udara", yang juga disebut dispnea, menjadi berat.

Jika $P_{CO_2}$ meningkat sampai 80 hingga 100 mm Hg, maka orang tersebut menjadi letargi dan kadang-kadang bahkan setengah koma. Anestesia dan kematian dapat terjadi bila $P_{CO_2}$ meningkat sampai 120 hingga 150 mm Hg. Pada kadar $P_{CO_2}$ yang lebih tinggi ini, kelebihan karbon dioksida sekarang mulai menekan pernapasan daripada merangsangnya, sehingga menimbulkan lingkaran setan: (1) karbon dioksida yang lebih banyak, (2) selanjutnya menurunkan pernapasan, (3) kemudian lebih banyak lagi terdapat karbon dioksida, dan seterusnya mencapai puncaknya secara cepat pada kematian akibat pernapasan.

### Dispnea

Dispnea berarti penderitaan mental yang diakibatkan oleh ketidakmampuan ventilasi untuk memenuhi kebutuhan udara. Sinonim yang sering dipakai adalah lapar udara.

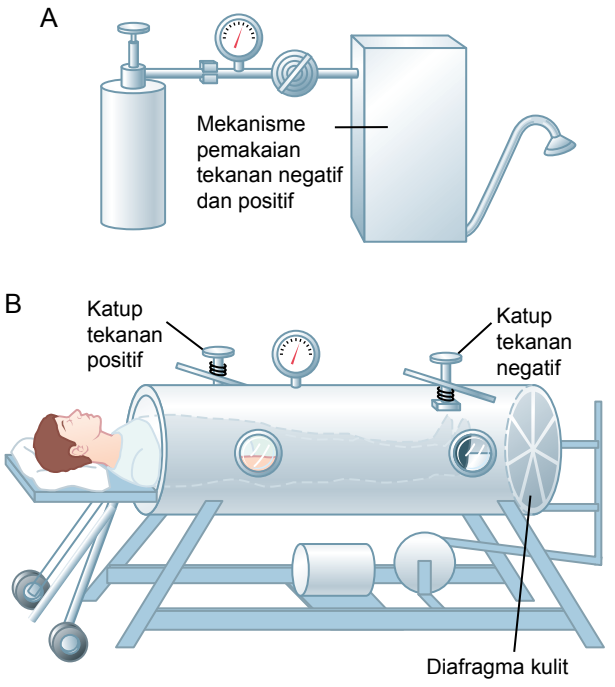
Paling sedikit ada tiga faktor yang sering menyertai perkembangan sensasi dispnea. Yaitu, (1) kelainan gas-gas pernapasan dalam cairan tubuh, terutama hiperkapnia dan hipoksia (dengan porsi yang jauh lebih sedikit); (2) jumlah kerja yang harus dilakukan oleh otot-otot pernapasan untuk menghasilkan ventilasi yang memadai; dan (3) keadaan pikiran orang tersebut.

Seseorang menjadi sangat dispnea terutama akibat pembentukan karbon dioksida yang berlebihan dalam cairan tubuh. Namun, pada suatu waktu, kadar karbon dioksida dan oksigen dalam cairan tubuh dalam batas normal, tetapi untuk mencapai gas-gas ini dalam batas normal, orang tersebut harus bernapas dengan kuat. Pada keadaan seperti ini, aktivitas otot-otot pernapasan yang kuat sering kali memberi sensasi dispnea pada orang tersebut.

Akhirnya, fungsi pernapasan orang tersebut mungkin sudah normal kembali, tapi masih mengalami dispnea karena perasaannya masih abnormal. Keadaan ini disebut *dispnea neurogenik atau dispnea emosional.* Misalnya, hampir setiap orang yang pada suatu saat memikirkan aktivitas pernapasan, sekonyong-konyong ia mulai bernapas lebih dalam dan biasanya karena ada perasaan dispnea ringan. Perasaan ini semakin bertambah bila orang tersebut mempunyai rasa takut secara psikis bahwa dia tidak dapat memperoleh jumlah udara yang cukup, seperti ketika memasuki ruangan yang sempit atau yang ramai.

## Pernapasan Buatan

**Resusitator.** Tersedia banyak jenis resusitator pernapasan, masing-masing mempunyai prinsip pemakaian yang khusus. Resusitator yang dilukiskan pada Gambar 42-9A terdiri atas persediaan oksigen atau udara dalam tangki; suatu mekanisme untuk mengadakan tekanan positif yang intermiten dan, dengan




**Gambar 42-9 A,** Resusitator. B, Tangki respirator.

beberapa mesin, juga tekanan negatif; dan masker yang tepat diletakkan di atas muka pasien atau suatu konektor yang menghubungkan peralatan ke pipa endotrakea. Alat-alat ini mendorong udara untuk memasuki paru pasien melalui masker atau pipa endotrakea selama siklus tekanan positif resusitator tersebut, dan biasanya kemudian membiarkan udara mengalir secara pasif keluar dari paru selama sisa siklus.

Resusitator terdahulu sering menyebabkan kerusakan paru akibat tekanan positif yang berlebihan, sehingga penggunaannya sudah dilarang. Tetapi, resusitator sekarang ini mempunyai penentu batas tekanan positif yang umumnya dipasang pada tekanan 12 sampai 15 cm $H_2O$ untuk paru normal (tetapi kadang-kadang jauh lebih besar untuk paru yang tidak komplians).

**Tangki Respirator ("Iron-Lung").** Gambar 42-9B melukiskan tangki respirator dengan tubuh pasien di dalam tangki tersebut dan kepalanya menonjol keluar melalui suatu ban leher *(collar)* yang fleksibel tetapi kedap udara. Pada ujung tangki, berlawanan dengan kepala pasien, terdapat diafragma kulit yang digerakkan oleh mesin, yang bergerak maju mundur dengan simpangan yang cukup untuk menaikkan dan menurunkan tekanan di dalam tangki. Bila diafragma kulit bergerak ke dalam, tekanan positif terbentuk di sekitar tubuh dan menyebabkan ekspirasi; dan bila diafragma bergerak keluar, tekanan negatif menyebabkan inspirasi. Katup pemeriksa pada respirator mengatur tekanan positif dan negatif. Biasanya tekanan ini disesuaikan, sehingga tekanan negatif yang menyebabkan inspirasi turun menjadi –10 sampai –20 cm $H_2O$, dan tekanan positif meningkat menjadi 0 sampai +5 cm H20.

**Pengaruh Resusitator dan Tangki Respirator terhadap Aliran Balik Vena *(Venous Return).*** Bila resusitator mendorong udara ke dalam paru pada tekanan positif, atau bila tangki respirator mengurangi tekanan di sekitar tubuh pasien, tekanan di dalam paru menjadi lebih besar daripada tekanan di mana pun dalam tubuh. Aliran darah dari vena-vena perifer ke dalam dada dan jantung menjadi terhalang. Akibatnya, pemakaian tekanan yang berlebihan dengan resusitator maupun tangki respirator dapat mengurangi curah jantung kadang-kadang sampai tingkat yang mematikan. Misalnya, seseorang yang terus-menerus mengalami tekanan positif dalam paru lebih dari 30 mm Hg selama lebih dari beberapa menit, dapat menyebabkan kematian karena jumlah darah vena yang kembali kejantung tidak mencukupi.

## Daftar Pustaka


Albert R, Spiro S, Jett J: *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, 2002, Mosby.

Barnes PJ: The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *J Clin Invest* 118:3546, 2008.

Cardoso WV: Molecular regulation of lung development, *Annu Rev Physiol* 63:471, 2001.

Casey KR, Cantillo KO, Brown LK: Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes, *Chest* 131:1936, 2007.

Eder W, Ege MJ, von Mutius E: The asthma epidemic, *N Engl J Med* 355:2226, 2006.

Herzog EL, Brody AR, Colby TV, et al: Knowns and unknowns of the alveolus, *Proc Am Thorac Soc* 5:778, 2008.

Knight DA, Holgate ST: The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease, *Respirology* 8:432, 2003.

McConnell AK, Romer LM: Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training, *Sports Med* 34:117, 2004.

Mühlfeld C, Rothen-Rutishauser B, Blank F, et al: Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294:L817, 2008.

Naureckas ET, Solway J: Clinical practice. Mild asthma, *N Engl J Med* 345:1257, 2001.

Ramanathan R: Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs, *Neonatology* 93:302, 2008.

Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V: Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside, *Proc Am Thorac Soc* 5:475, 2008.

Sin DD, McAlister FA, Man SF, et al: Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review, *JAMA* 290:2301, 2003.

Soni N, Williams P: Positive pressure ventilation: what is the real cost? *Br J Anaesth* 101:446, 2008.

Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF: Molecular pathogenesis of emphysema, *J Clin Invest* 118:394, 2008.

Whitsett JA, Weaver TE: Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease, *N Engl J Med* 347:2141, 2002.

Wills-Karp M, Ewart SL: Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified, *Nat Rev Genet* 5:376, 2004.

Wright JL, Cosio M, Churg A: Animal models of chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L1, 2008.

Halaman ini sengaja dikosongkan

UNIT VIII

# Fisiologi Penerbangan, Ruang Angkasa, dan Penyelaman Laut Dalam


| | |
|---|---|
| 43. | Fisiologi Penerbangan, Tempat Tinggi (High Altitude) dan Ruang Angkasa |
| 44. | Fisiologi Penyelaman Laut Dalam dan Keadaan Hiperbarik Lainnya |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Fisiologi Penerbangan, Tempat Tinggi (High Altitude), dan Ruang Angkasa



Semakin tinggi kemampuan manusia untuk mencapai ketinggian pada penerbangan, pendakian gunung, dan pesawat luar angkasa, semakin penting kita memahami efek ketinggian tempat dan rendahnya rendahnya tekanan udara, terhadap tubuh manusia. Bab ini akan membahas masalah-masalah tersebut, di samping faktor percepatan, keadaan tanpa bobot dan tantangan lain pada homeostasis tubuh yang terjadi di tempat ketinggian dan penerbangan ruang angkasa.

## Efek Tekanan Oksigen yang Rendah terhadap Tubuh

**Tekanan Barometer di Berbagai Ketinggian** Tabel 43-1 menunjukkan nilai *perkiraan tekanan* barometer dan *tekanan oksigen* di berbagai ketinggian. Dari situ terlihat bahwa pada ketinggian permukaan laut, tekanan barometer adalah 760 mm Hg; pada ketinggian 10.000 kaki hanya 523 mm Hg; dan pada 50.000 kaki, 87 mm Hg. Penurunan tekanan barometer ini merupakan penyebab dasar semua persoalan hipoksia pada fisiologi tempat-tinggi, karena seiring terjadinya penurunan tekanan barometer akan terjadi juga penurunan tekanan parsial oksigen ($Po_2$) secara proporsional, sehingga tekanan oksigen selalu tetap dari waktu ke waktu, yaitu sedikitnya 21 persen dari tekanan barometer total; pada ketinggian permukaan laut, $Po_2$, bernilai sekitar 159 mm Hg, tetapi pada ketinggian 50.000 kaki $Po_2$ hanya 18 mm Hg.

### $Po_2$ Alveolar di Berbagai Ketinggian

**Karbon Dioksida dan Uap Air Menurunkan Oksigen Alveolar.** Di tempat tinggi pun karbon dioksida terus-menerus diekskresi dari darah paru ke alveoli. Demikian pula dengan air yang menguap ke dalam udara inspirasi dari permukaan alat pernapasan. Kedua gas ini akan mengencerkan oksigen di dalam alveoli, sehingga menurunkan kadar oksigen. Tekanan uap air di dalam alveoli tetap pada 47 mm Hg selama suhu tubuh normal, tidak bergantung pada ketinggian.

Lain halnya dengan karbon dioksida, selama berada di tempat yang sangat tinggi, $Pco_2$ alveolar turun dari 40 mm Hg (nilai di permukaan laut) ke nilai lebih rendah. Pada seseorang yang teraklimatisasi, yang ventilasinya meningkat sampai lima kali lipat, terjadi penurunan $Pco_2$, sekitar 7 mm Hg akibat peningkatan pernapasan.

Sekarang mari kita lihat bagaimana tekanan kedua gas tersebut memengaruhi oksigen alveolar. Sebagai contoh, katakanlah bahwa tekanan barometer turun dari nilai normal di permukaan laut sebesar 760 mm Hg menjadi 253 mm Hg, yang merupakan nilai yang biasa terukur di Puncak Gunung Everest pada ketinggian 29.028 kaki. Empat puluh tujuh mm Hg dari nilai ini tentunya uap air, dan sisanya hanya 206 mm Hg untuk seluruh gas-gas lain. Pada seseorang yang *teraklimatisasi*, 7 mm dari 206 mm Hg tersebut tentunya merupakan karbon dioksida, dan sisanya hanya 199 mm Hg. Jika tidak ada oksigen yang digunakan oleh tubuh, seperlima dari 199 mm Hg ini akan berupa oksigen dan empat perlimanya berupa nitrogen; atau $Po_2$, dalam alveoli akan menjadi 40 mm Hg. Namun, sebagian dari oksigen alveolar yang tersisa ini akan diabsorbsi ke dalam darah, menghasilkan tekanan oksigen sekitar 35 mm Hg di dalam alveoli. Pada puncak Gunung Everest, hanya orang-orang yang teraklimatisasi terbaik saja yang dapat bertahan hidup saat menghirup udara. Tetapi pengaruh ini sangat berbeda bila seseorang menghirup oksigen murni, seperti yang akan kita lihat di pembahasan berikut.

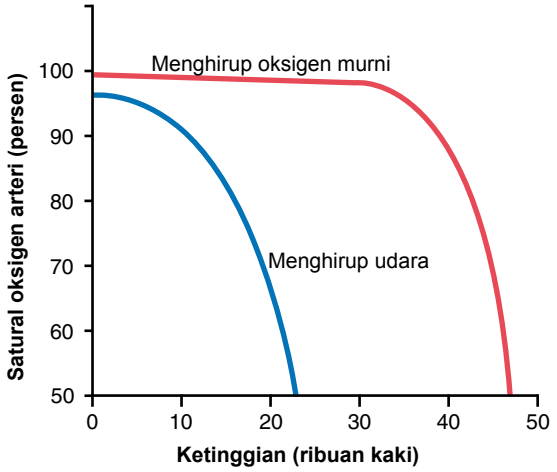
**$Po_2$ Alveolar di Berbagai Ketinggian.** Kolom kelima pada Tabel 43-1 memperlihatkan nilai perkiraan $Po_2$, di alveoli pada berbagai ketinggian bila seseorang menghirup udara biasa dalam keadaan *teraklimatisasi* dan *tidak teraklimatisasi.* Pada ketinggian permukaan laut, $Po_2$ alveolar adalah 104 mm Hg; pada ketinggian 20.000 kaki, tekanan ini menurun sampai sekitar 40 mm Hg pada orang yang tidak teraklimatisasi, tetapi hanya sampai 53 mm Hg pada orang yang teraklimatisasi. Perbedaan kedua hal ini adalah bahwa ventilasi alveolar meningkat sekitar lima kali lipat pada orang yang teraklimatisasi, seperti yang akan kita bahas kemudian.

**Saturasi Hemoglobin oleh Oksigen di Berbagai Ketinggian.** Gambar 43-1 memperlihatkan saturasi oksigen darah di arteri pada berbagai ketinggian bila menghirup udara biasa dan bila menghirup oksigen. Sampai ketinggian kira-kira 10.000 kaki, walaupun yang dihirup adalah udara biasa, saturasi oksigen arteri setidaknya masih tetap setinggi 90 persen. Di atas 10.000 kaki, saturasi oksigen arteri turun secara progresif, seperti yang diperlihatkan oleh kurva di sebelah kiri pada gambar, sehingga saturasinya hanya 70 persen pada ketinggian 20.000 kaki dan sangat berkurang pada tempat yang lebih tinggi.

Tabel 43-1 Pengaruh Pajanan Akut Tekanan Atmosfer Rendah pada Kadar Gas Alveolar dan Saturasi Oksigen Arteri*

| | | | Breathing Air | | | Menghirup Oksigen Murni | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ketinggian (kaki/meter.. | tekanan Barometerr (mm Hg) | $P_{O_2}$ di Udara (mm Hg)) | *dPO₂ di Alveoli (mm Hg)* | *$P_{O_2}$ di Alveoli (mm Hg)* | *Saturasi Oksigen Artei (%)* | *$P_{CO_2}$ di Alveoli (mm Hg)* | *$P_{O_2}$ di Alveoli (mm Hg)* | *Saturasi Oksigen Arteri (%)* |
| 0 | 760 | 159 | 40 (40) | 104 (104) | 97 (97) | 40 | 673 | 100 |
| 10,000/3048 | 523 | 110 | 36 (23) | 67 (77) | 90 (92) | 40 | 436 | 100 |
| 20,000/6096 | 349 | 73 | 24 (10) | 40 (53) | 73 (85) | 40 | 262 | 100 |
| 30,000/9144 | 226 | 47 | 24 (7) | 18 (30) | 24 (38) | 40 | 139 | 99 |
| 40,000/12,192 | 141 | 29 | | | | 36 | 58 | 84 |
| 50,000/15,240 | 87 | 18 | | | | 24 | 16 | 15 |

* Nomor di dalam kurung adalah nilai terklimatisasi




**Gambar 43-1** Pengaruh ketinggian tempat terhadap saturasi oksigen arteri ketika menghirup udara dan menghirup oksigen murni.

### Efek Menghirup Oksigen Murni terhadap Po2 Alveolar di Berbagai Ketinggian

Bila seseorang menghirup oksigen murni sebagai pengganti udara biasa, maka sebagian besar ruangan di alveoli yang sebelumnya terisi oleh nitrogen sekarang menjadi terisi oleh oksigen. Pada ketinggian 30.000 kaki seorang penerbang dapat mempunyai $P_{O_2}$, sebesar 139 mm Hg, bukan 18 mm Hg seperti ketika menghirup udara biasa (lihat Tabel 43-1).

Kurva kedua pada Gambar 43-1 memperlihatkan saturasi oksigen hemoglobin darah arteri pada berbagai ketinggian bila seseorang menghirup oksigen murni. Perhatikan bahwa saturasi tetap di atas 90 persen sampai penerbang naik kira-kira 39.000 kaki; kemudian menurun dengan cepat sampai kira-kira 50 persen pada ketinggian 47.000 kaki.

### "Plafon" yang Dicapai Ketika Menghirup Udara Biasa dan Oksigen dalam Pesawat Tanpa Alat Pengatur Tekanan

Jika kita membandingkan kedua kurva saturasi oksigen arteri pada Gambar 43-1, kita melihat bahwa penerbang yang menghirup oksigen murni dalam pesawat tanpa alat pengatur tekanan dapat naik jauh lebih tinggi dibanding penerbang yang menghirup udara biasa.

Sebagai contoh, saturasi arteri pada ketinggian 47.000 kaki bila seseorang menghirup oksigen kira-kira 50 persen, dan ini sama dengan kejenuhan oksigen arteri pada ketinggian 23.000 kaki bila seseorang menghirup udara biasa. Selain itu, karena seseorang yang tidak teraklimatisasi biasanya dapat tetap sadar sampai kejenuhan oksigen arteri turun hingga 50 persen, dalam waktu yang singkat, plafon bagi penerbang yang mengemudikan pesawat tanpa alat pengatur tekanan bila menghirup udara biasa kira-kira adalah 23.000 kaki, sedangkan bila menghirup oksigen murni kira-kira 47.000 kaki, asalkan alat penyuplai oksigen berjalan dengan baik.

### Efek Akut Hipoksia

Beberapa efek akut penting hipoksia pada orang yang belum teraklimatisasi saat menghirup udara biasa, mulai dari ketinggian 12.000 kaki ialah mengantuk, malas, kelelahan mental dan otot, kadang sakit kepala, mual, dan euforia. Semua efek ini berkembang progresif inenjadi tahap kedutan (*twitching*) atau kejang di atas ketinggian 18.000 kaki dan akhirnya, di atas 23.000 kaki berakhir dengan koma pada orang yang belwn teraklimatisasi, yang segera diikuti oleh kematian.

Salah satu efek utama dari hipoksia ialah menurunnya kecakapan mental, yang akan menurunkan kemampuan dalam mengambil keputusan, mengingat, dan melakukan gerakan motorik terampil. Sebagai contoh, jika seorang penerbang yang belum teraklimatisasi berada pada ketinggian 15.000 kaki selama 1 jam, kemampuan mental biasanya turun menjadi 50 persen dari normal, dan setelah 18 jam turun menjadi 20 persen dari normal.

### Aklimatisasi terhadap Po· Rendah

Seseorang yang tinggal di tempat tinggi selama beberapa hari, minggu, atau tahun, menjadi semakin teraklimatisasi terhadap $P_{O_2}$ yang rendah, sehingga efek buruknya terhadap tubuh makin lama makin berkurang, dan memungkinkan orang tersebut bekerja lebih berat tanpa mengalami efek hipoksia atau untuk naik ke tempat yang lebih tinggi.

Prinsip-prinsip utama yang terjadi pada aklimatisasi ialah (1) peningkatan ventilasi paru yang cukup besar, (2) peningkatan jumlah sel darah merah, (3) peningkatan kapasitas difusi paru, , (4) peningkatan vaskularisasi jaringan perifer, dan

(5) peningkatan kemampuan sel dalam menggunakan oksigen sekalipun nilai $Po_2$, rendah.

**Peningkatan Ventilasi Paru—Peran Kemoreseptor Arteri.** Pajanan $Po_2$ rendah secara mendadak akan merangsang kemoreseptor arteri sehingga kemoreseptor tersebut akan meningkatkan ventilasi alveolar menjadi maksimal sekitar 1,65 kali di atas normal. Jadi, kompensasi terjadi segera dalam hitungan detik ketika naik ke tempat tinggi, dan dengan ini saja orang dapat naik beberapa ribu kaki lebih tinggi dibanding melakukannya tanpa peningkatan ventilasi. Bila orang itu kemudian tinggal di tempat yang sangat tinggi selama beberapa hari, kemoreseptor masih meningkatkan ventilasi sampai naik menjadi lima kali normal.

Kenaikan ventilasi paru yang mendadak pada saat kita naik ke tempat tinggi akan menghilangkan sejumlah besar karbon dioksida, sehingga $Pco_2$, turun, dan meningkatkan pH cairan tubuh. Semua perubahan itu akan *menghambat* pusat pernapasan batang otak dan dengan demikian *melawan efek $Po_2$ yang rendah untuk merangsang pernapasan menggunakan kemoreseptor pernapasan perifer di badan karotid dan badan aortik*. Namun, efek hambatan ini perlahan-lahan hilang dalam waktu dua sampai lima hari, sehingga pusat pernapasan dapat mengadakan respons maksimal terhadap rangsangan kemoreseptor perifer sebagai akibat dari hipoksia, dan ventilasi meningkat sekitar lima kali normal.

Penyebab hilangnya hambatan ini dipercaya terjadi terutama karena adanya penurunan kadar ion bikarbonat dalam cairan serebrospinal sebagaimana dalam jaringan otak. Perubahan-perubahan tersebut akan menurunkan pH cairan di sekeliling neuron kemosensitif di pusat pernapasan, dengan demikian akan meningkatkan aktivitas pusat tersebut dalam menstimulasi pernapasan.

Mekanisme penting penurunan berkala konsentrasi bikarbonat merupakan kompensasi ginjal terhadap alkalosis respiratorik, seperti yang telah dibahas di Bab 30. Ginjal memberikan respons terhadap penurunan Pco2, dengan cara menurunkan sekresi ion hidrogen dan meningkatkan ekskresi bikarbonat. Kompensasi metabolik untuk alkalosis respiratorik ini secara bertahap menurunkan konsentrasi bikarbonat dalam cairan plasma dan serebrospinal dan menurunkan pH ke arah normal serta membuang efek inhibisi pernapasan akibat konsentrasi hidrogen yang rendah. Jadi, pusat pernapasan jauh lebih responsif terhadap stimulus kemoreseptor perifer akibat hipoksia setelah ginjal melakukan kompensasi terhadap alkalosis

**Peningkatan Jumlah Sel Darah Merah dan Konsentrasi Hemoglobin selama Aklimatisasi**. Seperti dibahas di Bab 32, hipoksia merupakan rangsangan utama yang menyebabkan peningkatan produksi sel darah merah. Biasanya, ketika orang tetap terpajan oleh kadar oksigen rendah selama berminggu-minggu, hematokrit dapat meningkat perlahan-lahan dari nilai normal yang berkisar 40 sampai 45 menjadi rata-rata 60, dan ini sesuai dengan peningkatan kadar hemoglobin dari nilai normal 15 g/dl menjadi 20 g/dl.

Selain itu, volume darah juga bertambah, sering kali meningkat 20 sampai 30 persen, dan peningkatan ini dikali dengan peningkatan konsentrasi hemoglobin darah menghasilkan peningkatan total hemoglobin tubuh menjadi 50 persen atau lebih.

**Peningkatan Kapasitas Difusi Setelah Aklimatisasi.** Kapasitas difusi normal untuk oksigen ketika melalui membran paru kira-kira 21 ml/mm Hg/ menit, dan kapasitas difusi ini dapat meningkat sebanyak tiga kali lipat selama olahraga. Peningkatan kapasitas difusi yang serupa juga terjadi di tempat tinggi.

Sebagian dari peningkatan ini disebabkan oleh peningkatan volume darah kapiler paru, yang menyebabkan terjadinya pelebaran kapiler dan peningkatan luas daerah permukaan tempat oksigen berdifusi ke dalam darah. Sebagian lagi disebabkan oleh peningkatan volume udara paru, yang mengakibatkan antarmuka (interface), kapiler-alveolus lebih meluas lagi. Bagian terakhir yang menyokong ialah peningkatan tekanan darah arteri paru; tenaga ini akan mendorong darah untuk melalui lebih banyak kapiler alveolus daripada dalam keadaan normal terutama bagian atas paru, yang pada keadaan biasa perfusinya buruk.

**Perubahan Sistem Sirkulasi Perifer Selama Aklimatisasi —Peningkatan Kapilaritas Jaringan.** Segera setelah mencapai suatu tempat tinggi, curah jantung sering kali meningkat sampai 30 persen, tetapi kemudian turun kembali menjadi *normal dalam hitungan minggu seiring terjadinya peningkatan hematokrit darah,* jadi jumlah oksigen yang diangkut ke jaringan tubuh perifer tetap dalam kisaran normal.

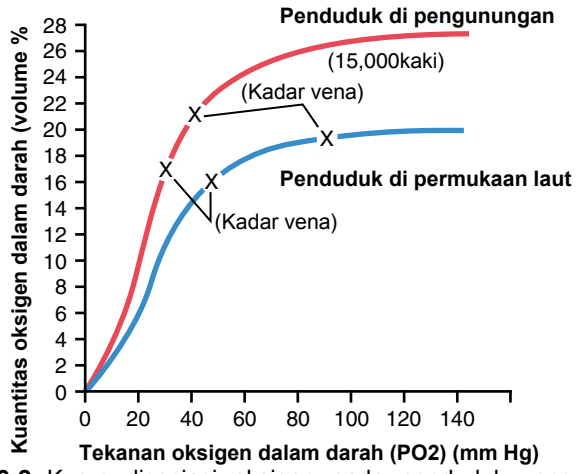
Adaptasi sirkulasi lain ialah peningkatan *jumlah pertumbuhan kapiler sirkulasi sistemik* di jaringan non-paru, yang disebut sebagai *peningkatan kapilaritas jaringan* (*atau angiogenesis*). Hal ini terutama terjadi pada binatang yang lahir dan dibiakkan di tempat tinggi, dan kurang nyata efeknya pada binatang yang baru berada di tempat tinggi setelah umurnya cukup tua.

Peningkatan kapilaritas akan terlihat sangat nyata pada jaringan-jaringan aktif yang terpajan hipoksia kronis. Sebagai contoh, kepadatan kapiler dalam otot ventrikel kanan meningkat secara bermakna akibat hipoksia dan beban kerja yang berat, yang disebabkan oleh hipertensi pulmonal pada ketinggian.

**Aklimatisasi Sel.** Pada binatang yang secara alami hidup di ketinggian 13.000 sampai 17.000 kaki, sistem mitokondria sel dan enzim oksidatif sel sedikit lebih banyak daripada binatang yang menghuni daerah setinggi permukaan laut. Oleh karena itu, diduga sel-sel jaringan orang yang teraklimatisasi oleh ketinggian juga dapat menggunakan oksigen lebih efektif dibandingkan sesamanya yang tinggal di tempat setinggi permukaan laut.

## Aklimatisasi Alami pada Penduduk Asli yang Hidup di Tempat Tinggi

Banyak penduduk asli di pergunungan Andes dan Himalaya hidup pada ketinggian di atas 13.000 kaki satu kelompok orang yang tinggal di Andes, Peru bahkan hidup di ketinggian 17.500 kaki dan bekerja di pertambangan dengan ketinggian 19.000 kaki. Banyak dari penduduk asli tersebut lahir di ketinggian itu dan tinggal di sana sepanjang hidupnya. Pada semua aspek aklimatisasi, penduduk asli ini lebih superior dibandingkan dengan penduduk dari tempat rendah dengan aklimatisasi terbaik, walaupun penduduk dari tempat rendah itu telah hidup di tempat tinggi selama 10 tahun atau lebih.




**Gambar43-2** Kurva disosiasi oksigen pada penduduk yang tinggal di tempat tinggi (kurva atas) dan tempat setinggi permukaan laut (kurva bawah), memperlihatkan $Po_2$ arteri dan vena serta kandungan oksigen sewaktu penduduk tersebut berada di lingkungannya masing-masing. (Dari Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea level residents. PAHO Scientific Pub(icatlon No. 140, Life at HightAltitudes, 1966.)

Proses aklimatisasi pada penduduk asli tersebut telah dimulai semenjak masa bayi. Ukuran dadanya, terutama, sangat membesar, sedangkan ukuran tubuhnya agak mengecil, sehingga rasio kapasitas ventilasi terhada massa tubuh menjadi tinggi. Selain itu, jantungnya, yang semenjak lahir sampai dewasa sudah memompa curah jantung dalam jumlah ekstra, ternyata lebih besar daripada jantung orang yang tinggal di tempat rendah.

Pengangkutan oksigen oleh darah ke jaringan juga jauh lebih mudah pada penduduk asli ini. Sebagai contoh, Gambar 43-2 memperlihatkan kurva disosiasi oksigen-hemoglobin pada penduduk asli yang tinggal di tempat setinggi permukaan laut dan penduduk asli sesamanya yang tinggal pada ketinggian 15.000 kaki. Perhatikanhah bahwa Po, oksigen arteri pada penduduk asli yang tinggal di tempat tinggi hanya 40 mm Hg, tetapi karena jumlah hemoglobinnya lebih banyak, maka jumlah oksigen dalam darah arteri penduduk asli tersebut menjadi lebih banyak dibandingkan oksigen dalam darah penduduk asli yang tinggal di tempat rendah. Perhatikan juga bahwa Po2 vena pada penduduk asli di tempat tinggi hanya 15 mm Hg lebih rendah daripada Po, vena pada penduduk di tempat rendah. Sekalipun Po.Z arterinya sangat rendah, ini menunjukkan bahwa pengangkutan oksigen ke jaringan sangatlah efektif pada penduduk asli yang tinggal di tempat tinggi yang teraklimatisasi secara alami.

## Penurunan Kapasitas Kerja di Tempat Tinggi dan Efek Positif Aklimatisasi

Selain depresi mental yang disebabkan oleh hipoksia, seperti yang telah diuraikan sebelumnya, kapasitas kerja semua otot juga ternyata sangat menurun pada hipoksia. Bukan hanya memengaruhi otot rangka tetapi juga otot jantung.

Secara umum, dapat dikatakan bahwa kapasitas kerja turun sebanding dengan ambilan oksigen maksimal yang dapat dicapai oleh tubuh.

| | Kapasitas kerja (persen dari normal) |
|---|---|
| Tidak teraklimatisasi | 50 |
| Teraklimatisasi selama 2 bulan | 68 |
| Penduduk asli yang hidup di ketinggian 13.200 kaki namun bekerja di ketinggian 17.000 kaki | 87 |

Untuk memberi gambaran tentang pentingnya aklimatisasi dalam meningkatkan kapasitas kerja, perhatikan adanya perbedaan besar dalam kapasitas kerja sebagai persen dari normal untuk orang-orang yang tidak teraklimatisasi dan teraklimatisasi pada ketinggian 17.000 kaki.

Jadi, penduduk asli yang teraklimatisasi secara alami, sehari-hari dapat bekerja di tempat tinggi hampir sama seperti orang normal yang tinggal di tempat setinggi permukaan laut, tetapi penduduk dari tempat rendah yang kemudian teraklimatisasi dengan baik hampir tidak pernah mencapai hasil sebaik penduduk asli itu dalam bekerja

## Mountain Sickness Akut dan Edema Paru Akut pada Ketinggian Tempat

Sejumlah kecil orang yang naik secara cepat ke tempat tinggi menjadi sakit secara akut dan dapat meninggal jika tidak diberikan oksigen atau dipindahkan ke tempat rendah. Munculnya sakit tersebut berawal sejak beberapa jam sampai sekitar 2 hari setelah naik. Ada dua hal yang terjadi:

1. Edema serebri akut. Hal ini dipercaya terjadi karena pembuluh darah otak mengalami vasodilatasi lokal akibat hipoksia. Dilatasi arteriol-arteriol akan meningkatkan aliran darah menuju kapiler, sehingga meningkatkan tekanan kapiler, yang pada gilirannya menyebabkan perembesan cairan ke jaringan otak. Edema serebri kemudian dapat menimbulkan disorientasi berat dan efek-efek lain yang berhubungan dengan disfungsi otak.
2. Edema paru akut. Penyebab terjadinya hal ini belum diketahui, namun satu penjelasannya adalah sebagai berikut: Hipoksia berat menyebabkan arteriol-arteriol paru mengalami konstriksi kuat, namun konstriksi tersebut lebih kuat terjadi di beberapa bagian paru dibandingkan bagian lain. Hal tersebut mengakibatkan semakin banyak aliran darah pulmonal dipaksa masuk ke pembuluh darah pulmonal yang belum berkonstriksi, yang jumlahnya semakin sedikit. Kesimpulan postulat tersebut adalah tekanan kapiler di daerah paru tersebut akan menjadi sangat tinggi sehingga timbul edema lokal. Perluasan proses tersebut secara progresif ke daerah paru lain mengakibatkan penyebaran edema paru dan disfungsi paru berat yang mematikan. Pemberian oksigen untuk bernapas pada orang tersebut biasanya membalikkan proses tersebut dalam hitungan jam.

## Mountain Sickness Kronis

Kadang, orang yang berdiam terlalu lama di tempat tinggi dapat menderita mountain sickness kronis, dengan gejala-gejala sebagai berikut: (1) sel darah merah dan hematokrit meningkat tinggi sekali, (2) tekanan arteri pulmonalis meningkat, bahkan melebihi peningkatan normal yang terjadi selama aklimatisasi, (3) jantung sisi kanan sangat membesar, (4) tekanan arteri perifer menurun, (5) terjadi gagal jantung kongestif dan (6) kematian sering terjadi kecuali jika pasien dipindahkan ke tempat yang lebih rendah.

Penyebab peristiwa-peristiwa tersebut mungkin karena tiga hal yaitu: Pertama, massa sel darah merah menjadi terlalu besar sehingga viskositas darah meningkat beberapa kali lipat; peningkatan viskositas darah ini akan menurunkan aliran darah jaringan sehingga pengangkutan oksigen juga berkurang. Kedua, arteriol paru mengalami vasokonstriksi akibat hipoksia paru. Hal ini terjadi akibat mekanisme konstriksi sebagai reaksi terhadap hipoksia, yang secara normal terjadi dengan tujuan mengalihkan aliran darah dari alveoli rendah oksigen ke alveoli tinggi oksigen, seperti yang telah dijelaskan di Bab 38. Tetapi karena semua alveoli sekarang berada dalam keadaan rendah oksigen, semua arteriol mengalami konstriksi, tekanan arteri pulmonalis meningkat hebat, sehingga terjadilah payah jantung kanan. I(etiga, spasme arteriol alveolus mengalihkan banyak aliran darah ke pembuluh paru nonalveolar, menyebabkan banyak aliran darah paru memintas ke pembuluh darah yang oksigenasinya rendah, dan hal ini akan lebih mempersulit keadaan. Kebanyakan dari pasien dapat pulih kembali dalam beberapa hari atau minggu setelah pasien itu dipindahkan ke tempat yang lebih rendah.

## Efek Gaya Percepatan terhadap Tubuh pada Fisiologi Penerbangan dan Luar Angkasa

Karena terjadi perubahan yang cepat pada kecepatan dan arah gerak pesawat terbang atau pesawat luar angkasa, beberapa jenis gaya percepatan memengaruhi tubuh sewaktu kita terbang. Pada saat permulaan terbang, terjadi percepatan linier yang sederhana; pada akhir terbang terjadi perlambatan; dan setiap kali pesawat berbelok terjadi percepatan sentrifugal.

### Gaya Percepatan Sentrifugal

Ketika sebuah pesawat terbang berbelok, gaya percepatan sentrifugal yang ditimbulkannya dapat dihitung dengan persamaan berikut.

$$f = \frac{mv^2}{r}$$

dengan *f* adalah gaya percepatan sentrifugal, m adalah massa benda, v adalah kecepatan terbang, dan r adalah jari-jari kelengkungan belokan. Dari rumus ini jelas terlihat bahwa dengan meningkatnya kecepatan, gaya percepatan sentrifugal akan meningkat sebanding dengan kuadrat kecepatan. Jelas juga terlihat bahwa gaya percepatan berbanding lurus dengan ketajaman belokan (berkurangnya ukuran jari-jari).

**Pengukuran Gaya Percepatan—"G".** Ketika penerbang duduk di kursinya, gaya orang itu yang menekan kursinya adalah sesuai dengan gaya tarik Bumi, dan ini sebanding dengan berat badannya. Besarnya gaya ini dikatakan sebesar +1 G karena sebanding dengan gaya tarik Bumi. Bila gaya yang menekan kursinya menjadi lima kali lipat bobot normal ketika naik setelah menukik, maka gaya yang bekerja terhadap kursinya adalah +5 G.

Bila pesawat terbang membuat manuver outside loop sehingga orang tersebut tertahan di kursi oleh sabuk pengaman, maka tubuhnya disebut mendapat G negatif,• bila besarnya gaya yang membuatnya tertahan di kursi oleh sabuk pengaman tersebut sama dengan bobot tubuhnya, maka gaya negatif itu besarnya –1 G.

### Efek Gaya Percepatan Sentrifugal terhadap Tubuh—(G Positif)

**Efek terhadap Sistem Sirkulasi.** Efek paling penting percepatan sentrifugal ialah terhadap sistem sirkulasi karena darah bersifat mudah bergerak dan dapat berpindah akibat gaya sentrifugal.

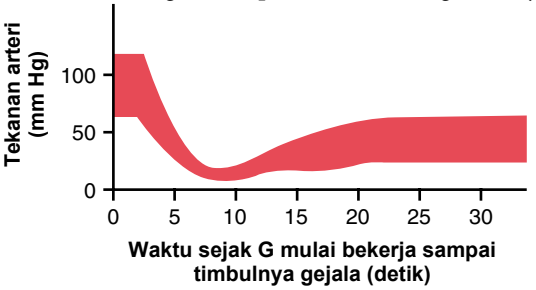
Sewaktu penerbang terkena G positif, darah akan tertarik ke bagian terbawah tubuh. Jadi, bila gaya percepatan sentrifugal besarnya +5 G dan orang tersebut dalam keadaan berdiri diam, tekanan di dalam vena-vena kaki menjadi sangat meningkat (menjadi sekitar 450 mm Hg). Pada posisi duduk, tekanannya menjadi kira-kira 300 mm Hg. Selanjutnya, dengan meningkatnya tekanan di dalam pembuluh darah di tubuh bawah, pembuluh itu akan berdilatasi secara pasif, sehingga banyak darah dari bagian atas tubuh akan berpindah ke bawah. Karena jantung tidak dapat memompa kecuali ada darah yang kembali ke jantung, maka makin banyak darah yang "terkumpul" dengan cara ini di tubuh bagian bawah, sehingga makin sedikit darah yang tersedia untuk curah jantung.

Gambar 43-3 melukiskan perubahan tekanan sistolik dan diastolik (puncak dan dasar kurva) pada tubuh bagian atas ketika gaya percepatan sebesar +3,3 G mendadak diberikan kepada seseorang yang sedang duduk. Perhatikanlah bahwa kedua tekanan tersebut turun menjadi di bawah 22 mm Hg pada detik-detik pertama setelah percepatan mulai diberikan, tetapi kemudian tekanan sistolik kembali naik menjadi 55 mm Hg dan tekanan diastolik menjadi 20 mm Hg dalam waktu 10 sampai 15 detik berikutnya. Pemulihan sekunder ini terutama berkat kegiatan refleks baroreseptor.

Percepatan yang lebih besar dari 4 sampai 6 G menimbulkan "blackout" visual dalam beberapa detik disusul hilangnya kesadaran beberapa saat kemudian. Bila percepatan tingkat tinggi seperti ini berlanjut, orang yang bersangkutan akan meninggal.

Efek terhadap Vertebra. Gaya percepatan yang sangat tinggi walaupun hanya berlangsung sepersekian detik dapat mematahkan vertebra. Percepatan positif yang dapat ditahan manusia pada posisi duduk sebelum terjadi fraktur vertebra kira-kira sebesar 20 G.

G Negatif. Efek G negatif terhadap tubuh secara akut tidak begitu hebat tetapi mungkin lebih bersifat merusak secara permanen dibanding efek G positif. Penerbang biasanya dapat




**Gambar 43-3** Perubahan tekanan arteri sistolik (bagian atas kurva) dan diastolik (bagian bawah kurva), setelah pajanan gaya percepatan sebesar 3,3 G secara mendadak dan terus-menerus dari atas ke bawah pada orang yang sedang duduk. (Modifikasi dari Martin EE, Henry J P: Effects o f time and temperature upon tolerance to positive acceleration. JAviation Med 22:382, 1951.)

terbang dengan manuver outside loop pada gaya percepatan —4 sampai —5 G tanpa terkena efek buruk yang permanen, walau menyebabkan hiperemia berat sejenak di kepalanya. Kadang timbul gangguan psikotik yang berlangsung selama 15 sampai 20 menit sebagai akibat dari edema otak.

Kadang, gaya G negatif dapat demikian hebat (sebagai contoh, —20 G) dan sentrifugasi darah ke kepala juga tinggi sehingga dapat meningkatkan tekanan pembuluh otak menjadi 300 sampai 400 mm Hg. Kadang pembuluh darah kecil di permukaan kepala dan di otak dapat pecah. Namun, kemungkinan pembuluh dalam kranium untuk pecah ternyata lebih kecil daripada yang disangka, alasan untuk hal ini adalah: cairan serebrospinal tersentrifugasi ke arah kepala bersamaan dengan tersentrifugasinya darah ke arah pembuluh darah kranial, dan tekanan cairan serebrospinal yang sangat meningkat bertindak sebagai bantalan terhadap sisi luar otak untuk mencegah pecahnya pembuluh darah.

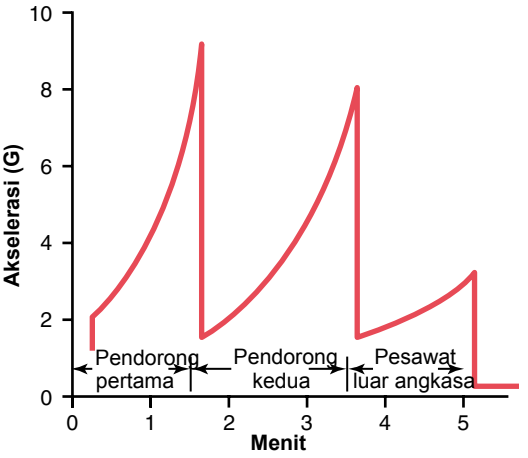
Oleh karena mata tidak terlindung oleh kranium, hiperemia berat dapat terjadi sewaktu terkena G negatif. Akibatnya mata sering mengalami buta sementara disertai dengan "red-out':

**Perlindungan Tubuh terhadap Gaya Percepatan Sentrifugal.** Prosedur dan peralatan khusus telah dikembangkan dalam rangka melindungi penerbang agar tidak terjadi kolaps sirkulasi yang mungkin terjadi karena G positif. Pertama, bila penerbang mengencangkan otot-otot perutnya dengan sangat kuat dan membungkuk ke depan sambil menekan perutnya, maka penimbunan darah di pembuluh-pembuluh darah besar abdomen dapat dihindari, dan dengan demikian menunda terjadinya *"blackout"*: Selain itu, pakaian khusus "anti G" telah dibuat untuk mencegah penimbunan darah di perut bagian bawah dan tungkai. Cara yang paling sederhana ialah dengan mengembangkan kantong yang akan menekan tungkai dan perut seiring dengan kenaikan G. Secara teoretis, pilot yang dimasukkan ke dalam tangki atau pakaian berisi air mungkin hanya mengalami sedikit efek gaya G terhadap sirkulasi, karena tekanan air terhadap permukaan tubuh selama terjadinya percepatan sentrifugal dapat mengimbangi gaya yang bekerja terhadap stubuh. Namun, ternyata keberadaan udara dalam paru tetap dapat mengakibatkan terjadinya pergeseran jantung, jaringan paru, dan diafragma ke posisi yang sangat abnormal sekalipun tubuh terendam dalam air. Oleh karena itu, walaupun prosedur ini dijalankan, batas keamanan hampir pasti akan tetap kurang dari 10 G.

## Efek Gaya Percepatan Linier pada Tubuh

**Gaya Percepatan dalam Penerbangan Luar Angkasa.** Tidak seperti pesawat udara, pesawat luarangkasa tidak dapat membelok dengan cepat; karena itu percepatan sentrifugal bukan merupakan persoalan penting kecuali bila pesawat luar angkasa itu berputar-putar abnormal. Namun, percepatan saat peluncuran dan perlambatan pada saat pendaratan dapat merupakan persoalan serius; keduanya merupakan *percepatan linier*, yang satu positif dan yang lainnya negatif.

Gambar 43-4 melukiskan perkiraan profil percepatan pada pesawat luar angkasa tiga tingkat saat melakukan peluncuran




**Gambar 43-4** Gaya percepatan pada waktu pesawat luar angkasa melakukan peluncuran.

Pendorong tingkat pertama menimbulkan percepatan sampai 9 G, dan yang kedua sampai 8 G. Dengan posisi berdiri, tubuh tidak dapat bertahan terhadap percepatan sebesar ini, tetapi dengan posisi setengah berbaring *tegak lurus terhadap sumbu percepatan*, tubuh dapat bertahan terhadap gaya percepatan sejumlah tadi sekalipun gaya itu berlangsung sampai lima menit. Oleh karena itu, kita memahami mengapa kursi yang dipakai astronot posisinya setengah berbaring.

Persoalan timbul lagi sewaktu pesawat mengalami perlambatan saat kembali memasuki atmosfer. Orang yang terbang dengan kecepatan 1 Mach (kecepatan suara atau pesawat terbang cepat) dapat mengalami perlambatan dengan aman jika perlambatan itu berlangsung pada jarak kira-kira 0,12 mil, sedangkan orang yang terbang dengan kecepatan 100 Mach (sewaktu penerbangan antar planet) memerlukan jarak 10.000 mil untuk perlambatan yang aman. Prinsip dasar perbedaan ini ialah jumlah energi total yang harus dibuang selama perlambatan sebanding dengan kuadrat kecepatan, yang secara tersendiri meningkatkan jarak 10.000 kali lipat. Oleh karena itu, perlambatan harus diatur jauh lebih lambat setelah terbang dengan kecepatan yang sangat tinggi dibanding setelah terbang dengan kecepatan yang lebih rendah.

**Gaya Perlambatan ketika Terjun dengan Parasut.** Ketika penerjun payung meninggalkan pesawat dengan parasut, kecepatan terjunnya pada saat permulaan adalah 0 kaki per detik. Namun, dengan adanya gaya percepatan gravitasi, dalam 1 detik, kecepatan terjunnya menjadi 32 kaki per detik (bila tidak ada tahanan udara); dalam 2 detik menjadi 64 kaki per detik; dan seterusnya. Dengan meningkatnya kecepatan terjun, tahanan udara yang memperlambat jatuh juga akan meningkat. Akhirnya gaya perlambatan tahanan udara akan menyamai gaya gravitasi, sehingga kira-kira setelah jatuh selama 12 detik, orang tersebut akan jatuh dengan "kecepatan akhir" sebesar 109 sampai 119 mil/jam (175 kaki/detik). Bila penerjun payung telah mencapai kecepatan akhir sebelum membuka parasutnya, akan terjadi "gaya kejutan" kira-kira sebesar 1.200 pon sewaktu parasut dikembangkan.

Ukuran parasut biasa dapat memperlambat jatuhnya penerjun menjadi sepersembilan dari kecepatan akhir. Dengan perkataan lain, kecepatan pada waktu pendaratan adalah 20 kaki per detik, dan besarnya gaya sewaktu berbenturan dengan Bumi adalah 1/81

dari gaya tanpa parasut. Walaupun demikian, gaya benturan sebesar itu masih cukup besar untuk menimbulkan cedera serius terhadap tubuh kecuali bila penerjun telah terlatih untuk mendarat dengan baik. Sebenarnya, gaya benturan itu kira-kira sama seperti yang dialami orang yang terjun tanpa parasut dari ketinggian 6 kaki. Bila tidak diperingatkan terlebih dahulu, penerjun akan dikecohkan oleh perasaannya untuk mendarat di Bumi dengan kedua tungkai dalam posisi ekstensi, dan keadaan ini akan menghasilkan gaya perlambatan yang hebat sepanjang sumbu tubuh, mengakibatkan terjadinya fraktur pelvis, vertebra, atau tungkai. Berdasarkan alasan itu, penerjun yang terlatih akan mendarat dengan lutut tertekuk tetapi dengan otot yang kencang, dengan maksud untuk mengurangi gaya kejut pada waktu pendaratan.

## "Iklim Buatan" datam Pesawat Luar Angkasa yang Tertutup Rapat

Oleh karena di angkasa luar tidak terdapat atmosfer, maka atmosfer dan iklim buatan harus dibuat dalam pesawat luar angkasa. Hal terpenting ialah, kadar oksigen harus cukup tinggi dan kadar karbon dioksida harus cukup rendah untuk menghindari terjadinya asfiksia. Dalam beberapa misi penerbangan luar angkasa sebelumnya, digunakan kapsul berisi oksigen murni bertekanan kira-kira 260 mm Hg, tetapi pada pesawat luar angkasa modern, digunakan gas-gas yang setara dengan yang terdapat dalam udara biasa, dengan nitrogen dan oksigen empat kali lebih banyak dan tekanan tota1760 mm Hg. Nitrogen yang berada dalam campuran ini sangat menurunkan kecenderungan terjadinya kebakaran dan ledakan. Hal ini juga menjadi faktor pelindung terhadap pertumbuhan bercak-bercak lokal atelektasis paru yang sering kali terjadi saat menghirup oksigen murni, karena oksigen diabsorbsi dengan cepat ketika bronkus kecil kadang tertutup oleh sumbatan mukus.

Untuk penerbangan luar angkasa yang berlangsung lebih dari beberapa bulan, tidaklah praktis untuk membawa suplai oksigen. Karena alasan ini dikembangkanlah teknik daur ulang oksigen sehingga oksigen yang sama dapat digunakan berulang-ulang. Beberapa proses daur ulang hanya bergantung pada prosedur fisika, misalnya elektrolisis air untuk melepaskan oksigen. Proses yang lain bergantung pada metode biologis, seperti penggunaan ganggang yang menyimpan sejumlah besar klorofil untuk melepas oksigen dan karbon dioksida lewat proses fotosintesis. Sistem daur ulang yang memuaskan untuk hal tersebut masih harus ditemukan.

## Keadaan tanpa Bobot di Ruang Angkasa

Orang yang berada dalam satelit yang sedang mengorbit atau berada dalam pesawat luar angkasa yang tidak bergerak akan mengalami *keadaan tanpa bobot*, atau berada dalam status mendekati gaya G nol, yang kadang disebut gravitasi mikro. Pada keadaan itu, orang tidak tertarik ke bawah, ke samping, atau ke atas, tetapi melayang di dalam ruangan. Penyebab dari keadaan ini bukan akibat gagalnya gaya gravitasi menarik tubuh karena gravitasi dari benda angkasa yang berdekatan masih aktif. Namun, gravitasi bekerja terhadap pesawat dan terhadap orang pada saat yang bersamaan, karena itu keduanya akan ditarik oleh gaya percepatan yang tepat sama besar dan ditarik ke arah yang sama pula. Karena alasan itu, orang tidak tertarik ke salah satu sisi tertentu dari pesawat luar angkasa.

**Masalah Fisiologis Keadaan Tanpa Bobot (Gravitasi Mikro).** Masalah fisiologis yang berkaitan dengan keadaan tanpa bobot ternyata tidak terlalu signifikan, selama keadaan tanpa bobot tersebut tidak berlangsung lama. Sebagian besar masalah yang terjadi terkait dengan tiga efek keadaan tanpa bobot, yaitu: (1) mabuk perjalanan selama hari-hari pertama perjalanan, (2) translokasi cairan tubuh akibat kegagalan gravitasi menimbulkan tekanan hidrostatik, dan (3) tidak adanya aktivitas fisik karena kekuatan otot tidak diperlukan untuk melawan gaya gravitasi.

Hampir 50 persen astronot mengalami mabuk penjalanan, berupa mual dan kadang muntah selama 2 sampai 5 hari pertama perjalanan luar angkasa. Hal ini mungkin akibat pola sinyal pergerakan yang tidak umum yang tiba di pusat keseimbangan di otak dan pada saat yang bersamaan tidak terdapat sinyal-sinyal gravitasional.

Akibat yang terlihat setelah tinggal lama di ruang angkasa ialah: (1) berkurangnya volume darah, (2) berkurangnya massa sel darah merah, (3) berkurangnya kekuatan otot dan kapasitas kerja, (4) penurunan curah jantung maksimum, serta (5) hilangnya kalsium dan fosfat dari tulang dan hilangnya massa tulang. Efek yang sama juga terjadi pada orang yang berbaring di tempat tidur dalam waktu lama. karena alasan-alasan itu, kepada para astronot diberikan program olahraga selama menjalani misi penerbangan luar angkasa yang lama.

Pada ekspedisi laboratorium luar angkasa sebelumnya, dengan program olahraga yang tidak begitu berat, kapasitas kerja astronot menurun drastis dalam beberapa hari pertama setelah kembali ke Bumi. Astronot tersebut juga cenderung mudah pingsan (dan berlanjut untuk beberapa waktu) pada saat berdiri selama hari pertama atau beberapa hari setelah memperoleh kembali gravitasi. Hal ini disebabkan oleh penurunan volume darah dan berkurangnya respons mekanisme kendali tekanan arteri.

**"Penurunan Kondisi" Sistem Kardiovaskular, Otot, dan Tulang selama Terpajan Keadaan Tanpa Bobot yang Lama**. Selama penerbangan luar angkasa yang sangat lama dan mengalami pajanan gravitasi mikro yang lama, secara bertahap muncul efek "penurunan kondisi" pada sistem kardiovaskular, otot-otot rangka, dan tulang. Hal ini terjadi walaupun selama penerbangan para astronot telah berolahraga keras. Penelitian terhadap para astronot di luar angkasa yang berlangsung selama beberapa bulan menunjukkan hilangnya 1,0 persen massa tulang setiap bulan walaupun astronot tersebut tetap melanjutkan olahraga. Atrofi otot jantung dan otot rangka secara substansial juga terjadi selama terpajan lingkungan gravitasi mikro yang lama.

Satu dari efek-efek paling serius adalah "penurunan kondisi" jantung, yang meliputi penurunan kapasitas kerja, pengurangan volume darah, terganggunya refleks baroreseptor, dan pengurangan toleransi ortostatik. Perubahan ini sangat membatasi kemampuan astronot untuk berdiri tegak atau melakukan aktivitas kerja harian biasa setelah kembali ke keadaan gravitasi penuh di Buini.

Astronot yang kembali dari penerbangan luar angkasa yang berlangsung 4 sampai 6 bulan juga mudah mengalami patah tulang, dan mungkin memerlukan waktu beberapa minggu sebelum astronot tersebut kembali berada pada kondisi kardiovaskular, tulang dan otot yang fit seperti sebelum melakukan penerbangan. Ketika penerbangan luar angkasa menjadi semakin lama sebagai persiapan untuk memungkinkan manusia mengeksplorasi planet lain, seperti Mars, efek gravitasi mikro yang lama dapat merupakan ancaman serius untuk para astronot saat mendarat, khususnya dalam hal pendaratan darurat. Oleh karena itu, banyak penelitian telah dilakukan dalam mengembangkan perangkat, sebagai tambahan olahraga, yang dapat mencegah atau memperlambat perubahan-perubahan tersebut. Salah satu perangkat yang sedang diuji adalah aplikasi "gravitasi artifisial" sementara yang disebabkan akselerasi sentrifugal berperiode singkat (misal, 1 jam setiap hari), saat astronot tersebut duduk di alat sentrifugasi berlengan pendek yang dirancang secara khusus sehingga dapat menciptakan gaya sampai 2 atau 3 G.

## Daftar Pustaka


Adams GR, Caiozzo VJ, Baldwin KM: Skeletal muscle unweighting: space-flight and ground-based models, *J Appl Physiol* 95:2185, 2003.

Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, et al: Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema, *J Appl Physiol* 98:1101, 2005.

Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness, *Lancet* 361:1967, 2003. Convertino VA: Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures, *J Gravit Physiol* 9:1, 2002.

Diedrich A, Paranjape SY, Robertson D: Plasma and blood volume in space, *Am J Med Sci* 334:80, 2007.

Di Rienzo M, Castiglioni P, Iellamo F, et al: Dynamic adaptation of cardiac baroreflex sensitivity to prolonged exposure to microgravity: data from a 16-day spaceflight, *J Appl Physiol* 105:1569, 2008.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness, *N Engl J Med* 345:107, 2001. Hainsworth R, Drinkhill MJ: Cardiovascular adjustments for life at high altitude, *Respir Physiol Neurobiol* 158:204, 2007.

Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? *News Physiol Sci* 18:55, 2003.

LeBlanc AD, Spector ER, Evans HJ, et al: Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 7:33, 2007.

Penaloza D, Arias-Stella J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness, *Circulation* 115:1132, 2007.

Smith SM, Heer M: Calcium and bone metabolism during space flight, *Nutrition* 18:849, 2002.

West JB: Man in space, *News Physiol Sci* 1:198, 1986.

West JB: George I. Finch and his pioneering use of oxygen for climbing at extreme altitudes, *J Appl Physiol* 94:1702, 2003.

# Fisiologi Penyelaman Laut Dalam dan Keadaan Hiperbarik Lainnya



Bila manusia turun ke dalam laut, tekanan sekelilingnya akan meningkat dengan sangat hebat. Untuk menjaga agar paru tidak kolaps, udara yang diberikan harus bertekanan sangat tinggi agar paru tetap mengembang. Hal ini menyebabkan darah di dalam paru terpajan dengan tekanan gas alveolus yang sangat tinggi, keadaan ini disebut *hiperbarik*. Bila tekanan yang tinggi ini melebihi batas tertentu, terjadi perubahan hebat pada fisiologi tubuh dan dapat menyebabkan kematian.

**Hubungan Kedalaman Laut dengan Tekanan.** Satu kolom air laut dengan kedalaman 33 kaki (10,1 m) akan menghasilkan tekanan di bagian dasar yang sama besar dengan tekanan atmosfer di atas laut. Oleh karena itu, seseorang yang berada pada kedalaman 33 kaki di bawah permukaan laut, akan mendapat tekanan sebesar 2 atmosfer, tekanan 1 atmosfer disebabkan oleh berat udara di atas permukaan laut dan 1 atmosfer lagi berasal dari berat air itu sendiri. Pada kedalaman 66 kaki. tekanannya adalah 3 atmosfer dan seterusnya, seperti terlihat pada Gambar 44-1.

**Efek Kedalaman Laut terhadap Volume Gas—Hukum Boyle.** Efek penting lain dari kedalaman ialah ada nya kompresi gas sehingga volumenya semakin mengecil. Bagian bawah Gambar 44-1 memperlihatkan wadah berbentuk lonceng pada ketinggian permukaan laut yang berisi 1 liter udara. Pada kedalaman 33 kaki di bawah permukaan laut, tekanannya menjadi 2 atmosfer, dan volumenya mengecil menjadi hanya setengah liter; dan pada tekanan 8 atmosfer (233 kaki), volumenya menjadi seperdelapan liter. Jadi, volume yang diberikan oleh sejumlah gas yang terkompresi berbanding terbalik dengan tekanannya. Prinsip fisika ini disebut *Hukum Boyle,* merupakan hukum yang sangat penting pada fisiologi penyelaman karena tekanan yang meningkat dapat menyebabkan rongga udara dalam tubuh penyelam menjadi kolaps, terutama paru, dan sering menyebabkan kerusakan yang serius.

Dalam bab ini beberapa kali kita membicarakan mengenai perbandingan antara *volume saat ini* dan *volume pada ketinggian permukaan laut.* Misalnya, kita berbicara tentang volume 1 L saat ini di kedalaman 300 kaki; ini adalah *jumlah* udara yang sama dengan volume 10 L di permukaan laut.

## Efek Tingginya Tekanan Parsial Masing-Masing Gas terhadap Tubuh

Saat seorang penyelam menghirup udara, ia akan terpajan oleh gas-gas berikut ini, yaitu *nitrogen, oksigen*, dan *karbon dioksida*; dan masing-masing gas tersebut dapat menyebabkan efek fisiologis yang serius pada tekanan tinggi.

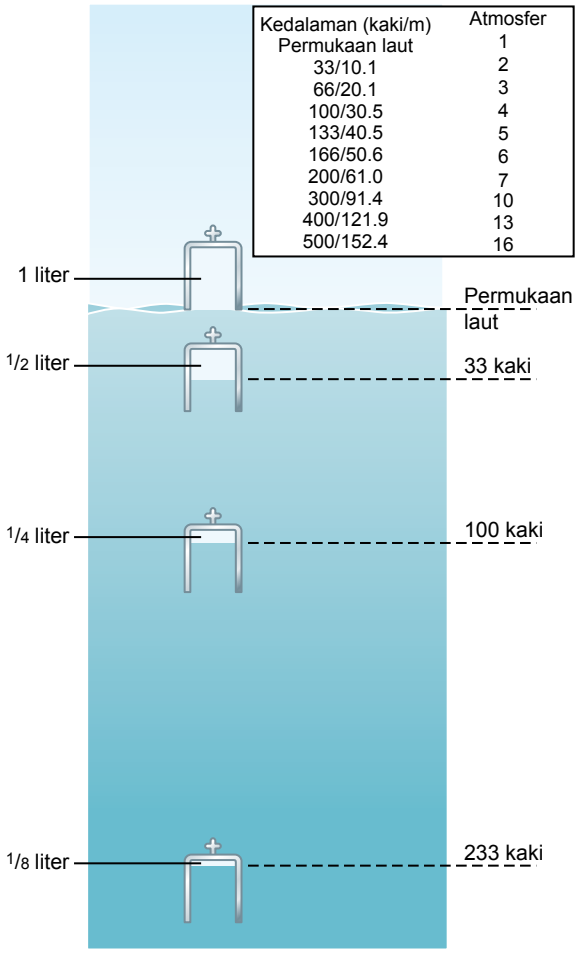
### Narkosis Nitrogen pada Tekanan Nitrogen Tinggi

Kira-kira empat perlima bagian udara terdiri atas nitrogen. Pada tekanan di permukaan laut, nitrogen tidak memiliki efek yang bermakna terhadap fungsi tubuh, tetapi pada tekanan tinggi dapat menimbulkan narkosis dengan derajat bervariasi. Bila penyelam berdiam di dalam laut selama satu jam atau lebih dan menghirup udara bertekanan, gejala pertama narkosis ringan timbul pada kedalaman 120 kaki. Pada kedalaman ini, gejala yang dirasakan oleh seorang penyelam ialah rasa riang dan kurang berhati-hati. Pada kedalaman 150 sampai 200 kaki, timbul rasa mengantuk. Pada kedalaman 200 sampai 250 kaki, kekuatannya akan berkurang sekali, dan penyelam sering terlalu lemah untuk melakukan pekerjaan yang diperlukannya. Pada kedalaman lebih dan 250 kaki (tekanan 8,5 atmosfer) biasanya penyelam hampir tidak dapat melakukan apa-apa akibat narkosis oleh nitrogen bila ia berdiam terlalu lama di kedalaman tersebut.

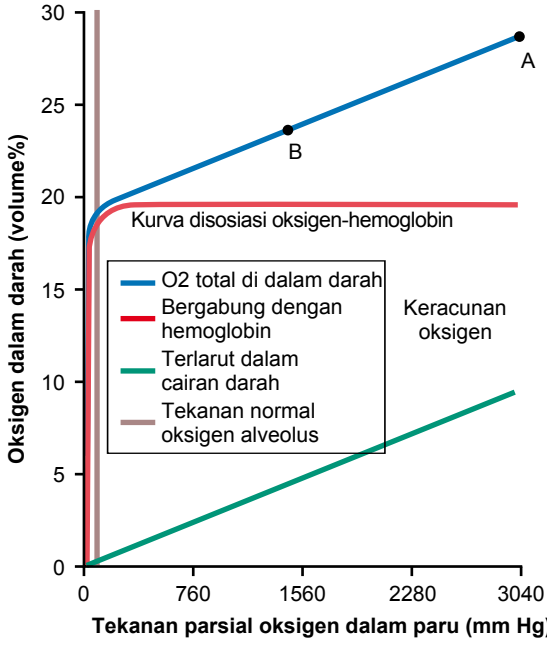
Narkosis oleh nitrogen mempunyai ciri-ciri yang mirip dengan keracunan alkohol, oleh sebab itu sering disebut sebagai "kerian-gan akibat kedalaman:' Mekanisme terjadinya narkosis diduga sama dengan narkosis yang ditimbulkan oleh kebanyakan gas anestesi lainnya. Mekanismenya ialah, nitrogen larut dalam substansi lemak di membran saraf dan, karena efek fisik nitrogen dalam mengubah aliran ion yang melewati membran, akan menurunkan eksitabilitas saraf.

### Keracunan Oksigen pada Tekanan Tinggi

**Efek $Po_2$ yang Sangat Tinggi terhadap Pengangkutan Oksigen Darah.** Bila Po2 darah meningkat di atas 100 mm Hg, maka jumlah oksigen yang larut dalam cairan darah akan meningkat secara nyata. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 44-2, yang gambarnya mirip dengan kurva disosiasi oksigen-hemoglobin seperti yang terdapat di Bab 40, tetapi dengan Po2 alveolus mencapai lebih dari 3.000 mm Hg. Pada kurva paling bawah, juga digambarkan *volume oksigen yang larut dalam cai-*




**Gambar 44-1** Efek kedataman laut terhadap tekanan (tabel atas) dan terhadap volume gas (bawah).




**Gambar 44-2** Kuantitas oksigen yang terlarut dalam cairan darah dan dalam kombinasi dengan hemoglobin pada $Po_2$ yang sangat tinggi.

*-ran darah* pada berbagai tingkat $Po_2$. Perhatikanlah bahwa dalam batas-batas $Po_2$ alveolus normal (di bawah 120 mmHg), dari seluruh oksigen yang berada dalam darah hampir tidak ada yang berupa oksigen terlarut, tetapi dengan naiknya tekanan oksigen menjadi ribuan milimeter air raksa, sebagian besar dan keseluruhan oksigen kemudian larut di dalam cairan darah, selain yang berikatan dengan hemoglobin.

**Efek $Po_2$ Alveolus yang Tinggi terhadap $Po_2$ Jaringan.** Mari kita umpamakan bahwa Po2 dalam paru adalah sekitar 3.000 mm Hg (tekanan 4 atmosfer). Berdasarkan Gambar 44-2, bahwa total kandungan oksigen setiap 100 ml darah adalah 29 volume persen, yaitu sesuai dengan titik A pada gambar hal ini berarti bahwa 20 volume persen terikat pada hemoglobin dan 9 volume persen terlarut dalam cairan darah. Ketika darah melewati kapiler jaringan, jaringan normal akan mengambil 5 ml dari tiap 100 ml darah, sehingga kandungan oksigen sewaktu meninggalkan kapiler jaringan masih 24 volume persen (titik B pada Gambar). Di titik ini, $Po_2$ sekitar 1.200 mm Hg, yang berarti bahwa oksigen dihantarkan ke jaringan dengan tekanan yang sangat tinggi dibandingkan dengan tekanan normal yang hanya 40 mm Hg. Jadi, ketika $Po_2$ alveolus meningkat hingga melewati batas kritis, mekanisme dapar oksigen-hemoglobin (telah diuraikan pada Bab 40) tidak lagi dapat mempertahankan $Po_2$ jaringan dalam batas-batas normal yang aman, yaitu antara 20 sampai 60 mm Hg.

**Keracunan Oksigen Akut.** Ketika menghirup oksigen yang bertekanan sangat tinggi, dapat timbul $Po_2$ jaringan yang sangat tinggi pula. Hal ini dapat merusak berbagai jaringan tubuh. Misalnya, ketika menghirup oksigen pada tekanan 4 atmosfer ($Po_2$ = 3.040 mm Hg), sebagian besar orang akan mengalami *kejang otak yang diikuti koma* setelah 30 hingga 60 menit. Kejang-kejang sering timbul tanpa didahului tanda-tanda peringatan, sehingga dapat mengakibatkan kematian pada penyelam di dalam laut.

Gejala-gejala lain keracunan oksigen akut adalah rasa mual, kedutan pada otot-otot, pusing, gangguan penglihatan, mudah tersinggung, dan disorientasi. Gerakan-gerakan tubuh sangat meningkatkan kecenderungan terjadinya keracunan oksigen pada penyelam, gejala-gejala yang timbul jauh lebih dini dan lebih hebat dibanding orang yang berada dalam keadaan diam.

**Oksidasi Intrasel Berlebihan sebagai Penyebab Keracunan Oksigen pada Sistem Saraf—"Radikal Bebas Pengoksidasi."** Molekul oksigen ($O_2$) mempunyai kemampuan yang sangat rendah dalam mengoksidasi senyawa-senyawa kimia lainnya. Bahkan, molekul ini harus diubah dulu menjadi bentuk oksigen yang "aktif:' Oksigen aktif terdapat dalam beberapa bentuk, biasanya disebut sebagai *radikal bebas oksigen*. Salah satu yang paling penting ialah radikal bebas *superoksida* $O_2$ dan yang lain adalah *radikal peroksida* dalam bentuk hidrogen peroksida. Sekali pun $Po_2$ jaringan bersifat normal dengan nilai 40 mm Hg, sejumlah kecil radikal bebas tetap terbentuk terus-menerus dari molekul oksigen yang terlarut. Untungnya, jaringan juga mengandung berbagai enzim yang dapat dengan cepat menghilangkan radikal bebas tersebut. Enzim-enzim itu ialah *peroksidase*, *katalase*, dan *dismutase superoksida*. Oleh karena itu, selama mekanisme dapar oksigen-hemoglobin mampu mempertahankan nilai normal $Po_2$ jaringan, radikal bebas pengoksi-

-dasi akan cepat dihilangkan sehingga hanya sedikit atau tidak memengaruhi jaringan sama sekali.

Bila $Po_2$ alveolus berada di atas titik kritis (di atas sekitar 2 atmosfer $Po_2$), maka mekanisme dapar oksigen hemoglobin tidak akan mampu mengatasi, sehingga Po2 jaringan akan meningkat menjadi ratusan atau ribuan milimeter air raksa. Pada tekanan yang tinggi ini, jumlah radikal bebas pengoksidasi akan melampaui kemampuan sistem enzim yang berfungsi untuk menghilangkan radikal bebas pengoksidasi tersebut, sehingga menimbulkan kerusakan hebat bahkan kematian sel. Salah satu efek utamanya ialah mengoksidasi asam lemak tidak jenuh ganda yang merupakan komponen utama berbagai membran sel. Efek yang lainnya adalah mengoksidasi beberapa enzim sel, sehingga mengakibatkan kerusakan serius pada sistem metabolisme sel. Jaringan saraf terutama sangat rentan karena kandungan lemaknya yang tinggi. Oleh karena itu, sebagian besar efek akut yang mematikan dari keracunan oksigen akut disebabkan oleh gangguan fungsi otak.

**Keracunan Oksigen Kronis Menyebabkan Gangguan Paru.** Seseorang dapat terpajan pada tekanan oksigen 1 atmosfer dengan hampir tidak mengalami keracunan oksigen akut pada sistem saraf seperti yang telah diuraikan di atas. Namun, hanya setelah terpajan tekanan oksigen 1 atmosfer selama 12 jam, baru kemudian terjadi *pembengkakan di saluran paru, edema paru,* dan atelektasis akibat kerusakan pada lapisan bronki dan alveoli. Alasan mengapa efek ini terjadi dalam paru dan bukan di jaringan lain adalah bahwa ruang udara paru secara langsung terpajan oleh tekanan oksigen yang tinggi, sementara penghantaran oksigen ke jaringan lain pada Po2 yang hampir normal karena adanya sistem dapar oksigen hemoglobin.

## Keracunan Karbon Dioksida di Laut yang Sangat Dalam

Jika alat-alat selam dirancang dengan baik dan berfungsi dengan baik, maka penyelam tidak perlu khawatir terhadap keracunan karbon dioksida, karena faktor kedalaman saja tidak akan meningkatkan tekanan parsial karbon dioksida dalam alveoli. Hal ini terjadi karena kedalaman tidak meningkatkan kecepatan produksi karbon dioksida dalam tubuh, selama penyelam terus-menerus menghirup udara dengan volume tidal yang normal dan mengeluarkan karbon dioksida yang terbentuk, tekanan karbon dioksida alveolus akan tetap dipertahankan dalam nilai normal.

Pada beberapa jenis alat selam misalnya helm selam dan beberapa alat selam yang udaranya dihirup ulang, karbon dioksida dapat tertimbun dalam ruang rugi alat dan dihirup kembali oleh penyelam. Penyelam biasanya masih dapat menoleransi tekanan karbon dioksida ($Pco_2$) alveolus sampai sekitar 80 mm Hg, yaitu dua kali keadaan normal, dengan cara meningkatkan volume respirasi semenitnya sampai maksimum, yaitu 8 sampai 11 kali lipat untuk mengompensasi peningkatan karbon dioksida. Bila $Pco_2$ alveolus lebih dari 80 mm Hg, keadaan tidak dapat diimbangi lagi, dan pusat pernapasan pada akhirnya bukan terangsang tetapi malah tertekan karena efek negatif metabolik jaringan akibat $PO_2$ yang tinggi. Kemudian penyelam mulai mengalami gagal bernapas, bukan kompesnasi.-

Selain itu penyelam mengalami asidosis respiratorik hebat disertai berbagai tingkatan letargi, narkosis, dan bahkan akhirnya terjadi anestesi, seperti yang telah diuraikan pada Bab 42.

## Dekompresi Penyelam setelah Terpajan Tekanan Tinggi Berlebihan

Bila orang bernapas dalam lingkungan udara bertekanan tinggi dalam jangka waktu lama, jumlah nitrogen yang larut dalam cairan tubuhnya akan meningkat. Mengapa demikian akan dijelaskan berikut ini: Darah yang mengalir melalui kapiler paru akan jenuh dengan nitrogen pada tekanan yang sama dengan tekanan campuran udara pernapasan dalam alveolus. Setelah beberapa jam, cukup banyak nitrogen yang diangku ke jaringan di seluruh tubuh untuk meningkatkan Pn2 di jaringan setara dengan PN2 udara yang dihirup.

Oleh karena nitrogen tidak dimetabolisme oleh tubuh, nitrogen akan tetap larut di seluruh jaringan tubuh sampai tekanan nitrogen dalam paru turun kembali hingga beberapa tingkat lebih rendah. Pada saat itulah nitrogen dapat dibuang melalui pernapasan, tetapi pembuangan ini sering kali memerlukan waktu beberapa jam, dan hal ini merupakan sumber dari sekumpulan masalah yang disebut *penyakit dekompresi.*

**Volume Nitrogen yang Larut dalam Cairan Tubuh di Berbagai Kedalaman.** Pada ketinggian permukaan laut, hampir mendekati sebanyak 1 L nitrogen larut dalam tubuh kita. Kurang sedikit dari separuh jumlah tersebut larut dalam cairan tubuh, dan sisanya berada dalam lemak tubuh. Komposisi seperti itu terdapat dalam tubuh kita karena nitrogen lima kali lebih larut dalam lemak dibanding dalam air.

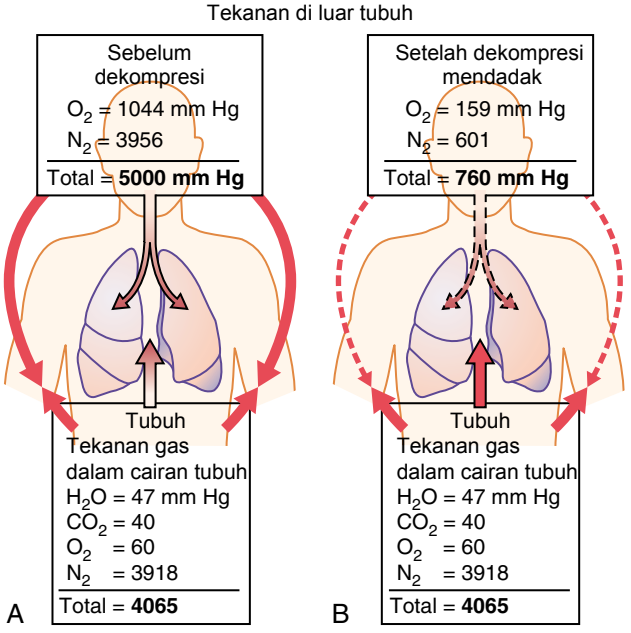
Setelah penyelam menjadi jenuh dengan nitrogen, *volume nitrogen* di permukaan laut yang larut dalam cairan tubuh pada berbagai kedalaman adalah sebagai berikut.

| Kaki | Liter |
|---|---|
| 0 | 1 |
| 33 | 2 |
| 100 | 4 |
| 200 | 7 |
| 300 | 10 |

Diperlukan beberapa jam agar tekanan gas nitrogen dalam jaringan tubuh menjadi hampir seimbang dengan tekanan gas nitrogen dalam alveolus. Alasan untuk hal ini adalah bahwa aliran darah dan difusi nitrogen tidak berlangsung cukup cepat untuk dapat menciptakan keseimbangan dengan segera. Nitrogen yang larut dalam cairan tubuh akan menjadi hampir seimbang dalam waktu kurang dari satu jam, tetapi untuk jaringan lemak keseimbangan baru terjadi setelah beberapa jam, karena memerlukan nitrogen lima kali lipat lebih banyak, dan suplai darahnya relatif sedikit. Karena alasan ini, bila orang tinggal di kedalaman hanya untuk beberapa menit saja, tidak banyak nitrogen yang larut dalam cairan tubuh dan jaringan, sementara bila orang tersebut berdiam selama beberapa jam, cairan tubuh dan jaringan lemak akan jenuh dengan nitrogen.

**Penyakit Dekompresi (Sinonim: Bends, Penyakit Kompresi Udara, Penyakit Caisson, Paralisis Penyelam, Disbarisme).** Bila seorang penyelam telah lama berada di dalam laut sehingga sejumlah besar nitrogen terlarut dalam tubuhnya, dan jika kemudian ia tiba-tiba naik ke permukaan laut, dapat timbul sejumlah gelembung nitrogen yang cukup signifikan dalam cairan tubuhnya baik di dalam maupun di luar sel, dan hal ini dapat menimbulkan kerusakan di hampir setiap tempat dalam tubuh, dari derajat ringan sampai berat bergantung pada jumlah dan ukuran gelembung yang terbentuk; hal ini disebut *penyakit dekompresi.*

Prinsip-prinsip yang melatar belakangi pembentukan gelembung dapat dilihat pada Gambar 44-3. Pada Gambar 44-3A, dapat dilihat bahwa jaringan penyelam telah diseimbangkan hingga *tekanan nitrogen yang larut* tinggi ($PN_2$= 3.918 mm Hg); sekitar 6,5 kali jumlah nitrogen normal dalam jaringan. Selama penyelam masih tetap berada di dalam laut, tekanan di luar tubuhnya (5.000 mm Hg) akan menekan seluruh jaringan tubuh sehingga gas nitrogen yang berlebihan akan terlarut. Tetapi bila penyelam itu mendadak naik ke permukaan laut (Gambar 44-3B), tekanan di luar tubuhnya menjadi hanya 1 atmosfer (760 mm Hg), sedangkan tekanan gas dalam cairan tubuhnya merupakan jumlah dari tekanan uap air, karbon dioksida, oksigen, dan nitrogen, atau total 4.065 mm Hg, sekitar 97 persen nya disebabkan oleh nitrogen. Terlihat jelas bahwa nilai total 4.065 mm Hg jauh lebih besar dari tekanan di luar tubuh yaitu 760 mm Hg. Oleh karena itu, gas akan keluar dari larutan dan membentuk gelembung-gelembung, yang hampir seluruhnya terdiri atas nitrogen, hal ini dapat terjadi di dalam jaringan dan dalam darah, yang kemudian menyumbat pembuluh darah kecil. Gelembung masih belum terlihat dalam beberapa menit atau jam, karena kadang-kadang gas dapat tetap larut dalam keadaan "sangat jenuh" selama beberapa jam sebelum membentuk gelembung.




**Gambar 44-3** Tekanan gas di dalam dan di luar tubuh, pada A terlihat kejenuhan tubuh terhadap tekanan gas tinggi ketika menghirup udara pada tekanan total 5.000 mm Hg, dan pada B terjadi tekanan dalam tubuh yang sangat berlebihan sehingga terbentuk gelembung udara dalam jaringan ketika tekanan intra alveolar paru tiba-tiba kembali dari 5.000 mm Hg ke keadaan tekanan normal 760 mm Hg.

### Gejala Penyakit Dekompresi ("Bends").

Sebagian besar gejala penyakit dekompresi disebabkan oleh gelembung-gelembung gas yang menyumbat banyak pembuluh darah di berbagai jaringan. Mula-mula, hanya pembuluh darah paling kecil yang disumbat oleh gelembung-gelembung kecil, tetapi seiring dengan penyatuan gelembung-gelembung tersebut, pembuluh darah yang besar secara progresif akhirnya tersumbat juga. Akibatnya terjadi iskemia jaringan dan kadang-kadang bahkan kematian jaringan.

Pada kebanyakan orang dengan penyakit dekompresi, gejalanya adalah nyeri pada sendi dan otot-otot lengan dan tungkai, memengaruhi sekitar 85-90 persen yang terkena penyakit dekompresi. Nyeri sendi yang diistilahkan dengan "bends" sering kali terjadi pada kondisi ini.

Pada 5 sampai 10 persen orang-orang dengan penyakit dekompresi, terjadi gejala sistem saraf, yang berkisar dari rasa pusing pada sekitar 5 persen pasien sampai paralisis atau kolaps dan hilang kesadaran pada 3 persen pasien. Paralisis bersifat sementara, tetapi pada beberapa kasus, kerusakan ini bersifat menetap.

Akhirnya, sekitar 2 persen pasien dengan penyakit dekompresi mengalami "rasa tercekik", yang disebabkan oleh gelembung-gelembung kecil masif yang menyumbat kapiler paru; hal ini ditandai dengan napas pendek-pendek yang berat, sering kali diikuti dengan edema paru berat dan, kadang-kadang, kematian.

### Pembuangan Nitrogen dari Tubuh; Tabel Dekompresi.

Jika penyelam dibawa ke permukaan secara perlahan-lahan, biasanya nitrogen yang terlarut akan dibuang dengan ekspirasi melalui paru sehingga tidak perlu terjadi penyakit dekompresi. Kira-kira dua pertiga dari nitrogen total akan terbuang dalam satu jam, dan kira-kira 90 persen dalam 6 jam.

Tabel dekompresi, yang merinci prosedur dekompresi yang aman telah dibuat oleh Angkatan Laut Amerika Serikat. Sebagai contoh untuk memberikan gambaran kepada mahasiswa tentang proses dekompresi, seorang penyelam yang telah menghirup udara dan berada di kedalaman laut 190 kaki selama 60 menit dilakukan dekompresi sebagai berikut.

10 menit pada 50 kedalaman kaki
17 menit pada 40 kedalaman kaki
19 menit pada 30 kedalaman kaki
50 menit pada 20 kedalaman kaki
84 menit pada 10 kedalaman kaki

Jadi, untuk orang yang bekerja selama 1 jam di kedalaman, total waktu untuk dekompresinya kira-kira tiga jam

### Tangki Dekompresi dan Terapi Penyakit Dekompresi.

Prosedur lain yang banyak dignnakan untuk dekompresi penyelam profesional adalah dengan memasukkan penyelam ke dalam tangki bertekanan dan kemudian menurunkan tekanan secara bertahap kembali ke tekanan atmosfer normal, dengan menggunakan jadwal waktu yang sama seperti tertulis sebelumnya.

Tangki dekompresi bahkan lebih penting untuk mengobati orang-orang yang memiliki gejala penyakit dekompresi yang telah berlangsung selama bermenit-menit bahkan berjam-jam setelah orang tersebut kembali ke permukaan. Dalam hal ini, penyelam segera direkompresi kembali ke tingkat yang dalam. Kemudian dekompresi dilakukan selama jangka waktu beberapa lama seperti dekompresi yang biasa.

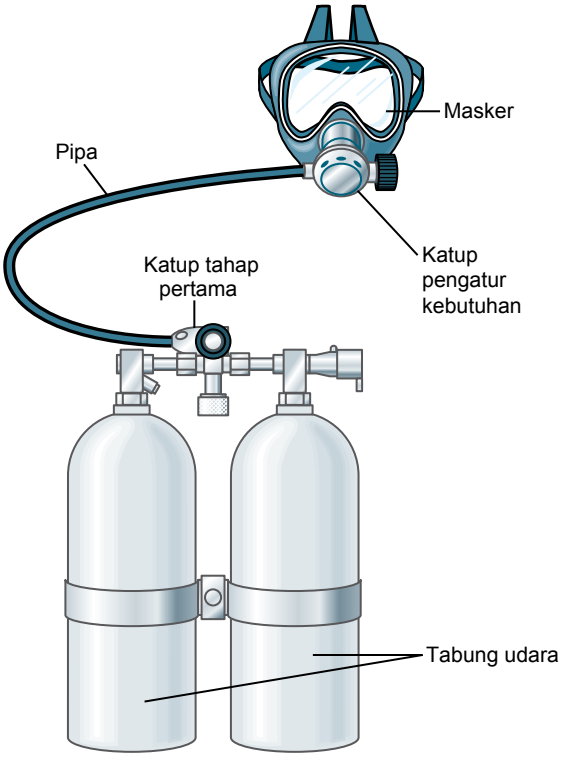
**"Penyelaman Jenuh" dan Penggunaan Campuran Helium-Oksigen pada Penyelaman Dalam.** Ketika penyelam harus bekerja pada tingkat kedalaman yang cukup besar antara 250 kaki dan mendekati 1.000 kaki penyelam sering kali berdiam di dalam tangki kompresi yang besar selama beberapa hari atau beberapa minggu, tetap terkompresi pada tingkat tekanan yang mendekati kondisi tekanan di tempat penyelam tersebut akan bekerja. Hal ini akan mempertahankan jaringan dan cairan tubuh menjadi jenuh dengan gas-gas yang akan terpajan oleh penyelam ketika menyelam. Lalu, bila para penyelam kembali ke tangki yang sama setelah bekerja, tidak terdapat perubahan yang bermakna pada tekanan, dengan demikian tidak terjadi gelembung-gelembung dekompresi.

Pada penyelaman yang sangat dalam, terutama selama penyelaman jenuh (*saturation diving*), biasanya lebih sering digunakan helium dalam campuran gas daripada nitrogen, hal ini karena ketiga alasan berikut: (1) helium hanya memiliki seperlima efek narkotik nitrogen; (2) volume helium yang larut dalam jaringan tubuh hanya sekitar setengah volume nitrogen, dan volume yang terlarut selama dekompresi akan berdifusi keluar dari jaringan beberapa kali lebih cepat daripada nitrogen, jadi akan mengurangi masalah penyakit dekompresi; dan (3) kepada-tan helium yang rendah (sepertujuh kepadatan nitrogen) akan menjaga resistansi aliran udara untuk bernapas pada keadaan minimum, hal ini menjadi sangat penting karena nitrogen yang terkompresi tinggi bersifat sangat padat sehingga resistansi aliran udara dapat menjadi ekstrem, kadang-kadang membuat upaya bernapas melebihi batas kekuatan.

Akhirnya, pada penyelaman yang sangat dalam, penting untuk menurunkan kadar oksigen dalam campuran gas karena akan mengakibatkan keracunan oksigen. Sebagai contoh, pada kedalaman 700 kaki (tekanan 22 atmosfer), 1 persen campuran oksigen akan menyediakan seluruh oksigen yang diperlukan oleh penyelam, sedangkan 21 persen campuran oksigen (persentase di udara) akan menghasilkan Po2, paru lebih dari 4 atmosfer, kadar yang cenderung dapat menyebabkan kejang dalam waktu 30 menit.

## Penyelaman dengan SCUBA (*Self-Contained Underwater Breathing Apparatus*)

Sebelum 1940-an, hampir semua penyelaman dilakukan dengan menggunakan helm yang dihubungkan ke permukaan melalui pipa untuk memperoleh udara yang dipompakan. Pada tahun 1943, seorang penjelajah Prancis Jacques Cousteau mempopulerkan *self-contained underwater breathing apparatus,* yang dikenal sebagai alat SCUBA. Jenis alat SCUBA yang digunakan pada kira-kira lebih dari 99 persen olahraga selam dan penyelaman komersial adalah *sistem sirkuit terbuka* seperti yang diperlihatkan pada Gambar 44-4. Sistem ini terdiri atas komponen-komponen berikut: (1) terdapat satu atau lebih tang-




**Gambar 44-4** Alat SCBUA jenis sirkuit terbuka.

-ki berisi udara bertekanan atau udara campuran lainnya, (2) katup "pengurang" tahap pertama untuk mengurangi tekanan yang sangat tinggi dari tangki agar udara mengalir dengan tekanan rendah, (3) kombinasi katup inspirasi yang berdasarkan "kebutuhan" dan katup ekspirasi yang secara keseluruhan memungkinkan udara masuk ke dalam paru dengan tekanan sedikit negatif dan kemudian diekspirasikan ke dalam laut dengan tekanan sedikit positif ke tekanan air sekitar, dan (4) sebuah masker dan susunan pipa yang "ruang ruginya" kecil.

Sistem yang berdasarkan kebutuhan ini bekerja sebagai berikut: Katup pengurang tekanan tahap pertama mengurangi tekanan udara yang berasal dan tangki, karena itu udara yang mengalir ke masker memiliki tekanan yang hanya beberapa mm Hg sedikit lebih besar daripada tekanan air di sekitarnya. Udara campuran untuk pernapasan tidak mengalir secara kontinu ke dalam masker. Sebaliknya, setiap kali inspirasi, tekanan yang sedikit ekstra negatif dalam katup kebutuhan pada masker akan menarik diafragma di katup terbuka, dan kemudian secara otomatis melepaskan udara dari tangki ke dalam masker dan paru. Dengan cara ini, hanya udara yang diperlukan untuk inspirasi saja yang masuk. Kemudian, pada waktu ekspirasi, udara tidak dapat mengalir kembali ke tangki tetapi sebaliknya diekspirasikan keluar.

Persoalan paling penting dalam penggunaan alat SCUBA ialah terbatasnya waktu penyelaman; sebagai contoh, penyelaman sedalam 200 kaki hanya dapat berlangsung selama beberapa menit. Hal ini karena diperlukan aliran udara yang sangat hebat dari tangki untuk menghalau karbon dioksida dari paru semakin dalam penyelaman, semakin besar *jumlah* aliran udara yang diperlukan setiap menitnya karena *volume* telah dikompresi menjadi lebih kecil.

## Beberapa Aspek Fisiologis Kapal Selam

**Sewaktu Keluar dari Kapal Selam.** Persoalan praktis yang terjadi pada penyelaman di laut dalam sering dijumpai juga pada kapal selam, terutama bila kita harus keluar dari kapal: Tanpa menggunakan alat apapun kita dapat keluar dari kedalaman 300 kaki. Namun, dengan alat pernapasan yang udaranya dihirup ulang, terutama yang mengandung helium, secara teoretis kita dapat keluar dari kedalaman 600 kaki atau bahkan lebih.

Salah satu persoalan utama pada peristiwa di atas ialah pencegahan terjadinya emboli udara. Pada waktu naik ke atas, udara dalam paru akan mengembang, kadang-kadang keadaan ini memecahkan pembuluh darah paru, memaksa udara masuk ke dalam pembuluh darah tersebut sehingga timbul emboli udara. Oleh karena itu, sewaktu naik orang tersebut harus melakukan upaya khusus agar dapat membuang udara nafasnya secara kontinu.

**Persoalan Kesehatan dalam Kapal Selam.** Selain persoalan yang terjadi sewaktu naik ke permukaan, kedokteran bawah laut umumnya berkaitan dengan hal-hal teknis yang bertujuan untuk menjaga agar lingkungan dalam kapal selam tetap aman. Hal yang pertama, pada kapal selam bertenaga atom terdapat persoalan radiasi; namun dengan pelindung yang memadai, jumlah radiasi yang diterima oleh awak yang bekerja di bawah laut akan lebih kecil dibanding dengan radiasi normal sinar kosmik yang diterima oleh orang-orang yang berada di atas permukaan laut.

Hal kedua yang harus diperhatikan ialah kadang-kadang gas beracun masuk ke dalam ruang kapal selam, dan ini harus dideteksi secepatnya. Sebagai contoh, setelah menyelam berminggu-minggu, rokok yang diisap oleh awak kapal dapat menghasilkan sejumlah karbon monoksida, yang bila tidak di buang dengan segera dapat menimbulkan keracunan karbon monoksida, dan bahkan kadang-kadang gas Freon juga ditemukan berdifusi keluar dari sistem pendingin dalam jumlah yang cukup banyak sehingga menimbulkan keracunan.

## Terapi Oksigen Hiperbarik

Sifat oksidasi kuat yang dimiliki oleh oksigen bertekanan tinggi (oksigen hiperbarik) mempunyai efek terapi yang sangat berharga dalam beberapa keadaan klinis. Oleh karena itu, di-pusat-pusat medik sekarang tersedia tangki-tangki besar bertekanan untuk meletakkan pasien yang akan diberi terapi dengan oksigen hiperbarik. Biasanya oksigen diberikan dengan Poz 2 sampai 3 atmosfer dengan menggunakan masker atau pipa intratrakea, sementara gas di sekitar tubuh merupakan udara normal yang terkompres sampai mencapai tekanan yang sama.

Diduga bahwa radikal bebas pengoksidasi selain bertanggung jawab terhadap terjadinya keracunan oksigen juga paling tidak memberikan beberapa keuntungan dalam terapi. Terapi dengan oksigen hiperbarik sangat baik untuk beberapa keadaan yang akan diuraikan berikut.

Mungkin yang paling sukses dalam penggunaan oksigen hiperbarik ialah untuk terapi gangren gas. Bakteri penyebab penyakit ini, yaitu *kuman klostridium,* sangat baik tumbuh pada lingkungan anaerob dan akan berhenti tumbuh pada tekanan oksigen lebih dari 70 mm Hg. Oleh karena itu, pemberian oksigen hiperbarik pada jaringan sering kali dapat menghentikan proses infeksi secara total, dengan demikian cara ini telah mengubah keadaan sebelumnya yang hampir 100 persen fatal menjadi keadaan yang dapat disembuhkan melalui pengobatan dini dengan terapi hiperbarik.

Terapi dengan oksigen hiperbarik juga berguna atau mungkin berguna terhadap beberapa keadaan ini yaitu, penyakit dekompresi, emboli gas dalam arteri, keracunan karbon monoksida, osteomielitis, dan infark miokard.

## Daftar Pustaka


Butler PJ: Diving beyond the limits, News Physiol Sci 16:222, 2001.

Leach RM, Rees PJ,Wilmshurst P: Hyperbaric oxygen therapy, BMJ 317:1140, 1998.

Lindholm P, Lundgren CE: The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving,JApplPhysiol 106:284, 2009.

Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, et Pulmonary Gas Exchange in Diving, *J Appl Physiol* 2008 [Epub ahead of pr i nt ].

Neuman TS: Arterial gas embolism and decompression sickness, News Physiol Sci 17:77, 2002.

Pendergast DR, Lundgren CEG: The physiology and pathophysiology of the hyperbaric and diving environments, J Appl Physiol 106:274, 2009. Thom SR: Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy, J Appl Physiol 2008 doi:10.1152/japplphysio191004.

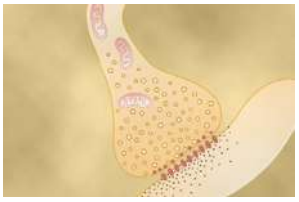
UNIT IX

# Sistem Saraf: A. Prinsip-Prinsip Umum dan Fisiologi Sensorik


| | |
|---|---|
| 45. | Organisasi Sistem Saraf, Fungsi Dasar Sinaps, dan Neurotransmiter |
| 46. | Reseptor-Reseptor Sensorik, Rangkaian Saraf untuk Pengolahan Informasi |
| 47. | Sensasi Somatik: I. Susunan Umum, Indra Taktil, dan Posisi |
| 48. | Sensasi Somatik: II. Nyeri, Sakit Kepala, dan Suhu |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Organisasi Sistem Saraf, Fungsi Dasar Sinaps, dan Neurotransmiter



Sistem saraf bersifat unik dalam hal proses berpikir dan fungsi pengaturan yang sangat kompleks yang dapat dilakukannya. Sistem ini setiap menit menerima berjuta-juta informasi yang berasal dari bermacam-macam saraf sensorik dan organ sensorik, kemudian mengintegrasikan semuanya untuk menentukan respons tubuh.

Sebelum memulai pembahasan mengenai sistem saraf ini, sebaiknya pembaca melihat kembali Bab 5 dan 7, yang menyajikan prinsip-prinsip potensial membran dan penghantaran sinyal pada saraf dan melalui taut neuromuskular (*neuromuscular junction*).

## Desain Umum Sistem Saraf

### Neuron Sistem Saraf Pusat: Unit Fungsional Dasar

Sistem saraf pusat mengandung lebih dari 100 miliar neuron. Gambar 45-1 memperlihatkan salah satu jenis neuron yang khas yang ditemukan di korteks motorik otak. Sinyal yang datang masuk ke neuron ini melalui sinaps yang lokasinya sebagian besar terletak di dendrit neuron, dan juga pada badan sel. Untuk berbagai jenis neuron, mungkin hanya terdapat beberapa ratus atau sampai 200.000 hubungan sinaptik semacam itu dari serat-serat yang masuk. Sebaliknya, sinyal yang keluar berjalan melalui akson tunggal yang meninggalkan neuron. Kemudian, akson ini bercabang banyak menuju ke bagian-bagian lain sistem saraf atau tubuh bagian perifer.

Ciri khusus dari sebagian besar sinaps adalah bahwa dalam keadaan normal sinyal hanya berjalan ke arah depan, dari akson neuron sebelumnya ke dendrit pada membran sel neuron berikutnya. Hal ini memaksa sinyal untuk berjalan ke arah yang diperlukan untuk melaksanakan fungsi saraf yang khusus.

### Bagian Sensorik Sistem Saraf—Reseptor-Reseptor Sensorik

Sebagian besar aktivitas sistem saraf diawali oleh pengalaman-pengalaman sensorik yang merangsang *reseptor sensorik*, dapat berupa reseptor visual di mata, reseptor auditorik di telinga, reseptor taktil di permukaan tubuh, atau jenis reseptor lainnya. Pengalaman sensorik ini dapat menimbulkan reaksi segera dari otak, atau memori dari pengalaman tersebut dapat disimpan dalam otak selama beberapa menit, beberapa minggu atau beberapa tahun, dan selanjutnya dapat menentukan reaksi tubuh di masa datang.

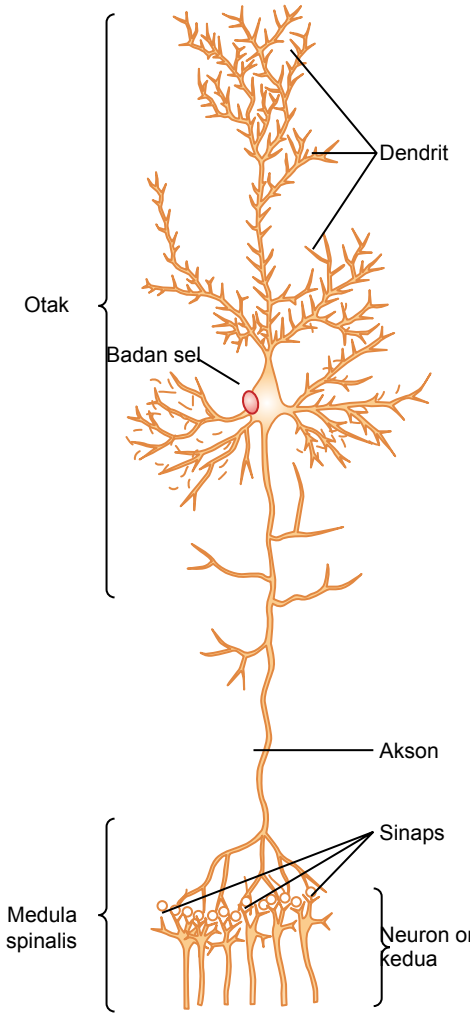
Gambar 45-2 menggambarkan bagian *somatik* sistem sensorik yang menghantarkan informasi sensorik dari reseptor di seluruh permukaan tubuh dan dari beberapa struktur organ dalam. Informasi ini masuk ke dalam sistem saraf pusat melalui saraf-saraf perifer dan segera dihantarkan ke berbagai area sensorik di (1) semua tingkat medula spinalis; (2) substansia retikular medula oblongata, pons, dan mesensefalon; (3) serebelum; (4) talamus; dan (5) area korteks serebri.

### Bagian Motorik Sistem Saraf—Efektor

Pada akhirnya, peran yang paling penting dari sistem saraf adalah mengatur berbagai aktivitas tubuh. Hal ini dapat dicapai melalui pengaturan (1) kontraksi otot rangka yang tepat di seluruh tubuh, (2) kontraksi otot polos organ dalam, dan (3) sekresi bahan kimia aktif oleh kelenjar eksokrin dan endokrin di sebagian besar tubuh. Seluruh aktivitas ini disebut *fungsi motorik* sistem saraf, sedangkan otot dan kelenjar disebut *efektor* karena merupakan struktur anatomis sesungguhnya yang melaksanakan fungsinya sesuai dengan yang diperintahkan oleh sinyal saraf.

Gambar 45-3 memperlihatkan *aksis saraf motorik "skeletal"* dari sistem saraf yang mengatur kontraksi otot rangka. Terdapat sistem saraf lain yang berjalan sejajar dengan aksis ini, yang mengatur otot polos, kelenjar, dan sistem dalam tubuh lainnya, yakni *sistem saraf otonom*, hal ini akan dibahas pada Bab 60.

Perhatikan pada Gambar 45-3, tampak bahwa otot rangka dapat diatur dari banyak tingkatan sistem saraf pusat, termasuk (1) medula spinalis; (2) substansia retikular medula oblongata, pons, dan mesensefalon; (3) ganglia basalis; (4) serebelum; dan (5) korteks motorik. Setiap area ini mempunyai peran yang khusus, bagian bawah terutama berhubungan dengan respons otot yang otomatis, seketika terhadap rangsangan sensorik, dan daerah-daerah yang lebih tinggi berhubungan dengan gerakan otot kompleks yang disengaja yang diatur oleh proses berpikir dari otak.

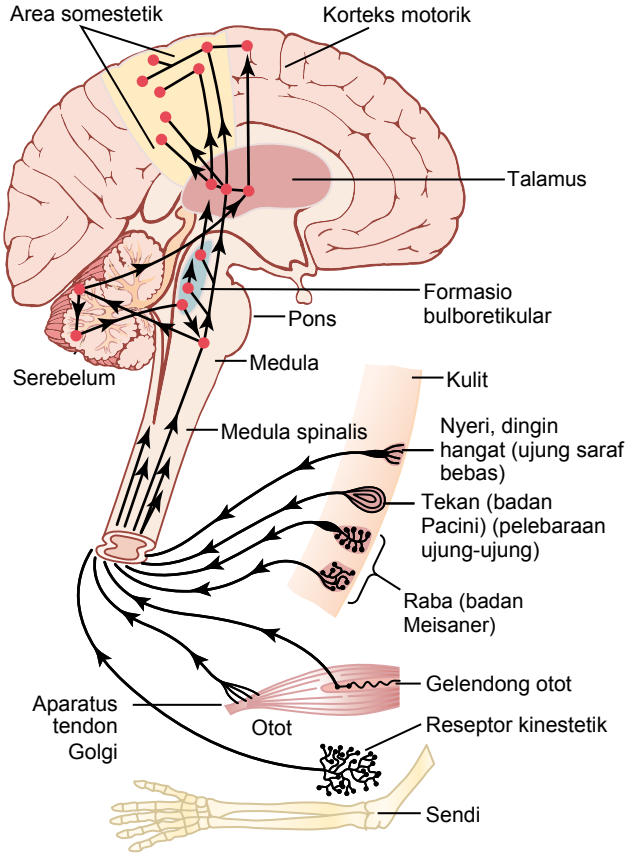



**Gambar 45-1** Struktur sebuah neuron berukuran besar di otak, memperlihatkan bagian-bagian fungsionalnya yang penting. (Digambar ulang dari Guyton AC: *Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology,* Philadelphia, WB Saunders, 1987.)

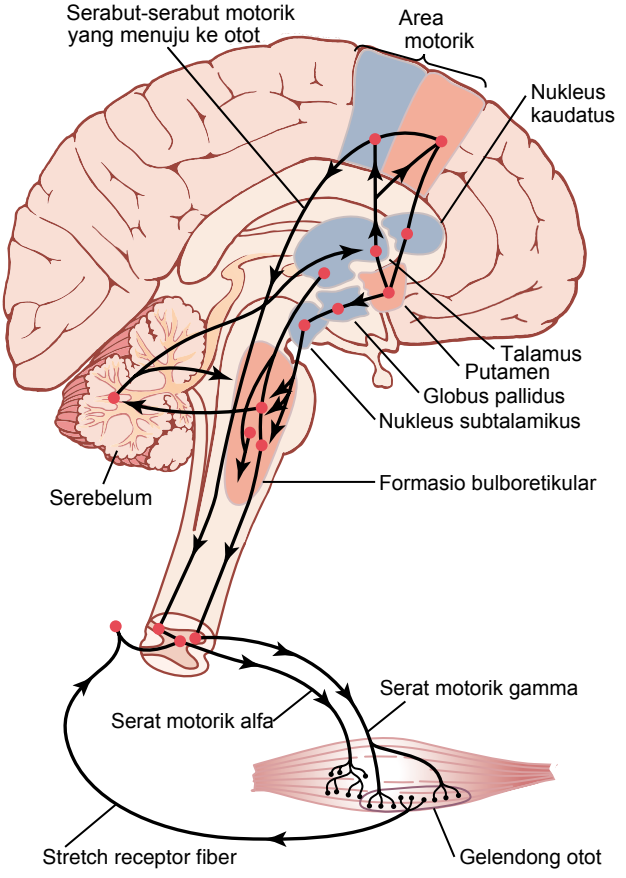
## Pengolahan Informasi— Fungsi "Integrasi" Sistem Saraf

Salah satu fungsi yang paling penting dari sistem saraf adalah mengolah informasi yang masuk dengan cara yang sedemikian rupa sehingga timbul respons motorik dan mental yang *sesuai.* Lebih dari 99 persen informasi sensorik diabaikan oleh otak karena tidak relevan dan tidak penting. Sebagai contoh, seseorang biasanya sama sekali tidak memperhatikan bagian tubuh yang bersinggungan dengan pakaian, seperti juga tidak memperhatikan tekanan pada tempat duduk sewaktu ia duduk. Serupa dengan hal ini, perhatian hanya akan dicurahkan pada objek khusus yang terdapat pada lapangan penglihatan, dan bahkan suara bising di sekitar kita yang berlangsung terus-menerus biasanya akan dipindahkan ke alam bawah sadar.

Namun, ketika informasi sensorik yang penting merangsang pikiran, informasi tersebut segera disalurkan ke bagian integrasi dan motorik otak yang sesuai sehingga dapat timbul respons yang diinginkan. Penyaluran dan pemrosesan informasi ini disebut fungsi integratif sistem saraf. Jadi, bila seseorang meletakkan tangannya di atas sebuah tungku yang panas, akan timbul respons segera yang diinginkan, yakni mengangkat tangan tersebut. Terjadi juga respons berikutnya,




**Gambar 45-2** Aksis somatosensorik sistem saraf.




**Gambar 45-3** Aksis saraf motorik skeletal sistem saraf.

seperti memindahkan seluruh tubuh menjauhi tungku dan bahkan mungkin berteriak kesakitan.

**Peran Sinaps dalam Pengolahan Informasi.** Sinaps merupakan titik penghubung dari satu neuron ke neuron lainnya. Di bagian selanjutnya dari bab ini kita akan membicarakan secara lebih detail mengenai fungsi sinaps. Namun, penting untuk ditekankan di sini bahwa sinaps menentukan arah penyebaran sinyal saraf melalui sistem saraf. Beberapa sinaps dapat dengan mudah mengirimkan sinyal dari satu neuron ke neuron lainnya, sedangkan sinaps lain melakukannya dengan lebih sulit. Selain itu, sinyal yang bersifat *memfasilitasi* atau *menginhibisi* dari daerah sistem saraf lain dapat juga mengatur pengiriman sinaptik, kadang kala membuka sinaps untuk pengiriman, kadang menutup sinaps tersebut. Selain itu, beberapa neuron pascasinaptik dapat memberi respons bila mendapat impuls dari luar dalam jumlah yang besar, sedangkan yang lain sudah dapat memberikan respons walaupun impuls yang datang itu lebih sedikit. Jadi, kerja sinaps itu bersifat selektif, seringnya menghambat sinyal yang lemah sedangkan sinyal yang lebih kuat dijalarkan, namun pada saat lain menyeleksi dan memperkuat sinyal lemah tertentu, atau juga meneruskan sinyal-sinyal ini ke segala arah dan tidak hanya ke satu arah.

### Penyimpanan Informasi—Memori

Hanya sebagian kecil informasi sensorik, bahkan yang dari informasi sensorik paling penting, dapat segera menimbulkan respons motorik. Namun, sebagian besar informasi tersebut disimpan untuk pengaturan aktivitas motorik di masa datang dan untuk dipakai dalam proses berpikir. Sebagian besar penyimpanan ini terjadi dalam *korteks serebri,* tetapi area basal otak dan medula spinalis dapat juga menyimpan sebagian kecil informasi ini.

Penyimpanan informasi ini merupakan proses yang kita sebut *memori*, dan proses ini juga merupakan fungsi dari sinaps. Setiap kali suatu sinyal sensorik tertentu melewati serentetan sinaps, sinaps-sinaps ini selanjutnya akan menjadi lebih mampu menghantarkan jenis sinyal yang sama, suatu proses yang disebut sebagai *fasilitasi*. Bila sebuah sinaps sudah sering kali dilewati oleh suatu sinyal sensorik, sinaps akan sangat terfasilitasi sehingga sinyal yang timbul di dalam otak sendiri juga dapat menimbulkan penghantaran impuls melalui rentetan sinaps yang sama, bahkan saat masukan sensoris tidak terangsang. Hal ini akan menimbulkan suatu persepsi sensasi yang sebenarnya, walaupun persepsi tersebut hanyalah suatu memori terhadap suatu sensasi.

Bagaimana tepatnya mekanisme fasilitasi sinaps jangka panjang yang terjadi pada proses memori belum diketahui, tetapi apa yang telah diketahui mengenai hal tersebut dan perincian lain proses memori sensorik dibahas pada Bab 57.

Segera setelah disimpan dalam sistem saraf, memori akan menjadi bagian dari mekanisme pengolahan otak untuk "pemikiran" di masa depan. Yaitu, proses berpikir otak akan membandingkan pengalaman sensorik yang baru dengan memori yang sudah disimpan; memori itu kemudian membantu menyeleksi informasi sensorik baru yang penting dan menyalurkannya ke area penyimpanan memori yang sesuai untuk digunakan di masa yang akan datang, atau ke daerah motorik untuk segera menimbulkan respons tubuh.

## Tingkatan Utama Fungsi Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf manusia mempunyai kemampuan fungsional khusus yang diturunkan pada setiap tahap perkembangan evolusi manusia. Dari sifat-sifat yang diwariskan ini, tiga tingkat utama sistem saraf pusat mempunyai sifat-sifat fungsional yang khas, yakni: (1) *tingkat medula spinalis*, (2) *tingkat otak bagian bawah*, atau *subkortikal*, dan (3) *tingkat otak bagian atas atau tingkat korteks.*

### Tingkat Medula Spinalis

Kita sering kali berpikir bahwa medula spinalis hanyalah suatu saluran untuk menyalurkan sinyal yang berasal dari bagian perifer tubuh ke otak, atau pada arah yang berlawanan dari otak kembali ke tubuh. Hal ini jauh dari keadaan yang sebenarnya. Bahkan setelah medula spinalis dipotong setinggi daerah leher atas, banyak fungsi medula spinalis yang masih tetap ada. Contohnya sirkuit neuronal dalam medula spinalis dapat menyebabkan (1) gerakan berjalan, (2) refleks yang menarik bagian tubuh dari suatu objek, (3) refleks yang menegangkan kaki guna menunjang tubuh terhadap gravitasi, dan (4) refleks yang dipakai untuk mengatur pembuluh-pembuluh darah lokal, gerakan gastrointestinal atau ekskresi urine. Sebenarnya, cara kerja bagian atas sistem saraf sering tidak secara langsung mengirimkan sinyal ke bagian perifer tubuh melainkan dengan mengirim sinyal ke pusat-pusat pengatur dalam medula spinalis, dan "memerintahkan" pusat-pusat medula spinalis untuk berfungsi.

### Tingkat Otak Bagian Bawah atau Tingkat Subkortikal

Banyak, kalau bukan sebagian besar, aktivitas bawah sadar tubuh diatur oleh bagian bawah otak di medula oblongata, pons, mesensefalon, hipotalamus, talamus, serebelum, dan ganglia basalis. Sebagai contoh, pengaturan bawah sadar dari tekanan arteri dan pernapasan terutama dilaksanakan di medula oblongata dan pons. Pengaturan keseimbangan merupakan fungsi gabungan dari bagian serebelum yang lebih dahulu terbentuk dan substansia retikular medula oblongata, pons, serta mesensefalon. Refleks untuk makan, seperti salivasi dan menjilat bibir sebagai respons terhadap rasa makanan diatur oleh daerah-daerah dalam medula oblongata, pons, mesensefalon, amigdala, dan hipotalamus. Selain itu banyak pola emosi, seperti marah, gembira, kegiatan seksual, reaksi terhadap nyeri, atau reaksi terhadap rasa senang, semuanya ini masih dapat timbul setelah kerusakan banyak bagian korteks serebri.

### Tingkat Otak Bagian Atas atau Tingkat Korteks

Setelah sebelumnya dijelaskan berbagai fungsi sistem saraf yang dapat terjadi pada tingkat medula spinalis dan tingkat otak bagian bawah, timbul pertanyaan, apa sisa fungsi yang dilaksanakan oleh korteks serebri? Jawaban untuk masalah ini sangat kompleks, namun dapat diawali dengan kenyataan bahwa korteks serebri merupakan gudang memori yang sangat besar. Korteks tidak pernah berfungsi sendiri tetapi selalu berhubungan dengan pusat-pusat bagian bawah sistem saraf.

Tanpa adanya korteks serebri, fungsi pusat-pusat otak bagian bawah sering tidak tepat. Tempat penyimpanan atau

gudang informasi yang luas dalam korteks biasanya mengubah fungsi-fungsi ini menjadi kerja yang lebih tepat dan spesifik.

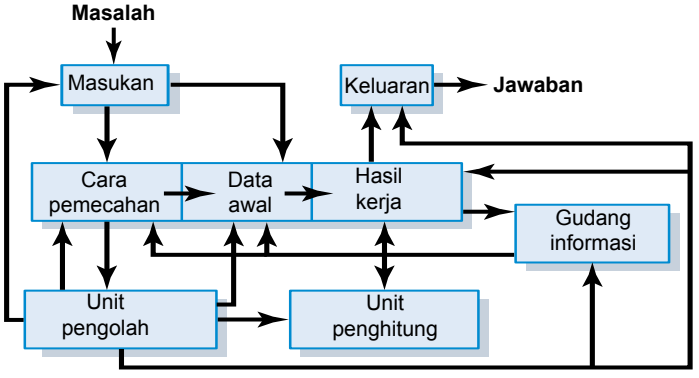
Akhirnya, korteks serebri sangatlah penting untuk sebagian besar proses berpikir, tetapi korteks tidak dapat berkerja sendiri. Pada kenyataannya, pusat-pusat di bagian bawah otaklah, bukan korteks, yang menimbulkan kesadaran dalam korteks serebri, sehingga membuka penyimpanan memori menjadi mesin otak untuk berpikir. Jadi, sebenarnya setiap bagian sistem saraf membentuk fungsi yang khas. Tetapi kortekslah yang membuka dunia penyimpanan informasi untuk digunakan oleh pikiran seseorang.

## Perbandingan antara Sistem Saraf dengan Sebuah Komputer

Sewaktu komputer mula-mula ditemukan, segera terlihat bahwa mesin ini mempunyai banyak ciri yang sama dengan sistem saraf. Pertama, semua komputer mempunyai sirkuit masukan yang sebanding dengan bagian sensorik sistem saraf dan sirkuit keluaran yang sebanding dengan bagian motorik sistem saraf.

Pada komputer yang sederhana, sinyal keluaran langsung diatur oleh sinyal masukan, cara kerjanya serupa dengan refleks medula spinalis yang sederhana. Namun, pada komputer yang lebih kompleks, sinyal keluaran ditentukan oleh sinyal masukan dan oleh informasi yang telah disimpan dalam bagian memori komputer tersebut, yang analog dengan refleks yang lebih kompleks dan mempunyai mekanisme pengolahan sistem fungsi luhur. Kemudian, dengan bertambah canggihnya komputer, diperlukan penambahan unit lagi, yang disebut sebagai unit pengolah sentral, yang menentukan urutan kerja alat komputer itu. Unit ini analog dengan mekanisme pengaturan otak manusia yang memungkinkan kita untuk mengarahkan perhatian lebih dulu ke satu pikiran atau sensasi atau aktivitas motorik, untuk selanjutnya memperhatikan yang lain, dan sampai akhirnya terbentuk urutan pikiran atau kerja yang lebih kompleks.

Gambar 45-4 adalah diagram sederhana sebuah komputer. Bahkan ketika dipelajari dengan cepat diagram ini memperlihatkan kemiripan komputer dengan sistem saraf. Fakta bahwa komponen dasar komputer secara umum serupa dengan sistem saraf memperlihatkan bahwa pada dasarnya otak adalah sebuah komputer yang terus-menerus mengumpulkan informasi sensorik dan menggunakannya bersama dengan informasi yang telah disimpan untuk mengatur rangkaian aktivitas tubuh sehari-hari.




**Gambar 45-4** Diagram sebuah komputer umum, yang menggambarkan komponen-komponen dasar dan hubungannya.

## Sinaps Sistem Saraf Pusat

Informasi dihantarkan dalam sistem saraf pusat terutama dalam bentuk potensial aksi saraf, disebut "impuls saraf", yang melewati serangkaian neuron, dari satu neuron ke neuron berikutnya. Namun, selain itu, setiap impuls (1) dapat dihambat sewaktu dihantarkan dari satu neuron ke neuron berikutnya, (2) dapat diubah dari impuls tunggal menjadi impuls yang datangnya beruntun, atau (3) dapat digabungkan dengan impuls yang datang dari neuron-neuron lainnya untuk membentuk pola impuls yang sangat rumit yang melewati serangkaian neuron. Semua fungsi ini dapat diklasifikasikan sebagai *fungsi sinaptik neuron.*

### Jenis-Jenis Sinaps—Kimiawi dan Listrik

Terdapat dua macam sinaps: (1) *sinaps kimiawi,* dan (2) *sinaps listrik.*

Hampir semua sinaps yang digunakan untuk menghantarkan sinyal pada sistem saraf pusat manusia adalah *sinaps kimiawi.* Pada sinaps kimia ini, neuron pertama menyekresi suatu bahan kimia yang disebut *neurotransmiter* (atau sering disebut *zat transmiter*) pada sinaps ujung sarafnya, dan zat transmiter ini kemudian bekerja pada protein reseptor pada membran neuron berikutnya untuk merangsang neuron tersebut, menghambatnya, atau mengubah sensitivitasnya dengan berbagai cara. Sampai saat ini telah ditemukan lebih dari 40 zat transmiter penting. Beberapa di antaranya adalah asetilkolin, norepinefrin, epinefrin, histamin, asam gamma aminobutirat (GABA), glisin, serotonin, dan glutamat.

Sebaliknya, *sinaps listrik* ditandai oleh adanya kanal cairan terbuka yang langsung, yang menghantarkan listrik dari satu sel ke sel berikutnya. Kebanyakan saluran ini terdiri atas struktur tubular protein kecil yang disebut taut imbas (*gap junctions*) yang memudahkan pergerakan ion-ion dengan bebas dari bagian dalam suatu sel ke bagian dalam sel berikutnya. Taut ini telah dibicarakan pada Bab 4. Hanya sedikit contoh taut imbas yang ditemukan di sistem saraf pusat. Namun, melalui taut imbas dan taut-taut serupa lainnyalah potensial aksi dihantarkan dari satu serat otot polos ke serat otot polos berikutnya pada otot polos viseral (Bab 8) dan dari satu sel otot jantung ke sel otot jantung berikutnya pada otot jantung (Bab 10).

**Konduksi "Satu Arah" pada Sinaps Kimiawi.** Sinaps kimiawi mempunyai sifat yang sangat penting yang menyebabkan nya menjadi sinaps yang banyak digunakan untuk menghantarkan sebagian besar sinyal sistem saraf. Sinaps ini selalu menghantarkan sinyal dalam satu arah: yakni, dari neuron yang menyekresi zat transmiter, yang disebut *neuron prasinaptik*, ke neuron tempat zat transmiter tadi bekerja, yang disebut neuron pascasinaptik. Inilah *prinsip konduksi satu arah* pada sinaps kimiawi, dan sangat berbeda dengan konduksi melalui sinaps listrik, yang sering menghantarkan sinyal dua arah.

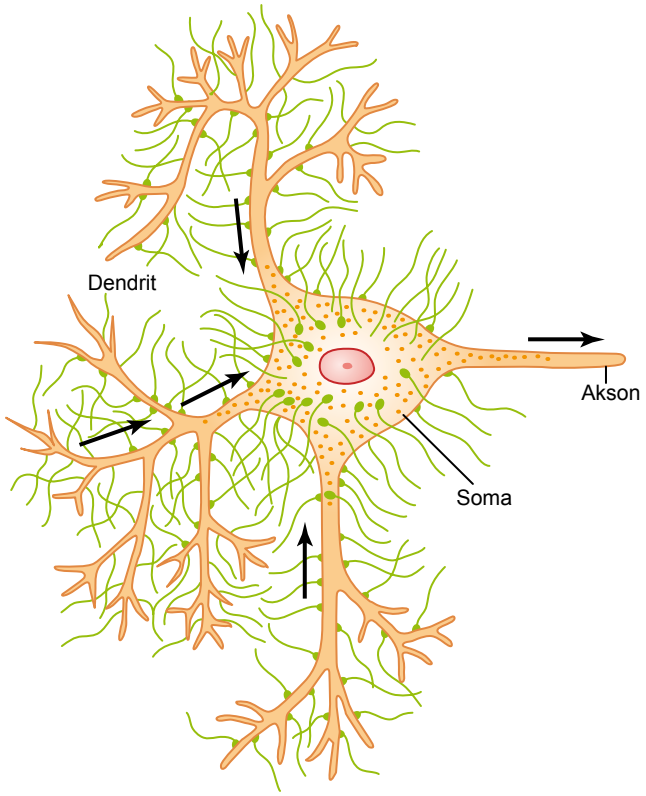
Pikirkan sejenak perihal makna yang sangat penting dari mekanisme konduksi satu arah ini. Mekanisme ini memungkinkan sinyal dihantarkan menuju arah tertentu.

Sesungguhnya, perjalanan sinyal ke daerah yang tepat dan spesifik di dalam sistem saraf dan di ujung-ujung saraf tepi inilah yang memungkinkan sistem saraf melaksanakan fungsinya yang sangat banyak seperti sensasi, pengaturan motorik, memori, dan berbagai fungsi lainnya.

## Anatomi Fisiologis Sinaps

Gambar 45-5 memperlihatkan sebuah *neuron motorik anterior* yang khas di kornu anterior medula spinalis. Neuron motorik ini terdiri atas tiga bagian utama, yakni: *soma*, yang merupakan badan utama dari neuron; sebuah akson tunggal, yang memanjang dari soma ke saraf perifer yang meninggalkan medula spinalis; dan *dendrit*, yang merupakan sejumlah besar penonjolan tipis dari soma yang memanjang keluar sepanjang 1 mm ke daerah sekitar medula spinalis.

Sebanyak kurang lebih 10.000 sampai 200.000 tombol sinaptik kecil yang disebut *terminal prasinaptik* terletak di permukaan dendrit dan soma neuron motorik, sekitar 80 sampai 95 persennya di dendrit dan hanya 5 sampai 20 persen di soma. Terminal prasinaptik ini merupakan ujung dari serat-serat saraf yang berasal dari banyak neuron lain. Sebagian besar terminal prasinaptik ini bersifat *eksitatorik* artinya, menyekresi zat transmiter yang merangsang neuron pascasinaptik. Namun beberapa terminal prasinaptik lainnya bersifat *inhibitorik* terminal tersebut menyekresi zat transmiter yang menghambat neuron pascasinaptik.



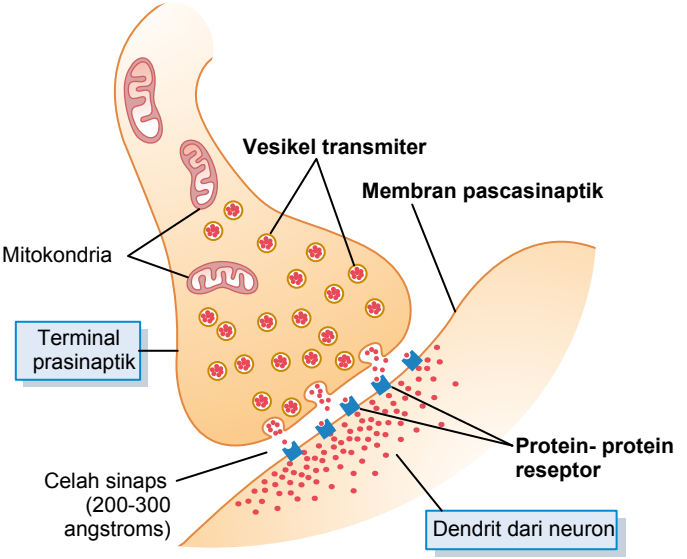

**Gambar 45-5** Sebuah neuron motorik anterior yang khas, memperlihatkan terminal prasinaptik pada soma neuron dan dendrit. Perhatikan juga adanya akson tunggal.

Neuron-neuron di bagian-bagian lain medula spinalis dan otak berbeda dari neuron motorik anterior dalam hal (1) ukuran badan sel; (2) panjang, ukuran, dan jumlah dendrit, panjangnya berkisar dari hampir nol sampai beberapa sentimeter; (3) panjang dan besarnya akson; dan (4) jumlah terminal prasinaptik, yang berkisar antara hanya beberapa sampai 200.000. Perbedaan-perbedaan ini membuat neuron di bagian sistem saraf yang berbeda bereaksi secara berbeda terhadap sinyal sinaptik yang masuk sehingga melakukan banyak fungsinya yang berbeda.

**Terminal Prasinaptik.** Penelitian dengan menggunakan mikroskop elektron pada terminal prasinaptik memperlihatkan bahwa terminal prasinaptik mempunyai bermacam-macam bentuk anatomis, namun kebanyakan bentuknya menyerupai tombol bulat atau sehingga kadang disebut sebagai tombol terminal (*terminal knobs*), boutons, ujung kaki (*end-feet*), atau tombol sinaptik (*synaptic knobs*).

Gambar 45-6 menggambarkan struktur dasar sebuah sinaps, yang memperlihatkan sebuah terminal prasinaptik pada permukaan membran neuron pascasinaptik. Terminal prasinaptik ini dipisahkan dari soma neuron pascasinaptik oleh suatu *celah sinaps* yang lebarnya biasanya 200 sampai 300 angstrom. Terminal prasinaptik ini mempunyai dua struktur internal yang penting untuk fungsi eksitatorik atau inhibitorik sinaps: vesikel transmiter dan *mitokondria*. Vesikel transmiter mengandung *zat transmiter*, yang bila dilepaskan ke celah sinaps, dapat *merangsang* atau *menghambat neuron* pascasinaptik akan merangsang bila membran neuronnya mengandung *reseptor perangsang*, dan akan menghambat bila membran neuron tersebut mengandung *reseptor penghambat*. Mitokondria menyediakan adenosin trifosfat (ATP), yang menyuplai energi untuk sintesis zat transmiter baru.

Bila suatu potensial aksi menyebar di sepanjang terminal prasinaptik, depolarisasi pada membrannya menyebabkan sejumlah kecil vesikel mengeluarkan isinya ke celah sinaps.




**Gambar 45-6** Anatomi fisiologis sinaps.

Zat transmiter yang dikeluarkan kemudian segera menyebabkan perubahan pada sifat permeabilitas membran neuron pascasinaptik, dan hal tersebut mempermudah terjadinya perangsangan atau penghambatan pada neuron pascasinaptik tersebut, bergantung kepada sifat reseptor neuronnya.

## Mekanisme Bagaimana Potensial Aksi Menyebabkan Pelepasan Transmiter dari Terminal Prasinaptik

### Peran Ion Kaisium

Membran terminal prasinaptik disebut *membran prasinaptik*. Membran prasinaptik mengandung banyak sekali *kanal kalsium bergerbang voltase*. Bila sebuah potensial aksi mendepolarisasi membran prasinaptik, kanal kalsium tersebut akan membuka dan memungkinkan sejumlah besar ion kalsium untuk mengalir masuk ke dalam. Jumlah zat transmiter yang kemudian dilepaskan dari terminal ke dalam celah sinaps berbanding lurus dengan jumlah ion kalsium yang masuk. Bagaimana tepatnya mekanisme ion kalsium menyebabkan pelepasan zat transmiter belum diketahui, namun diyakini bahwa mekanismenya adalah sebagai berikut.

Sewaktu ion kalsium memasuki terminal prasinaptik, diyakini bahwa ion-ion ini berikatan dengan molekul protein khusus pada permukaan sisi dalam membran prasinaptik, yang disebut *tempat pelepasan*. Pengikatan ini selanjutnya akan menyebabkan tempat pelepasan membuka melalui membran, memungkinkan beberapa vesikel transmiter untuk melepaskan transmiternya ke dalam celah setiap potensial aksi. Pada vesikel-vesikel yang menyimpan neurotransmiter asetilkolin, ditemukan antara 2.000 sampai 10.000 molekul asetilkolin di setiap vesikel, dan terdapat cukup banyak vesikel pada terminal prasinaptik untuk mengirimkan beberapa ratus sampai lebih dari 10.000 potensial aksi.

## Kerja Zat Transmiter pada Neuron Pascasinaptik-Fungsi "Protein Reseptor"

Membran neuron pascasinaptik mengandung banyak sekali *protein reseptor*, diperlihatkan pada Gambar 45-6. Molekul-molekul reseptor ini mempunyai dua komponen penting, yakni: (1) *komponen pengikat* yang menonjol keluar dari membran ke dalam celah sinaps di sini komponen ini akan berikatan dengan neurotransmiter yang berasal dari terminal prasinaptik dan (2) *komponen ionofor* yang menembus membran pascasinaptik ke bagian dalam neuron pascasinaptik. Ionofor merupakan salah satu dari kedua tipe ini: (1) *kanal ion* yang memungkinkan ion jenis tertentu untuk menembus membran atau (2) *aktivator "caraka kedua"* yang bukan berupa kanal ion melainkan suatu molekul yang menonjol ke dalam sitoplasma sel dan mengaktivasi satu atau lebih zat-zat di bagian dalam neuron pascasinaptik. Zat-zat ini bertindak sebagai *"caraka kedua"* untuk meningkatkan atau menurunkan fungsi sel tertentu.

**Kanal Ion.** Kanal ion pada membran neuron pascasinaptik biasanya dua jenis: (1) *kanal kation* yang paling sering memungkinkan ion natrium lewat ketika terbuka, tetapi kadang melewatkan juga ion kalium dan atau ion kalsium, dan (2) *kanal anion* yang terutama memungkinkan ion klorida untuk lewat dan juga sedikit sekali anion yang lain.

*Kanal kation* yang menghantarkan ion natrium dilapisi oleh muatan negatif. Muatan ini menarik muatan ion natrium yang bersifat positif ke dalam kanal ketika diameter kanal meningkat menjadi ukuran yang lebih besar dari ion natrium yang terhidrasi. Tetapi muatan negatif yang sama tersebut *menolak ion klorida dan anion lain* dan menghambat jalannya.

Untuk *kanal anion*, ketika diameter kanal menjadi cukup besar, ion klorida masuk ke dalam kanal menuju ke arah yang berlawanan, sedangkan kation natrium, kalium, dan kalsium dihambat, terutama karena bentuk ion terhidrasinya terlalu besar untuk dapat lewat.

Kita akan mempelajari kemudian bahwa saat kanal kation terbuka dan menyebabkan ion natrium bermuatan positif masuk, muatan listrik positif dari ion natrium selanjutnya akan merangsang neuron ini. Oleh karena itu, zat transmiter yang membuka kanal kation disebut *transmiter eksitatorik*. Sebaliknya, pembukaan kanal anion menyebabkan masuknya muatan listrik negatif, yang menghambat neuron. Oleh karena itu, zat transmiter yang membuka kanal ini disebut *transmiter inhibitorik*.

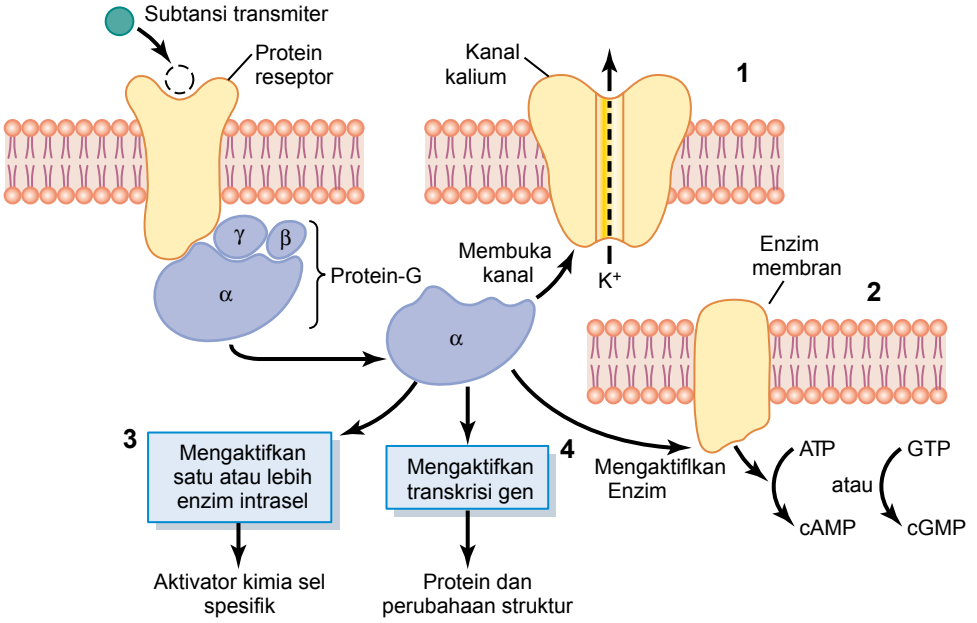
Ketika zat transmiter mengaktivasi kanal ion, kanal biasanya akan membuka dalam hitungan milidetik; ketika zat transmiter tidak ada lagi, kanal menutup dengan cepat. Pembukaan dan penutupan kanal ion merupakan cara untuk pengaturan yang sangat cepat pada neuron pascasinaptik.

## Sistem "Caraka Kedua" pada Neuron Pascasinaptik.

Banyak fungsi sistem saraf sebagai contoh, proses memori memerlukan perubahan yang cukup lama dalam neuron selama beberapa detik sampai beberapa bulan setelah zat transmiter awal menghilang. Kanal ion tidak sesuai untuk menyebabkan perubahan neuron pascasinaptik yang lama sebab kanal ini tertutup dalam hitungan milidetik setelah zat transmiter tidak ada lagi. Namun, dalam banyak keadaan, eksitasi atau inhibisi neuron pascasinaptik yang lama dicapai melalui pengaktifan sistem kimia "caraka kedua" di dalam sel neuron pascasinaptik dan kemudian caraka kedua inilah yang menjadi penyebab efek yang panjang.

Terdapat beberapa jenis sistem caraka kedua. Satu jenis yang paling umum menggunakan sekelompok protein yang disebut protein-G. Gambar 45-7 sudut kiri atas memperlihatkan protein reseptor membran. Protein-G melekat pada bagian reseptor yang menonjol ke bagian interior sel. Protein-G terdiri atas tiga komponen: komponen alfa ($\alpha$) yang merupakan bagian aktivator protein-G, dan komponen beta ($\beta$) serta gamma ($\gamma$) komponen alfa dan juga ke bagian dalam membran sel yang berdekatan dengan protein reseptor. Pada proses aktivasi oleh impuls saraf, bagian alfa protein-G memisahkan diri dari bagian beta dan gamma dan kemudian bebas untuk bergerak di dalam sitoplasma sel.

Di dalam sitoplasma, komponen alfa yang terpisah membentuk satu atau lebih fungsi, bergantung pada ciri khas dari setiap jenis neuron. Gambar 45-7 memperlihatkan empat perubahan yang dapat terjadi. Keempat hal itu adalah sebagai berikut.




**Gambar 45-7** Sistem "caraka kedua" di mana zat transmiter yang berasal dari neuron pertama dapat mengaktivasi neuron kedua, mula-mula melalui pelepasan "protein-G" ke dalam sitoplasma neuron kedua. Diperlihatkan empat efek protein-G, antara lain: 1, membuka kanal ion dalam membran neuron kedua; 2, mengaktivasi sistem enzim dalam membran neuron; 3, mengaktivasi sistem enzim intrasel; dan/atau 4, menyebabkan transkripsi gen dalam neuron kedua.

1. *Pembukaan kanal ion melalui membran sel pascasinaptik.* Terlihat pada bagian kanan atas, kanal kalium terbuka sebagai respons terhadap protein-G; kanal ini sering kali tetap terbuka untuk waktu yang lama, berbeda dengan penutupan cepat akibat aktivasi langsung kanal ion yang tidak menggunakan sistem caraka kedua.
2. *Aktivasi adenosin monofosfat siklik (cAMP) atau guanosin monofosfat siklik (cGMP) dalam sel neuron.* Ingatlah bahwa AMP siklik atau GMP siklik dapat mengaktifkan perangkat metabolik yang sangat spesifik dalam neuron dan, karena itu, dapat mencetuskan banyak perubahan kimiawi, termasuk perubahan jangka panjang dalam struktur sel sendiri, yang selanjutnya akan mengubah kepekaan neuron secara jangka panjang.
3. *Aktivasi satu atau lebih enzim intrasel.* Protein-G dapat secara langsung mengaktivasi satu atau lebih enzim intrasel. Kemudian, enzim dapat menimbulkan banyak fungsi kimia spesifik sel.
4. *Aktivasi transkripsi gen.* Hal ini merupakan efek aktivasi sistem caraka kedua yang paling penting karena transkripsi gen dapat menyebabkan pembentukan protein baru di dalam neuron, sehingga mengubah perangkat metabolik atau strukturnya. Sebaliknya, telah diketahui dengan baik bahwa perubahan struktural neuron yang teraktivasi secara baik memang terjadi, terutama pada proses memori jangka panjang.

Aktivasi sistem caraka kedua di dalam neuron, apakah berupa protein-G atau jenis lain, telah jelas bersifat sangat penting untuk mengubah berbagai gambaran respons dari jalur neuron yang berbeda secara jangka panjang. Kita akan kembali membahas masalah ini secara lebih detail pada Bab 57 ketika membahas mengenai fungsi memori sistem saraf.

## Reseptor Eksitatorik atau Inhibitorik pada Membran Pascasinaptik

Beberapa reseptor pascasinaptik, bila diaktivasi, menyebabkan eksitasi neuron pascasinaptik dan yang lainnya menyebabkan inhibisi. Pentingnya memiliki reseptor jenis inhibisi seperti juga jenis eksitasi adalah bahwa reseptor-reseptor ini memberi dimensi tambahan terhadap fungsi saraf, memungkinkan pengendalian kerja saraf dan juga perangsangannya.

Berbagai mekanisme molekular dan membran digunakan oleh berbagai reseptor untuk menimbulkan eksitasi atau inhibisi seperti berikut ini.

### Eksitasi

1. Pembukaan kanal natrium memungkinkan listrik bermuatan positif dalam jumlah besar untuk mengalir ke bagian interior sel pascasinaptik. Hal ini akan meningkatkan potensial membran ke arah positif menuju nilai ambang rangsang untuk menyebabkan eksitasi. Cara ini merupakan cara yang paling banyak digunakan untuk menyebabkan eksitasi.
2. Penekanan hantaran melalui kanal klorida atau kalium, atau keduanya. Hal ini akan menurunkan difusi ion klorida bermuatan negatif ke bagian dalam neuron pascasinaptik atau menurunkan difusi ion kalium bermuatan positif ke bagian luar. Pada kedua cara ini, pengaruhnya adalah dengan membuat potensial membran internal menjadi lebih positif dari normal, yang bersifat eksitatorik.

3. Berbagai perubahan metabolisme internal neuron pascasinaptik untuk merangsang aktivitas sel atau, pada beberapa keadaan, untuk meningkatkan jumlah reseptor membran eksitatorik atau menurunkan jumlah reseptor membran inhibitorik.

### Inhibisi

1. *Pembukaan kanal ion klorida pada membran neuron pascasinaptik.* Hal ini memungkinkan ion klorida bemuatan negatif untuk berdifusi secara cepat dari bagian luar neuron pascasinaptik ke bagian dalam, dengan demikian membawa muatan negatif ke dalam dan meningkatkan kenegatifan di bagian dalam, yang bersifat inhibitorik.
2. *Peningkatan hantaran ion kalium keluar dari neuron.* Hal ini memungkinkan ion kalium yang bermuatan positif untuk berdifusi ke bagian eksterior, yang menyebabkan peningkatan kenegatifan di dalam neuron, yang bersifat inhibitorik.
3. *Aktivasi enzim reseptor* yang menghambat fungsi metabolik selular yang meningkatkan jumlah reseptor sinaptik inhibitorik atau menurunkan jumlah reseptor eksitatorik.

### Substansi Kimia yang Berfungsi sebagai Transmiter Sinaptik

Lebih dari 50 substansi kimia telah dibuktikan atau dinyatakan berfungsi sebagai transmiter sinaptik. Banyak dari substansi tersebut dicantumkan dalam Tabel 45-1 dan 45-2, yang terbagi dalam dua kelompok transmiter sinaptik. Satu kelompok merupakan *transmiter molekul-kecil yang bekerja cepat.* Kelompok yang lain terdiri atas banyak *neuropeptida* yang memiliki ukuran molekul jauh lebih besar dan biasanya bekerja jauh lebih lambat.

**Tabel 45-1** Transmiter Molekul-Kecil yang Bekerja Cepat

| |
|---|
| **Golongan I** |
| Asetilkolin |
| **Golongan II: Amina** |
| Noreprinefrin |
| Epinephrine |
| Dopamin |
| Serotonin |
| Histamin |
| **Golongan III: Asam amino** |
| Gamma-aminobutyric acid (GABA) |
| Glisin |
| Glutamat |
| Aspartat |
| **Golongan IV:** |
| Nitrat oksida (NO) |

**Tabel 45-2** Neuropeptida, Transmiter yang Bekerja Lambat atau Faktor Pertumbuhan

| |
|---|
| **Hypothalamic-releasing hormones** |
| *Thyrotropin-releasing hormone* |
| *Luteinizing hormone—releasing hormone* |
| Somatostatin (faktor penghambat hormon pertumbuhan) |
| **Peptida hipofisis** |
| *Adrenocorticotropic hormone* (ACTH) |
| β- Endorfhin |
| α- *Melanocyte-stimulating hormone* |
| Prolaktin |
| *Luteinizing hormone* |
| Tirotropin |
| Hormon pertumbuhan (*growth hormone*) |
| Vasopresin |
| Oksitosin |
| **Peptida yang bekerja pada usus dan otak** |
| Enkefalin leusin |
| Enkefalin metionin |
| Substansi |
| Gastrin |
| Kolesistokinin |
| Polipeptida vasoaktif intestinum (VIP) |
| Faktor pertumbuhan saraf (*Nerve growth factor*) |
| *Brain-derived neurotropic factor* |
| Neurotensin |
| Insulin |
| Glukagon |
| **Dari jaringan-jaringan lain** |
| Angiotensin II |
| Bradikinin |
| Karnosin |
| *Sleep peptides* |
| Kalsitonin |

Transmiter molekul kecil yang bekerja cepat adalah transmiter yang menyebabkan sebagian besar respons cepat dari sistem saraf, seperti pengiriman sinyal sensorik ke otak dan sinyal motorik kembali ke otot. Neuropeptida, sebaliknya, biasanya menyebabkan kerja yang lebih lambat, seperti perubahan jangka panjang pada jumlah reseptor, pembukaan atau penutupan jangka panjang kanal ion tertentu, dan mungkin bahkan perubahan jangka panjang jumlah sinaps atau ukuran sinaps.

### Transmiter Molekul-Kecil yang Bekerja Cepat

Pada sebagian besar kasus, transmiter jenis molekul kecil disintesis dalam sitosol terminal prasinaptik dan diabsorpsi dengan cara transpor aktif ke dalam banyak vesikel transmiter di

terminal sinaps. Kemudian, setiap kali potensial aksi mencapai terminal prasinaptik, beberapa vesikel segera melepaskan transmiternya ke dalam celah sinaptik. Hal ini biasanya terjadi dalam waktu semilidetik atau kurang melalui mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya. Kerja selanjutnya transmiter jenis molekul kecil ini pada reseptor membran neuron pascasinaptik biasanya juga terjadi dalam waktu milidetik lagi atau kurang. Efek yang paling sering adalah meningkatkan atau menurunkan hantaran melalui kanal ion; contohnya adalah meningkatkan hantaran natrium, yang menyebabkan eksitasi, atau meningkatkan hantaran kalium atau klorida, yang menyebabkan inhibisi.

**Daur Ulang Vesikel Jenis Molekul-Kecil.** Vesikel yang menyimpan dan melepaskan transmiter molekul kecil terus-menerus mengalami daur ulang dan dapat digunakan lagi. Setelah vesikel tersebut bersatu dengan membran sinaptik dan membuka untuk melepaskan zat transmiternya, mula-mula vesikel membran menjadi bagian dari membran sinaptik. Namun, dalam hitungan beberapa detik sampai beberapa menit, bagian vesikel dari membran berinvaginasi kembali ke bagian dalam terminal prasinaptik dan terlepas untuk membentuk vesikel baru. Membran vesikel yang baru ini tetap berisi protein enzim atau protein transpor yang sesuai untuk menyintesis dan atau mengonsentrasikan zat transmiter baru di bagian dalam vesikel.

Asetilkolin adalah transmiter molekul kecil yang khas yang mematuhi prinsip-prinsip sintesis dan pelepasan yang dikemukakan sebelumnya. Zat transmiter ini disintesis di terminal prasinaptik dari asetil koenzim A dan kolin dengan bantuan *enzim kolin asetiltransferase.* Kemudian transmiter ini dibawa ke dalam vesikel spesifiknya. Ketika kemudian vesikel melepaskan asetilkolin ke dalam celah sinaptik, asetilkolin dengan cepat terpecah kembali menjadi asetat dan kolin dengan bantuan enzim *kolinesterase,* yang terdapat pada retikulum proteoglikan yang mengisi ruang celah sinaptik. Kemudian di dalam terminal prasinaptik vesikel mengalami daur ulang, kolin secara aktif dibawa kembali ke dalam terminal untuk digunakan kembali pada sintesis asetilkolin baru.

**Ciri Khas Beberapa Transmiter Molekul-Kecil yang Lebih Penting.** Transmiter-transmiter molekul kecil yang paling penting adalah sebagai berikut.

*Asetilkolin* disekresi oleh neuron-neuron di banyak daerah sistem saraf, namun khususnya oleh (1) ujung-ujung sel-sel piramid besar korteks motorik, (2) beberapa jenis neuron dalam ganglia basalis, (3) neuron motorik yang menginervasi otot-otot rangka, (4) neuron preganglion sistem saraf otonom, (5) neuron postganglion sistem saraf parasimpatik, dan (6) beberapa neuron postganglion sistem saraf simpatik. Pada sebagian besar keadaan, asetilkolin menyebabkan efek eksitasi; namun, asetilkolin telah diketahui juga menyebabkan efek inhibisi pada beberapa ujung saraf parasimpatik perifer, misalnya inhibisi jantung oleh nervus vagus.

*Norepinefri*n disekresi oleh ujung neuron-neuron yang badan selnya terletak dalam batang otak dan hipotalamus. Secara khas, neuron-neuron penyekresi norepinefrin yang terletak di dalam *lokus seruleus* di pons mengirimkan serabut-serabut saraf ke daerah yang luas di dalam otak dan membantu mengatur keseluruhan aktivitas dan suasana pikiran (*mood*), seperti peningkatan kesadaran. Pada sebagian besar daerah ini, norepinefrin mungkin mengaktivasi reseptor eksitatorik, namun pada daerah yang lain mengaktivasi reseptor inhibitorik. Norepinefrin juga disekresi oleh sebagian besar neuron postganglion sistem saraf simpatik, yang merangsang beberapa organ tetapi menghambat organ yang lain.

*Dopamin* disekresi oleh neuron-neuron yang berasal dari substansia nigra. Neuron-neuron ini terutama berakhir pada regio striata ganglia basalis. Pengaruh dopamin biasanya bersifat inhibisi.

*Glisin* terutama disekresi pada sinaps di dalam medula spinalis. Glisin ini diyakini selalu bekerja sebagai transmiter inhibitorik.

GABA (*asam gamma-aminobutirat*) disekresi oleh ujung saraf yang terdapat dalam medula spinalis, serebelum, ganglia basalis, dan banyak area korteks. Bahan ini dianggap menyebabkan inhibisi.

Glutamat disekresi oleh terminal prasinaptik pada banyak jaras saraf sensorik yang memasuki sistem saraf di sebagian besar daerah korteks serebri. Transmiter ini kemungkinan selalu menyebabkan eksitasi.

*Serotonin* disekresi oleh nukleus yang berasal dari rafe median batang otak dan berproyeksi ke berbagai daerah otak dan medula spinalis, khususnya yang menuju radiks dorsalis medula spinalis dan menuju hipotalamus. Serotonin bekerja sebagai penghambat jaras rasa sakit dalam medula spinalis, dan kerjanya sebagai penghambat di daerah sistem saraf yang lebih tinggi diduga untuk membantu pengaturan suasana hati seseorang, bahkan mungkin juga menyebabkan tidur.

*Nitrat oksida* terutama disekresi oleh ujung saraf di daerah otak yang bertanggung jawab terhadap tingkah laku jangka panjang dan untuk memori. Oleh karena itu, di masa depan sistem transmiter ini mungkin dapat menjelaskan mengenai beberapa tingkah laku dan fungsi memori yang selama ini sangat menantang untuk dimengerti. Nitrat oksida berbeda dari transmiter molekul kecil lainnya dalam hal mekanisme pembentukan di terminal prasinaptik dan kerjanya di neuron pascasinaptik. Zat ini tidak dibentuk sebelumnya dan disimpan dalam vesikel di terminal prasinaptik seperti transmiter yang lain. Sebaliknya, zat ini disintesis hampir seketika saat diperlukan, dan kemudian berdifusi keluar dari terminal prasinaptik dalam waktu beberapa detik dan tidak dilepaskan dalam paket-paket vesikel. Selanjutnya, zat ini berdifusi ke dalam neuron pascasinaptik di dekatnya. Di neuron pascasinaptik, zat ini biasanya tidak terlalu memengaruhi membran potensial tetapi mengubah fungsi metabolik intrasel yang kemudian memengaruhi eksitabilitas neuron dalam beberapa detik, menit, atau mungkin lebih lama lagi.

## Neuropeptida

Neuropeptida disintesis secara berbeda dan biasanya bekerja lambat dan dalam hal lain berbeda dengan transmiter molekul-kecil. Neuropeptida tidak disintesis dalam sitosol terminal prasinaptik. Melainkan, zat inidisintesis sebagai bagian integral

molekul protein besar oleh ribosom-ribosom dalam badan sel neuron

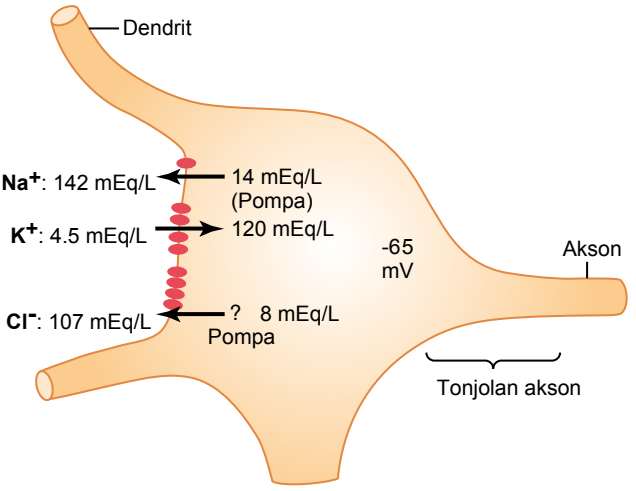
Molekul protein selanjutnya memasuki ruangan di dalam retikulum endoplasma badan sel dan kemudian ke dalam aparatus Golgi, yaitu tempat terjadinya dua perubahan berikut: Pertama, protein pembentuk neuropeptida secara enzimatik memecah protein menjadi fragmen-fragmen yang lebih kecil, beberapa di antaranya adalah neuropeptidanya sendiri atau prekursornya. Kedua, aparatus Golgi mengemas neuropeptida menjadi vesikel-vesikel transmiter berukuran kecil yang dilepaskan ke dalam sitoplasma. Selanjutnya, vesikel transmiter ini dibawa ke ujung serabut saraf melalui *aliran akson* sitoplasma akson, berjalan dengan kecepatan lambat, hanya beberapa sentimeter per hari. Akhirnya, vesikel ini melepaskan transmiternya pada terminal neuron sebagai respons terhadap potensial aksi dengan cara yang sama seperti transmiter molekul-kecil. Namun, vesikel diautolisis dan tidak digunakan kembali.

Oleh karena metode pembentukan neuropeptida yang sulit ini, jumlah neuropeptida yang dilepaskan jauh lebih sedikit dibandingkan dengan transmiter molekul-kecil. Hal ini dikompensasi sebagian dengan kenyataan bahwa neuropeptida umumnya lebih kuat seribu kali atau lebih daripada transmiter molekul-kecil. Ciri penting lain neuropeptida adalah bahwa zat ini sering menyebabkan kerja yang jauh lebih lama. Beberapa dari kerja yang dimaksud ini mencakup penutupan kanal-kanal kalsium yang lebih lama, perubahan perangkat metabolik sel yang lebih lama, perubahan aktivasi atau deaktivasi gen-gen spesifik pada nukleus sel yang lebih lama, dan/atau perubahan jumlah reseptor eksitatorik atau inhibitorik yang lebih lama. Beberapa efek ini berlangsung selama berhari-hari, namun yang lainnya mungkin sampai berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Pengetahuan kita mengenai fungsi neuropeptida baru mulai berkembang.

## Peristiwa Listrik yang Timbul selama Eksitasi Saraf

Peristiwa listrik yang timbul selama eksitasi saraf telah dipelajari terutama pada neuron motorik besar pada radiks anterior medula spinalis. Oleh karena itu, peristiwa-peristiwa yang digambarkan dalam beberapa bagian berikutnya terutama akan menyinggung neuron ini. Kecuali untuk beberapa perbedaan, keadaan-keadaan tersebut dapat diterapkan pada sebagian besar neuron sistem saraf lainnya.

**Potensial Membran Istirahat Soma.** Gambar 45-8 mem-memperlihatkan soma neuron motorik spinalis, yang menunjukkan *potensial membran istirahat* sekitar —65 milivolt. Nilai ini kurang negatif daripada —90 milivolt yang dijumpai pada serabut saraf perifer besar dan pada serabut otot rangka; besar voltase yang lebih rendah ini penting karena memungkinkan pengaturan positif dan negatif pada derajat eksitabilitas neuron. Jadi, menurunnya voltase ke nilai negatif yang lebih rendah membuat membran neuron menjadi lebih mudah dirangsang, sedangkan menurunnya voltase ke nilai yang lebih negatif membuat neuron lebih sulit dirangsang. Keadaan ini merupakan dasar untuk dua model fungsi neuron eksitasi atau inhibisi seperti yang akan dijelaskan lebih detail pada bagian selanjutnya.




**Gambar 45-8** Distribusi ion-ion natrium, kalium dan klorida sepanjang membran soma neuron yang berasal dari potensial membran intrasoma.

**Perbedaan Konsentrasi Ion-Ion Lintas Membran Soma Neuron.** Gambar 45-8 juga memperlihatkan perbedaan konsentrasi tiga macam ion lintas membran soma neuron yang paling penting untuk fungsi neuron, yakni ion natrium, ion kalium, dan ion klorida. Di bagian paling atas, tampak *konsentrasi ion natrium tinggi dalam cairan ekstrasel* (142 mEq/L) tetapi *rendah di bagian dalam neuron* (14 mEq/L). Perbedaan konsentrasi natrium ini disebabkan oleh pompa natrium membran soma yang kuat dan terus-menerus memompa natrium keluar dari neuron.

Gambar ini juga memperlihatkan bahwa konsentrasi ion kalium tinggi di dalam soma neuron (120 mEq/L) namun rendah di dalam cairan ekstraselular (4,5 mEq/L). Keadaan ini menggambarkan bahwa terdapat pompa kalium (separuh bagian dari pompa $Na^+ - K^+$) yang memompa kalium ke dalam.

Gambar 45-8 menggambarkan *bahwa konsentrasi ion klorida tinggi dalam cairun ekstrasel* namun *di dalam neuron konsentrasinya rendah.* Membran tersebut mungkin sedikit permeabel terhadap ion klorida dan mungkin terdapat pompa klorida yang lemah. Tetapi alasan utama rendahnya konsentrasi ion klorida di dalam neuron adalah muatan –65 milivolt di dalam neuron. Jadi, muatan negatif ini akan menolak ion-ion klorida yang bermuatan negatif, memaksa ion-ion tersebut keluar melewati pori-pori sampai konsentrasinya jauh lebih sedikit di dalam membran daripada di luar membran.

Marilah kita mengingat kembali dari Bab 4 dan 5 bahwa bila polaritas dan besarnya potensial sesuai maka potensial listrik di sepanjang membran sel akan melawan pergerakan ion-ion yang melalui membran. Potensial yang dengan tepat melawan pergerakan suatu ion disebut sebagai potensial Nernst; persamaannya adalah sebagai berikut.

$$\text{EMF (mV)} = \pm 61 \times \log \left( \frac{\text{Konsentrasi bagian dalam}}{\text{Konsentrasi bagian luar}} \right)$$

dengan EMF adalah besarnya potensial Nernst dalam satuan milivolt *di bagian dalam membran*. Untuk ion positif, potensial ini akan negatif (-) dan untuk ion negatif, potensial ini akan positif (+).

Sekarang, marilah kita hitung besarnya potensial Nernst yang dengan tepat melawan pergerakan dari ketiga ion berikut: natrium, kalium, dan klorida.

Oleh karena perbedaan konsentrasi natrium yang digambarkan pada Gambar 45-8 adalah 142 mEq/L di bagian luar dan 14 mEq/L di bagian dalam, maka potensial membran yang dengan tepat akan melawan pergerakan ion natrium yang melewati kanal natrium dihitung sebesar +61 milivolt. Namun, potensial membran yang sebenarnya adalah –65 milivolt, bukan +61 milivolt. Oleh karena itu, ion-ion natrium yang bocor ke bagian dalam oleh pompa natrium akan segera dipompa kembali ke bagian luar, sehingga mempertahankan potensial negatif sebesar –65 milivolt di dalam neuron.

Untuk ion kalium, gradien konsentrasi di bagian dalam neuron adalah 120 mEq/L dan di bagian luar 4,5 mEq/L. Keadaan ini menyebabkan potensial Nernst dihitung sebesar –86 milivolt di bagian dalam neuron, yang lebih negatif daripada besarnya potensial Nernst yang sebenarnya, yakni –65 milivolt. Oleh karena itu, karena tingginya konsentrasi ion kalium pada intrasel, ion-ion kalium akan cenderung berdifusi ke bagian luar neuron, namun hal ini akan dilawan oleh pompa kalium yang terus-menerus bekerja sehingga ion-ion kalium akan didorong kembali ke bagian dalam.

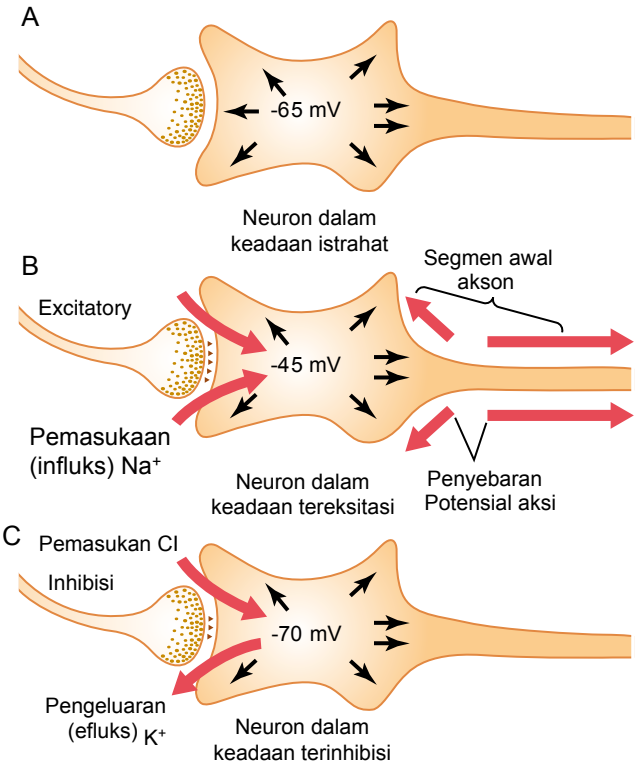
Akhirnya, gradien ion klorida adalah 107 mEq/L di bagian luar dan 8 mEq/L di bagian dalam, menghasilkan potensial Nernst sebesar –70 milivolt di bagian dalam neuron, yang hanya *sedikit* lebih negatif daripada besarnya potensial Nernst yang terukur, yaitu –65 milivolt. Oleh karena itu, dalam keadaan normal ion-ion klorida cenderung bocor sangat sedikit masuk ke bagian dalam neuron, namun ion-ion klorida tersebut akan dipindahkan kembali ke bagian luar, mungkin oleh pompa klorida yang bersifat aktif.

Ingatlah besar ketiga potensial Nernst ini dan juga arah kecenderungan difusi tiap-tiap ion di atas, sebab informasi ini sangat berguna untuk dapat mengerti bagaimana terjadinya peristiwa-peristiwa eksitasi dari inhibisi neuron melalui aktivasi atau inaktivasi kanal ion sinaps.

**Keseragaman Distribusi Potensial Listrik di dalam Soma.** Bagian dalam soma neuron mengandung cairan elektrolit yang berkemampuan tinggi untuk mengirimkan rangsang, yakni *cairan intraselular* neuron. Selanjutnya, diameter soma neuron yang cukup besar (10 sampai 80 gm), menyebabkan hampir tidak adanya tahanan bagi pengiriman aliran listrik dari salah satu bagian dalam soma ke bagian lainnya. Oleh karena itu, setiap perubahan potensial di setiap bagian cairan intrasoma hampir selalu akan menyebabkan perubahan potensial yang sesuai di seluruh bagian dalam soma (yaitu, selama neuron tidak mengirimkan suatu potensial aksi). Prinsip ini penting karena memainkan peran utama dalam peristiwa "sumasi" sinyal-sinyal yang memasuki neuron dari berbagai sumber, seperti yang akan kita lihat dalam bagian selanjutnya pada bab ini.

**Pengaruh Eksitasi Sinaptik terhadap Membran Pasca—sinaptik—Potensial Pascasinaptik Eksitatorik.** Gambar 45-9A menggambarkan neuron istirahat dengan terminal prasinaptik yang tidak terangsang di permukaannya. Besarnya potensial membran istirahat di setiap bagian soma itu adalah –65 milivolt.

Gambar 45-9B menggambarkan terminal prasinaptik yang telah menyekresi transmiter eksitatorik ke dalam celah antara terminal dan membran soma neuron. Transmiter ini bekerja pada




**Gambar 45-9** Tiga keadaan neuron. A, Neuron dalam keadaan istirahat, dengan potensial intraneuron normal -65 milivolt. B, Neuron dalam keadaan tereksitasi, dengan potensial intraneuron yang kurang negatif (-45 milivolt) yang disebabkan oleh influks natrium. C, Neuron dalam keadaan terinhibisi, dengan potensial membran intraneuron yang lebih negatif (-70 milivolt) yang disebabkan oleh efluks ion kalium, influks ion klorida, atau keduanya.

membran reseptor eksitatorik untuk meningkatkan permeabilitas membran terhadap ion $Na^+$. Oleh karena gradien konsentrasi natrium yang besar dan muatan listrik negatif yang besar di dalam neuron, ion natrium segera berdifusi secara cepat ke bagian dalam membran.

Ion natrium bermuatan positif yang dengan cepat masuk ke bagian dalam neuron, menetralkan bagian negatif potensial membran istirahat. Jadi, seperti yang tampak pada Gambar 45-9B, potensial membran istirahat meningkat ke arah positif dari –65 menjadi –45 milivolt. Kenaikan voltase menjadi lebih positif di atas potensial neuron istirahat yang normal yakni, menuju ke nilai yang kurang negatif disebut potensial pascasinaptik eksitatorik (excitatory postsynaptic potential atau EPSP), karena bila potensial ini naik cukup tinggi ke arah positif, akan terjadi potensial aksi dalam neuron pascasinaptik, sehingga merangsang neuron tersebut. (Pada kasus ini besarnya EPSP adalah +20 milivolt, yaitu 20 milivolt lebih positif daripada nilai istirahat.)

Namun, kita harus berhati-hati. Rangsang dari sebuah terminal prasinaptik tidak pernah akan meningkatkan potensial neuron dari –65 milivolt menjadi –45 milivolt. Peningkatan ini membutuhkan rangsangan yang bersamaan/simultan dari banyak terminal untuk neuron motorik anterior kira-kira membutuhkan 40 sampai 80 serabut saraf pada saat yang sama atau dalam serangkaian rangsangan yang cepat. Keadaan ini terjadi melalui suatu proses yang disebut *sumasi,* yang dibahas secara lebih detail pada bagian berikutnya.

**Pembentukan Potensial Aksi pada Segmen Awal Akson yang Meninggalkan Neuron—Nilai Ambang untuk Eksitasi**. Bila meningkat cukup tinggi ke arah positif, EPSP akan mencapai suatu titik yang akan merangsang timbulnya potensial aksi dalam neuron. Namun, potensial aksi tidak dimulai berdekatan dengan sinaps eksitatorik. Melainkan, *potensial aksi dimulai dari segmen awal akson* tempat akson meninggalkan soma neuron. Alasan utama dari tempat asal potensial aksi ini adalah karena jumlah kanal natrium bergerbang voltase yang relatif sedikit pada membran soma, sehingga EPSP sukar membuka sejumlah kanal natrium yang dibutuhkan untuk memunculkan potensial aksi. Sebaliknya, *membran segmen awal* memiliki konsentrasi kanal natrium bergerbang voltase 7 kali lipat lebih besar daripada soma, sehingga dapat lebih mudah menimbulkan potensial aksi dibandingkan soma. EPSP yang akan menimbulkan potensial aksi di dalam segmen awal adalah antara +10 dan +20 milivolt. Keadaan ini berbeda dengan yang dibutuhkan oleh soma, yakni sebesar +30 atau +40 milivolt.

Segera setelah timbul, potensial aksi akan menjalar sepanjang akson dan biasanya kembali juga ke soma. Pada beberapa keadaan, potensial aksi juga menjalar kembali ke dalam dendrit, namun tidak semuanya, sebab seperti halnya pada soma neuron, dendrit mempunyai kanal natrium bergerbang voltase sangat sedikit, sehingga sering kali tidak dapat menghasilkan potensial aksi sama sekali. Jadi, seperti yang tampak pada Gambar 45-9B, *nilai ambang* untuk timbulnya eksitasi neuron adalah sekitar –45 milivolt, yang menunjukkan EPSP sebesar +20 milivolt yaitu, 20 milivolt lebih positif daripada potensial neuron istirahat sebesar –65 milivolt.

## Peristiwa Listrik yang Timbul selama Penghambatan Neuron

**Pengaruh Sinaps Inhibitorik terhadap Membran Pasca sinaptik—Potensial Pascasinaptik Inhibitorik.** Sinaps inhibitorik *terutama akan membuka kanal klorida*, memungkinkan lewatnya ion klorida dengan mudah. Sekarang, untuk mengerti bagaimana sinaps inhibitorik dapat menghambat neuron pascasinaptiktik, kita harus mengingat kembali apa yang telah kita pelajari mengenai potensial Nernst yang berlaku untuk ion klorida. Kita telah menghitung besarnya potensial Nernst untuk ion klorida, yaitu –70 milivolt. Potensial ini lebih negatif daripada besarnya potensial dalam membran neuron istirahat pada keadaan normal, yakni –65 milivolt. Oleh karena itu, pembukaan kanal klorida akan mempermudah bergeraknya ion klorida yang bermuatan negatif dari cairan ekstrasel ke arah dalam, sehingga akan membuat potensial membran dalam lebih negatif daripada normal, mendekati nilai –70 milivolt.

Pembukaan kanal kalium akan memungkinkan ion kalium yang bermuatan positif untuk bergerak ke arah luar, dan juga akan membuat potensial membran dalam menjadi lebih negatif daripada biasanya. Jadi, baik influks klorida maupun efluks kalium akan meningkatkan derajat negativitas intrasel, yang disebut hiperpolarisasi. Keadaan ini akan menghambat neuron karena potensial membran menjadi lebih negatif daripada potensial intrasel normal. Oleh karena itu, peningkatan negativitas yang melebihi besarnya potensial membran istirahat normal disebut *potensial pascasinaptik inhibitorik (inhibitory postsynaptic potential* atau *IPSP)*.

Gambar 45-9C memperlihatkan akibat yang terjadi pada potensial membran yang disebabkan oleh aktivasi sinaps inhibitorik, yang memungkinkan masuknya ion klorida ke dalam sel dan/atau keluarnya ion kalium keluar dari sel, disertai dengan menurunnya potensial membran dari nilai normal –65 milivolt ke nilai yang lebih negatif yakni –70 milivolt. Potensial membran ini lebih negatif 5 milivolt dibandingkan normal sehingga IPSP sebesar –5 milivolt menginhibisi pengiriman sinyal saraf melalui sinaps.

## Penghambatan Prasinaptik

Selain inhibisi yang disebabkan oleh bekerjanya sinaps inhibitorik pada membran neuron, yang disebut *penghambatan pascasinaptik*, terdapat jenis penghambatan lain yang terjadi pada terminal prasinaptik sebelum sinyal mencapai sinaps. Jenis penghambatan ini disebut *penghambatan prasinaptik*, yang terjadi melalui cara berikut.

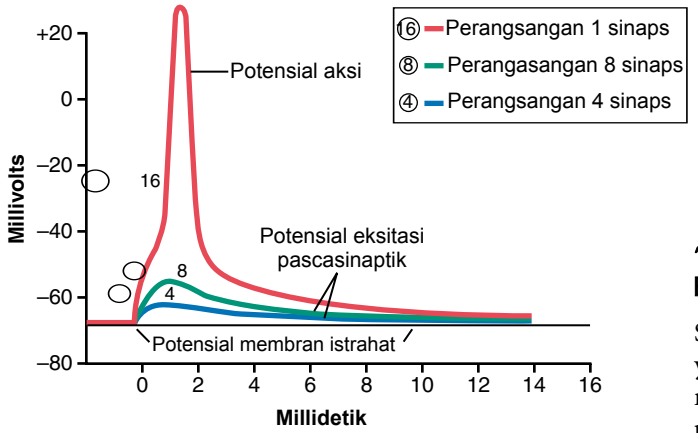
Penghambatan prasinaptik disebabkan oleh pelepasan zat inhibitorik ke bagian serat saraf prasinaptik sebelum terminal prasinaptik tersebut berakhir di neuron pascasinaptik. *Pada sebagian besar keadaan, zat transmiter inhibitoriknya adalah GABA (asam gamma-aminobutirat)*. Hal ini menimbulkan efek spesifik, yaitu membukanya kanal anion, sehingga memungkinkan sejumlah besar ion klorida berdifusi ke dalam terminal serat saraf. Muatan negatif dari ion-ion ini menghambat pengiriman sinaptik karena muatan tersebut melawan sebagian besar efek eksitasi ion natrium yang bermuatan positif yang juga memasuki terminal serat saraf ketika potensial aksi tiba.

Inhibisi prasinaptik terjadi pada banyak jaras sensorik di sistem saraf. Sebenarnya, serat-serat saraf sensoris yang berdekatan sering saling menghambat, yang meminimalkan penyebaran dan pencampuran sinyal-sinyal di jaras sensorik. Kita akan membahas nilai penting dari fenomena ini lebih mendalam pada bab-bab selanjutnya.

## Durasi Potensial Pascasinaptik

Bila suatu sinaps eksitatorik merangsang neuron motoril< anterior, membran neuron akan menjadi sangat permeabel terhadap ion natrium selama 1 sampai 2 milidetik. Selama waktu yang sangat singkat ini, jumlah ion natrium yang berdifusi dengan cepat ke bagian dalam neuron motorik pascasinaptik cukup untuk meningkatkan potensial intraneuron sebesar beberapa milivolt, dengan demikian membentuk potensial pascasinaptik eksitatorik (EPSP), seperti yang diperlihatkan oleh kurva abu-abu gelap dan abu-abu terang pada Gambar 45-10. Potensial ini kemudian menurun secara perlahan selama 15 milidetik berikutnya sebab waktu ini dibutuhkan oleh kelebihan muatan positif untuk keluar dari neuron yang tereksitasi dan kembali mencapai potensial membran istirahat normal.

Pengaruh yang persis berlawanan terjadi pada IPSP; yaitu, sinaps inhibitorik akan meningkatkan permeabilitas membran bagi ion-ion kalium dan klorida, atau keduanya, selama 1 sampai 2 milidetik, dan keadaan ini menurunkan potensial intraneuron menjadi lebih negatif daripada nilainormal, dengan demikian membentuk IPSP. Potensial ini juga akan hilang dalam waktu 15 milidetik berikutnya.




**Gambar 45-10** Potensial pascasinaptik eksitatorik, menunjukkan bahwa perangsangan simultan pada sinaps dalam jumlah yang hanya sedikit tidak akan menyebabkan potensial sumasi yang cukup untuk menimbulkan potensial aksi, namun bila perangsangan simultan tadi terjadi pada sinaps yang lebih banyak akan meningkatkan potensial yang disumasi menuju ke nilai ambang untuk eksitasi dan menyebabkan terjadinya potensial aksi yang tumpang tindih dengan sumasi potensial pascasinaptik (superimposed action potential.)

Zat transmiter jenis lain dapat merangsang atau menghambat neuron pascasinaptik untuk waktu yang jauh lebih lama selama beberapa ratus milidetik, atau bahkan selama beberapa detik, beberapa menit, atau beberapa jam. Hal ini khususnya terjadi pada beberapa transmiter neuropeptida.

### "Sumasi Spasial" dalam Neuron—Ambang Letup

Eksitasi satu terminal prasinaptik pada permukaan sebuah neuron hampir sama sekali tidak pernah merangsang neuron tersebut. Alasannya adalah karena jumlah bahan transmiter yang dilepaskan oleh satu terminal akan menyebabkan timbulnya EPSP yang biasanya tidak lebih besar dari 0,5 sampai 1 milivolt, daripada 10 sampai 20 milivolt yang normalnya dibutuhkan untuk dapat mencapai ambang untuk eksitasi.

Namun, biasanya banyak terminal prasinaptik yang terangsang pada saat yang bersamaan. Walaupun terminal-terminal ini tersebar luas di neuron, pengaruhnya masih dapat *disumasi*; yaitu, dapat ditambahkan satu sama lain sampai eksitasi neuron terjadi. Alasannya adalah sebagai berikut: Telah ditunjukkan sebelumnya bahwa perubahan potensial pada setiap titik tunggal dalam soma akan menyebabkan perubahan potensial yang hampir sama di seluruh bagian soma. Ini terjadi akibat konduktivitas listrik yang sangat kuat di dalam soma sel neuron yang besar. Oleh karena itu, untuk setiap sinaps yang tereksitasi secara simultan, potensial intrasoma total akan menjadi lebih positif sebanyak 0,5 sampai 1,0 milivolt. Bila besarnya EPSP menjadi cukup besar, akan tercapai *nilai ambang letup (firing threshold)*, dan potensial aksi akan terbentuk secara spontan pada segmen awal akson. Hal ini digambarkan pada Gambar 45-10. Potensial pascasinaptik di bagian bawah gambar ditimbulkan oleh perangsangan secara simultan 4 sinaps; potensial berikutnya yang lebih tinggi disebabkan oleh perangsangan 8 sinaps; akhirnya, gambaran EPSP yang lebih tinggi lagi disebabkan oleh perangsangan 16 sinaps. Pada saat yang terakhir inilah, ambang letup telah tercapai dan pada segmen awal akson timbul potensial aksi.

Pengaruh penjumlahan potensial pascasinaptik yang simultan dengan cara mengaktivasi banyak terminal pada daerah membran neuron yang luas disebut *sumasi spastall ruang.*

### "Sumasi Temporal" Disebabkan oleh Rangsangan Berturut-turut dari Sebuah Terminal Prasinaptik

Setiap kali terminal prasinaptik terangsang, zat transmiter yang dilepaskan membuka kanal-kanal membran selama maksimal satu milidetik. Namun perubahan potensial pascasinaptik bertahan sampai 15 milidetik setelah kanal-kanal membran sinaps sudah terlebih dahulu tertutup. Oleh karena itu, pembukaan yang kedua dari kanal yang sama dapat meningkatkan besarnya potensial pascasinaptik sampai nilai yang lebih besar, dan makin cepat kecepatan perangsangan, makin besar pula potensial pascasinaptik yang terjadi. Jadi bila pelepasan rangsang yang berturut-turut dari terminal prasinaptik tunggal timbulnya cukup cepat, akan dapat menambah satu sama lain; artinya pelepasan itu dapat "disumasi': Penjumlahan ini disebut *sumasi temporal.*

**Sumasi secara Simultan dari Potensial Pascasinaptik Inhibitorik dan Eksitatorik.** Bila suatu IPSP cenderung *mengurangi* besarnya potensial membran ke nilai yang lebih negatif lagi, padahal pada saat yang sama EPSP cenderung *meningkatkan* potensial, kedua pengaruh ini akan saling meniadakan baik secara total atau sebagian saja. Jadi, bila sebuah neuron dirangsang oleh EPSP, rangsangan penghambat yang berasal dari sumber lain dapat sering kali mengurangi potensial pascasinaptik ke nilai yang lebih rendah daripada ambang untuk eksitasi, sehingga melawan aktivitas neuron.

### "Fasilitasi" Neuron

Sering potensial pascasinaptik yang disumasi bersifat eksitasi namun naiknya tak cukup tinggi untuk mencapai nilai ambang letup neuron prasinaptik. Bila keadaan ini terjadi, neuron dikatakan dalam keadaan terfasilitasi. Jadi, besarnya potensial membran mendekati nilai ambang letup dibandingkan dengan keadaan normal, tetapi belum cukup mencapai batas letup. Akibatnya, sinyal eksitasi dari sumber lain yang memasuki neuron, dapat dengan mudahnya merangsang neuron itu. Rangsangan yang tersebar/difus pada sistem saraf sering kali mempermudah sekelompok besar neuron untuk dirangsang sehingga neuron-neuron dapat dengan cepat dan mudah menanggapi sinyal-sinyal yang datang dari sumber lain

### Fungsi Khusus Dendrit untuk Merangsang Neuron

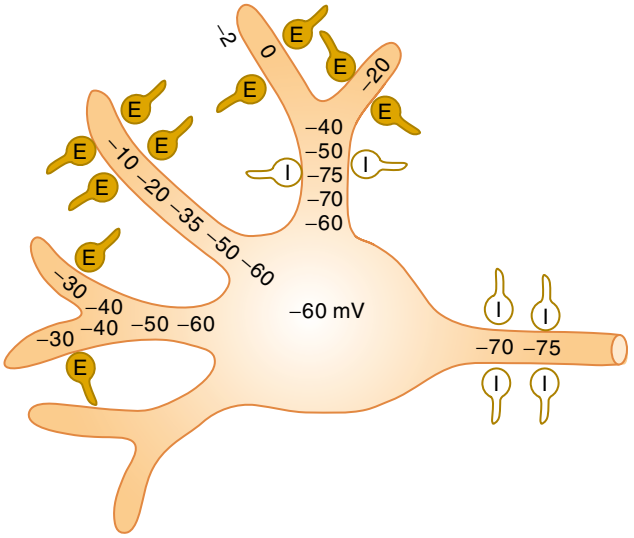
**Lapangan Spasial Eksitasi Dendrit yang Luas.** Dendrit-dendrit dari neuron motorik anterior sering menyebar sepanjang 500 sampai 1.000 μm ke segala arah dari soma neuron. Selain itu, dendrit-dendrit ini dapat menerima sinyal dari ruang yang luas yang ada di sekitar neuron motorik. Keadaan ini akan mempercepat terjadinya sumasi sinyal-sinyal yang berasal dari banyak serabut saraf prasinaptik yang terpisah

Penting juga diketahui bahwa 80 sampai 95 persen terminal prasinaptik neuron motorik anterior berakhir pada dendrit,

berbeda dengan hanya 5 sampai 20 persen yang berakhir pada soma neuron. Oleh karena itu, sebagian besar eksitasi neuron disediakan oleh sinyal-sinyal yang dihantarkan melalui dendrit.

**Sebagian Besar Dendrit Tidak Dapat Mengirimkan Potensial Aksi—tetapi Dapat Mengirimkan Sinyal-Sinyal melalui Konduksi Listrik.** Sebagian besar dendrit gagal dalam mengirimkan potensial aksi karena membrannya mempunyai pintu kanal natrium bergerbang voltase dalam jumlah yang relatif rendah, dan nilai ambang untuk eksitasi terlalu tinggi untuk menimbulkan potensial aksi.Namun dendrit tersebut dapat mengirimkan *aliran listrik* dari dendrit menuju ke soma. Pengiriman aliran *l*istrik berarti penyebaran langsung aliran listrik melalui konduksi ion dalam cairan dendrit tetapi tanpa timbulnya potensial aksi. Perangsangan (atau penghambatan) neuron oleh aliran ini mempunyai sifat yang khas sebagai berikut

**Pengurangan Konduksi Listrik dalam Dendrit-Peningkatan Efek Eksitasi (atau Inhibisi) oleh Sinaps yang Berada Dekat Soma.** Pada Gambar 45-11 ditunjukkan sejumlah sinaps eksitatorik dan inhibitorik yang sedang merangsang dendrit sebuah neuron. Pada kedua dendrit di sebelah kiri, terdapat efek eksitasi di dekat puncak dendrit; perhatikan tingginya potensial pascasinaptik eksitatorik pada ujung-ujung ini artinya, perhatikan potensial membrannya yang *kurang negatif*. Namun, sebagian besar potensial pascasinaptik eksitatorik akan hilang sebelum mencapai soma. Alasannya adalah karena dendrit panjang, membrannya tipis, dan setidaknya sebagian membran tersebut permeabel terhadap ion kalium dan klorida, membuatnya mudah "bocor" terhadap aliran listrik. Oleh karena itu, sebelum potensial eksitasi dapat mencapai soma, sebagian besar potensial hilang melalui membran yang bocor.




**Gambar 45-11** Perangsangan neuron oleh terminal prasinaptik yang terletak pada dendrit, dalam gambar ini tampak secara khusus, pengurangan konduksi potensial listrik eksitatorik (E) dalam dua buah dendrit ke arah kiri dan inhibisi (I) eksitasi dendrit pada dendrit yang paling atas. Diperlihatkan juga pengaruh sinaps inhibitorik yang kuat pada segmen awal akson.

Penurunan potensial membran yang disebarkan secara listrik di sepanjang dendrit yang menuju ke soma ini disebut sebagai *pengurangan konduksi (decremental conduction).*

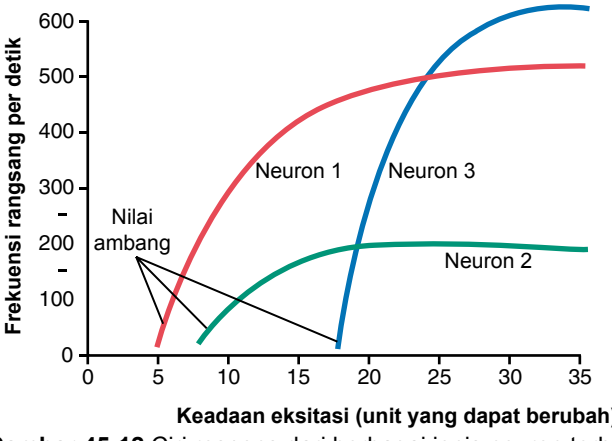
Semakin jauh sinaps yang sedang tereksitasi dari soma suatu neuron, pengurangan konduksi makin besar, dan semakin kecil sinyal eksitasi yang mencapai soma. Oleh karena itu, sinaps-sinaps yang letaknya dekat soma mempunyai pengaruh untuk menyebabkan eksitasi atau inhibisi yang lebih besar ketimbang sinaps yang letaknya lebih jauh dari soma.

**Sumasi Eksitasi dan Inhibisi dalam Dendrit.** Pada Gambar 45-11, dendrit yang teratas tampak terangsang oleh kedua sinaps eksitatorik dan sinaps inhibitorik. Di bagian ujung dendrit timbul potensial pascasinaptik eksitatorik yang kuat, tetapi di dekat soma ada dua buah sinaps inhibitorik yang bekerja pada dendrit yang sama. Sinaps inhibitorik ini menghasilkan voltase hiperpolarisasi yang secara total meniadakan pengaruh eksitasi dan justru menghantarkan aliran listrik yang bersifat sedikit menghambat menuju ke soma. Jadi, dendrit dapat menjumlahkan potensial pascasinaptik eksitatorik dan potensial pascasinaptik inhibitorik dengan cara yang sama dengan soma. Pada gambar juga terlihat beberapa sinaps inhibitorik yang berlokasi langsung pada hillock axon dan segmen awal akson. Lokasi ini menimbulkan inhibisi kuat karena sinaps memberi pengaruh langsung dalam meningkatkan ambang rangsang untuk timbulnya eksitasi tepat pada titik di mana potensial aksi secara normal dibentuk.

## Hubungan Keadaan Eksitasi Neuron dengan Frekuensi Pencetusan Potensial Aksi

**"Keadaan Eksitasi."** sebuah neuron didefinisikan sebagai jumlah derajat eksitasi yang merangsang sebuah neuron. Bila derajat eksitasi lebih tinggi dari derajat inhibisi pada neuron, keadaan ini disebut keadaan eksitasi. Sebaliknya, bila terdapat inhibisi yang lebih tinggi dari eksitasi, keadaan itu disebut keadaan inhibisi.

Bila keadaan eksitasi suatu neuron meningkat sampai di atas nilai ambang untuk eksitasi, neuron akan terangsang secara beruntun selama keadaan eksitasi dipertahankan pada nilai tersebut. Gambar 45-12 menggambarkan respons dari tiga macam neuron yang berbeda terhadap berbagai tingkatan keadaan eksi-




**Gambar 45-12** Ciri respons dari berbagai jenis neuron terhadap berbagai tingkat keadaan eksitasi yang berbeda..

tasi. Perhatikan bahwa neuron 1 mempunyai nilai ambang yang rendah untuk eksitasi, sedangkan neuron 3 mempunyai nilai ambang yang tinggi. Namun perhatikan juga bahwa neuron 2 mempunyai frekuensi maksimal rangsangan yang paling rendah, sedangkan neuron 3 mempunyai frekuensi maksimal rangsangan yang paling tinggi.

Beberapa neuron dalam sistem saraf pusat terus-menerus mencetuskan potensial aksi sebab keadaan eksitasi normalnya di atas nilai ambang. Biasanya frekuensi pencetusan potensial aksi dapat dinaikkan lebih tinggi lagi dengan cara meningkatkan keadaan eksitasinya. Frekuensinya dapat diturunkan, atau bahkan dapat dihentikan, dengan cara menumpangtindihkan *(superimposing)* keadaan hambatan pada neuron itu. Jadi, neuron yang berbeda memberikan respons yang berbeda, mempunyai nilai ambang eksitasi yang berbeda, dan memiliki rentang frekuensi maksimal perangsangan yang sangat besar perbedaannya. Dengan sedikit imajinasi, seseorang dapat mengerti pentingnya keberadaan neuron yang berbeda yang mempunyai kemampuan menghasilkan berbagai respons khas yang berbeda untuk melakukan fungsi sistem saraf yang sangat beragam.

## Beberapa Sifat Khusus Pengiriman Sinaptik

**Kelelahan Pengiriman Sinaptik.** Bila suatu sinaps eksitatorik dirangsang secara beruntun dengan kecepatan tinggi, mula-mula jumlah rangsangan yang dihasilkan oleh neuron pascasinaptik sangat besar, namun kecepatan letupannya pada beberapa milidetik atau beberapa detik berikutnya akan makin berkurang. Keadaan ini disebut *kelelahan* pengiriman sinaptik.

Kelelahan merupakan ciri fungsi sinaptik yang sangat penting, karena bila terdapat beberapa area sistem saraf yang terangsang secara berlebihan, kelelahan akan mengurangi kelebihan keadaan eksitabilitas ini untuk sementara waktu. Contohnya, selama kejang pada epilepsi, keadaan kelelahan sangat penting karena kelebihan eksitabilitas otak akhirnya akan berkurang dan dengan demikian kejang pada epilepsi akan berhenti. Jadi, timbulnya kelelahan ini adalah sebagai suatu mekanisme pertahanan terhadap aktivitas neuron yang berlebihan. Masalah ini akan dibicarakan lebih lanjut pada deskripsi tentang sirkuit neuron yang bergaung *(reverberating neuronal circuits)* pada Bab 46.

Mekanisme kelelahan ini terutama disebabkan oleh tempat penyimpanan pada terminal sinaptik yang kehabisan seluruh atau sebagian zat transmiternya. Terminal eksitatorik pada banyak neuron dapat menyimpan cukup banyak transmiter eksitatorik untuk menyebabkan sekitar 10.000 potensial aksi, dan transmiter dapat habis terpakai hanya dalam waktu beberapa detik sampai beberapa menit setelah perangsangan yang cepat. Sebagian proses kelelahan mungkin juga disebabkan oleh dua faktor berikut ini: (1) inaktivasi yang meningkat pada banyak reseptor membran pascasinaptik, dan (2) pembentukan konsentrasi abnormal ion-ion yang lambat dalam sel neuron pascasinaptik.

**Pengaruh Asidosis atau Alkalosis pada Pengiriman Sinaptik.** Sebagian besar neuron sangat peka terhadap perubahan pH dalam cairan interstisial di sekelilingnya. *Alkalosis normalnya sangat meningkatkan eksitabilitas neuron.* Contohnya, kenaikan pH darah arteri dari nilai normalnya yakni 7,4 menjadi 7,8 sampai 8,0 sering kali menyebabkan kejang epilepsi otak akibat peningkatan eksitabilitas beberapa atau seluruh neuron otak. Keadaan ini terutama dapat diperlihatkan dengan meminta seseorang yang mudah terserang kejang epileptik untuk bernapas secara berlebihan. Bernapas secara berlebihan akan membuang karbondioksida secara cepat dan oleh karena itu meningkatkan pH darah untuk sementara waktu, namun waktu yang singkat inidapat mencetuskan serangan epilepsi.

Sebaliknya, *asidosis sangat menurunkan aktivitas neuron,* penurunan pH dari 7,4 menjadi di bawah 7,0 biasanya menyebabkan keadaan koma. Contohnya pada keadaan asidosis diabetik atau uremik berat, koma hampir selalu terjadi.

**Pengaruh Hipoksia pada Pengiriman Sinaptik.** Eksitabilitas neuron juga sangat bergantung pada penyediaan oksigen yang cukup. Pengurangan oksigen selama beberapa detik saja sudah dapat menghilangkan eksitabilitas neuron secara total. Keadaan ini terlihat bila aliran darah otak terganggu untuk sementara waktu, karena dalam 3 sampai 7 detik, orang tersebut menjadi tidak sadar

**Pengaruh Obat-Obatan pada Pengiriman Sinaptik.** Telah diketahui banyak obat-obatan yang dapat meningkatkan eksitabilitas neuron, dan diketahui juga obat-obat lain yang dapat menurunkan eksitabilitas neuron. Contohnya, *kafein*, *teofilin*, dan *teobromin*, yang ditemukan secara berurutan dalam kopi, teh, dan cokelat, semuanya meningkatkan eksitabilitas neuron, diduga dengan menurunkan nilai ambang eksitasi pada neuron.

Striknin adalah salah satu bahan yang paling dikenal dapat meningkatkan eksitabilitas neuron. Namun, striknin tidak bekerja dengan menurunkan nilai ambang eksitasi neuron; namun bekerja dengan *cara menghambat kerja beberapa zat transmiter inhibisi* pada neuron, terutama pengaruh inhibisi glisin pada medula spinalis. Oleh karena itu, pengaruh transmiter eksitasi menjadi berlebihan, dan neuron menjadi sangat terangsang sehingga dengan cepat mencetuskan potensial aksi secara beruntun, dan akhirnya timbul spasme tonik otot yang berat.

Sebagian besar anestetik akan meningkatkan nilai ambang membran saraf untuk eksitasi dan dengan demikian menurunkan pengiriman sinaptik pada banyak daerah sistem saraf. Oleh karena banyak zat anestetik yang bersifat larut-lemak, beberapa dari bahan ini dianggap dapat mengubah sifat-sifat fisik membran neuron, sehingga membran menjadi kurang peka terhadap bahan eksitasi.

**Perlambatan Sinaptik.** Pada pengiriman suatu sinyal saraf dari neuron prasinaptik menuju neuron pascasinaptik, dibutuhkan waktu tertentu untuk melakukan proses (1) pelepasan zat transmiter oleh prasinaptik, (2) difusi transmiter menuju membran neuron, (3) kerja transmiter pada reseptor membran, (4) kerja reseptor untuk meningkatkan *permeabilitas membran*, dan dan (5) difusi natrium ke dalam guna meningkatkan potensial pascasinaptik eksitatorik sampai tingkat yang cukup tinggi untuk mencetuskan suatu potensial aksi. Jangka waktu *minimal* yang dibutuhkan untuk terjadinya proses-proses tersebut, bahkan bila sebagian besar sinaps eksitatorik dirangsang secara bersamaan, adalah sekitar 0,5 milidetik. Keadaan ini disebut perlambatan sinaps. Para ahli ne-

urofisiologi dapat mengukur waktu perlambatan *minimal* yang terjadi antara masukan impuls beruntun ke sekumpulan neuron dengan keluaran impuls yang beruntun. Dari pengukuran perlambatan waktu tersebut, maka kemudian dapat diperkirakan jumlah rangkaian neuron yang ada dalam sirkuit tersebut.

## Daftar Pustaka


Alberini CM: Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity, *Physiol Rev* 89:121, 2009.

Bloodgood BL, Sabatini BL: Regulation of synaptic signalling by postsynaptic, non-glutamate receptor ion channels, *J Physiol* 586:1475, 2008.

Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, et al: GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations, *Physiol Rev* 87:1215, 2007.

Boehning D, Snyder SH: Novel neural modulators, *Annu Rev Neurosci* 26:105, 2003.

Brasnjo G, Otis TS: Glycine transporters not only take out the garbage, they recycle, *Neuron* 40:667, 2003.

Conde C, Cáceres A: Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites, *Nat Rev Neurosci* 10:319, 2009.

Dalva MB, McClelland AC, Kayser MS: Cell adhesion molecules: signalling functions at the synapse, *Nat Rev Neurosci* 8:206, 2007.

Deeg KE: Synapse-specific homeostatic mechanisms in the hippocampus, *J Neurophysiol* 101:503, 2009.

Engelman HS, MacDermott AB: Presynaptic inotropic receptors and control of transmitter release, *Nat Rev Neurosci* 5:135, 2004.

Haines DE, Lancon JA: *Review of Neuroscience,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition, *Nat Rev Neurosci* 9(5):331–343, 2008 May.

Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses, *Science* 294:1030, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science,* ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Kerchner GA, Nicoll RA: Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP, *Nat Rev Neurosci* 9:813, 2008.

Klein R: Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling, *Nat Neurosci* 12:15, 2009.

Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW: The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses, *Nat Rev Neurosci* 8:597, 2007.

Magee JC: Dendritic integration of excitatory synaptic input, *Nat Rev Neurosci* 1:181, 2000.

Migliore M, Shepherd GM: Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances, *Nat Rev Neurosci* 3:362, 2002.

Muller D, Nikonenko I: Dynamic presynaptic varicosities: a role in activity-dependent synaptogenesis, *Trends Neurosci* 26:573, 2003.

Prast H, Philippu A: Nitric oxide as modulator of neuronal function, *Prog Neurobiol* 64:51, 2001.

Reid CA, Bekkers JM, Clements JD: Presynaptic $Ca^{2+}$ channels: a functional patchwork, *Trends Neurosci* 26:683, 2003.

Robinson RB, Siegelbaum SA: Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function, *Annu Rev Physiol* 65:453, 2003. Ruff RL: Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview, *Ann N Y Acad Sci* 998:1, 2003.

Schmolesky MT, Weber JT, De Zeeuw CI, et al: The making of a complex spike: ionic composition and plasticity, *Ann N Y Acad Sci* 978:359, 2002.

Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, et al: Tonically active GABA A receptors: modulating gain and maintaining the tone, *Trends Neurosci* 27:262, 2004.

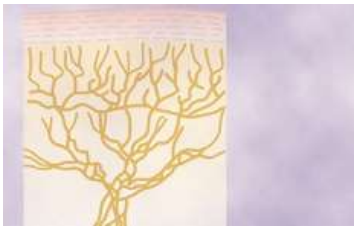
Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, et al: Dendritic excitability and synaptic plasticity, *Physiol Rev* 88:769, 2008.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration, *Nat Rev Neurosci* 9:206, 2008.

Williams SR, Wozny C, Mitchell SJ: The back and forth of dendritic plasticity, *Neuron* 56:947, 2007.

Zucker RS, Regehr WG: Short-term synaptic plasticity, *Annu Rev Physiol* 64:355, 2002.

# Reseptor-Reseptor Sensorik, Rangkaian Saraf untuk Pengolahan Informasi



Masukan ke sistem saraf di mungkinkan oleh reseptor sensorik yang mengenali bermacam-macam rangsangan sensoriks seperti sentuhan, bunyi, cahaya, nyeri, dingin, dan hangat. Tujuan bab ini adalah membahas mekanisme dasar yang dipakai oleh reseptor untuk mengubah rangsangan sensorik menjadi sinyal saraf yang kemudian akan disampaikan ke dan diproses dalam sistem saraf pusat.

## Jenis Reseptor Sensorik dan Rangsangan Sensorik yang Dapat Dideteksi

Pada Tabel 46-1 terdapat daftar dan klasifikasi lima jenis reseptor sensorik dasar: (1) *mekanoreseptor*, yang mendeteksi tekanan mekanis atau peregangan pada reseptor atau jaringan yang terletak berdekatan dengan reseptor, (2) *termoreseptor*, yang mendeteksi perubahan suhu, beberapa reseptor mendeteksi suhu dingin dan lainnya suhu panas; (3) *nosiseptor* (*reseptor nyeri*), yang mendeteksi kerusakan jaringan yang terjadi, apakah berupa kerusakan fisik maupun kerusakan kimiawi; (4) *reseptor elektromagnetik*, yang mendeteksi cahaya pada retina mata: dan (5) *kemoreseptor*, yang mendeteksi rasa/pengecapan dalam mulut, bau-bauan dalam hidung, kadar oksigen dalam darah arteri, osmolalitas cairan tubuh, konsentrasi karbon dioksida, dan faktor-faktor lainnya yang menyusun keadaan kimiawi tubuh.

Bab ini akan membicarakan fungsi beberapa reseptor khusus, terutama mekanoreseptor perifer, untuk menggambarkan beberapa prinsip kerja reseptor. Reseptor-reseptor lainnya akan dibicarakan dalam bab lain sehubungan dengan sistem sensorik di mana reseptor tersebut terletak. Gambar 46-1 menggambarkan beberapa jenis mekanoreseptor yang dijumpai di kulit atau jaringan dalam pada tubuh.

### Perbedaan Kepekaan Reseptor

Bagaimana dua jenis reseptor sensorik mendeteksi rangsangan sensorik yang berbeda? Jawabannya adalah dengan "*perbedaan kepekaan.*" Jadi, setiap jenis reseptor sangat peka terhadap salah satu jenis rangsangan yang dirancang untuknya, dan hampir tidak memberi respons terhadap rangsangan sensorik jenis lain. Jadi, sel-sel batang dan kerucut mata sangat peka terhadap rangsang cahaya namun hampir tidak memberi respons terhadap rangsangan panas, dingin, tekanan pada bola mata, atau perubahan kimiawi dalam darah. Osmoreseptor yang terdapat dalam nuklei supraoptik hipotalamus dapat mendeteksi perubahan osmolalitas cairan tubuh yang sangat kecil namun belum pernah diketahui memberi respons terhadap rangsangan bunyi. Akhirnya, reseptor rasa nyeri yang terdapat di kulit hampir tidak pernah terangsang oleh rangsang sentuhan atau tekan yang normal, namun akan sangat aktif saat rangsang taktil menjadi cukup berat untuk merusak jaringan.

### Modalitas Sensasi—Prinsip "Labeled Line"

Setiap jenis sensasi utama yang dapat kita alami nyeri, raba, lihat, bunyi, dan sebagainya disebut sebagai *modalitas* sensasi. Walaupun kita mengalami modalitas sensasi yang berbeda-beda, ternyata serat saraf hanya menghantarkan impuls. Oleh karena itu, bagaimana serat saraf yang berbeda-beda ini menyalurkan bermacam-macam modalitas sensasi?

Jawabannya adalah bahwa setiap jaras saraf berakhir pada suatu titik tertentu dalam sistem saraf pusat, dan jenis sensasi yang dirasakan ketika serat saraf terangsang ditentukan oleh titik dalam sistem saraf ini. Contohnya, bila suatu serat rasa nyeri terangsang, orang itu akan merasakan nyeri tanpa menghiraukan jenis rangsangan tersebut. Rangsang dapat berupa rangsang listrik, pemanasan serat saraf yang berlebihan, perusakan serat saraf, atau perangsangan ujung saraf nyeri akibat adanya kerusakan sel-sel jaringan. Pada semua keadaan tersebut, orang tersebut akan memersepsikan nyeri. Demikian juga, bila suatu serat saraf raba terangsang dengan rangsang listrik pada reseptor raba atau dengan cara lainnya, orang itu akan memersepsikan raba karena serat rasa rabanya menuju ke suatu daerah raba spesifik yang terletak dalam otak. Sesuai dengan hal ini, serat-serat yang berasal dan retina mata akan berakhir pada daerah penglihatan dalam otak, serat yang berasal dan telinga akan berakhir di daerah pendengaran dalam otak, danserat-serat untuk suhu akan berakhir pada daerah suhu.

Spesifisitas serat saraf yang hanya mengirimkan satu modalitas sensasi disebut prinsip *"labeled line"*.

**Tabel 46-1** Klasifikasi Reseptor Sensorik

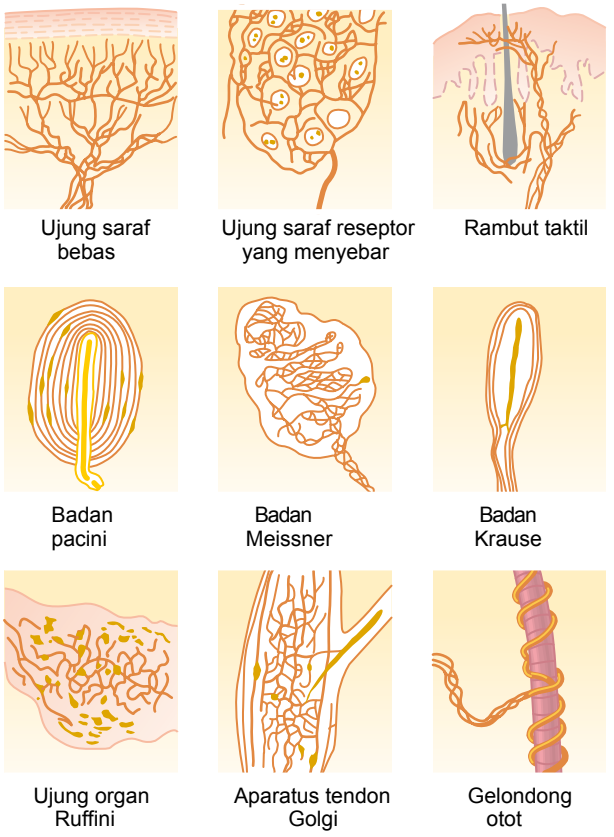
**I. Mekanoreseptor**
- Kepekaan taktit kulit (epidermis dan dermis)
  - Ujung saraf bebas
  - Ujung akhir yang metuas
    - Diskus merkel
    - Ditambah dengan beberapa variasi lainnya
  - Ujung menyebar (spray ending)
  - Ujung Ruffini
  - Ujung berkapsul (Encapsulated endings)
    - Badan Meissner
    - Badan Krause
  - Organ ujung rambut (hair end-organs)
- Kepekaan jaringan dalam
  - Ujung saraf bebas
  - Ujung akhir yang meluas
  - Ujung menyebar
    - Ujung ruffini
  - Ujung berkapsul
    - Badan Pacini
    - Ditambah dengan beberapa variasi lainnya
  - Ujung otot
    - Getendong otot
    - Reseptor tendon Golgi
- Pendengaran
  - Reseptor suara pada koktea
- Keseimbangan (ekuilibrium)
  - Reseptor vestibular
- Tekanan arteri
  - Baroreseptor pada sinus karotikus dan aorta

**II. Termoreseptor**
- Dingin
  - Reseptor
- dingin Hangat
  - Reseptor hangat

**III. Nosiseptor**
- Rasa sakit Ujung
  - saraf bebas

**IV. Reseptor elektromagnetik**
- Pengiihatan
  - Sel-sel batang
  - Sel-sel kerucut

**V. Kemoreseptor**
- Pengecap
  - Reseptor-reseptor pada kuncup kecap (taste buds)
- Penghidu
  - Reseptor pada epitel olfaktorius
- Oksigen dalam arteri
  - Reseptor pada aorta dan badan karotis
- Osmotalitas
  - Neuron-neuron di dalam atau di dekat nuklei supraoptikus
- $CO_2$ dalam darah
  - Reseptor-reseptor di dalam atau pada permukaan medula dan di dalam aorta dan badan karotis
- Glukosa darah, asam amino, asam lemak
  - Reseptor-reseptor di dalam hipotalamus




**Gambar 46-1** Beberapa tipe ujung saraaf sensorik somatik.

## Transduksi Rangsangan Sensorik menjadi Impuls Saraf

### Aliran Listrik Lokal pada Ujung Saraf—Potensial Reseptor

Semua reseptor sensorik mempunyai satu ciri yang sama. Apa pun jenis stimulus yang merangsang reseptor, pengaruh yang segera terjadi adalah perubahan potensial listrik membran reseptor. Perubahan potensial ini disebut *potensial reseptor*.

**Mekanisme Potensial Reseptor.** Untuk menimbulkan potensial reseptor, bermacam reseptor dapat dirangsang dengan salah satu cara berikut ini: (1) dengan perubahan reseptor secara mekanis, yang akan meregangkan reseptor membran dan membuka kanal-kanal ion; (2) dengan pemberian suatu bahan kimia pada membran, sehingga bahan ini nantinya juga akan membuka kanal-kanal ion; (3) dengan mengubah suhu membran, yang akan mengubah permeabilitas membran; atau (4) dengan efek radiasi elektromagnetik, seperti cahaya yang diberikan pada reseptor visual retina, yang secara langsung atau tidak langsung mengubah sifat-sifat reseptor membran dan memungkinkan lewatnya ion-ion melalui kanal membran.

Keempat cara perangsangan pada reseptor tersebut pada umumnya sesuai dengan berbagai jenis reseptor sensorik yang telah diketahui. Pada semua keadaan, penyebab utama perubahan potensial membran adalah adanya perubahan pada permeabilitas membran reseptor, yang akan memungkinkan ion-ion berdifusi dalam jumlah yang lebih banyak atau lebih sedikit melewati mem-

-bran dan dengan demikian akan mengubah *potensial transmembran.*

**Amplitudo Maksimum Potensial Reseptor.** Amplitudo maksimum pada sebagian besar potensial reseptor sensorik adalah sekitar 100 milivolt, namun nilai ini hanya terjadi pada intensitas rangsang sensorik yang sangat tinggi. Peningkatan ini kurang lebih sama dengan voltase maksimum yang tercatat pada potensial aksi dan juga perubahan voltase ketika membran menjadi permeabel secara maksimal terhadap ion natrium.

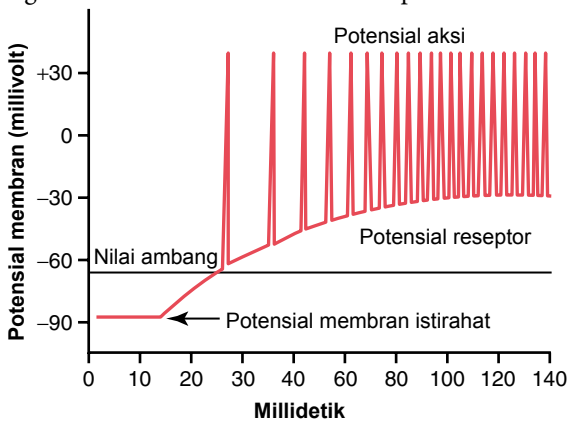
**Hubungan Potensial Reseptor dengan Potensial Aksi.** Bila potensial reseptor meningkat sampai di atas nilai ambang untuk menimbulkan potensial aksi pada serat saraf yang melekat pada reseptor, potensial aksi akan timbul, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 46-2. Perhatikan juga bahwa semakin besar peningkatan potensial reseptor di atas nilai ambangnya, semakin besar *frekuensi potensial aksi.*

## Potensial Reseptor Badan Pacini—Contoh Fungsi Reseptor

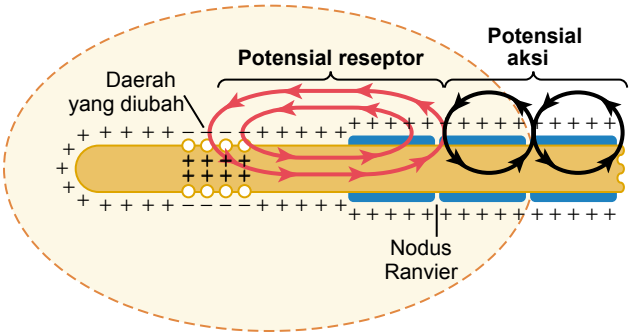
Pada bagian ini mahasiswa sebaiknya mempelajari kembali struktur anatomi dan badan pacini seperti yang diperlihatkan pada Gambar 46-1. Perhatikanlah bahwa badan pacini mempunyai pusat serat saraf yang menjulur ke bagian intinya. Serat ini dikelilingi oleh banyak lapisan konsentris, sehingga tekanan yang diberikan pada setiap tempat di bagian luar badan ini akan memanjang, melekuk, atau dengan cara lain mengubah bentuk serat sentral.

Sekarang perhatikan Gambar 46-3, yang hanya memperlihatkan serat sentral badan pacini setelah semua kecuali satu lapisan kapsul telah dihilangkan. Bagian paling ujung serat sentral bagian di dalam kapsul tidak bermielin, tetapi serat akan segera terselubung mielin (selubung abu-abu gelap yang terlihat pada gambar) sebelum meninggalkan badan pacini untuk memasuki saraf sensorik perifer.

Gambar tersebut juga memperlihatkan mekanisme pembentukan potensial reseptor di badan pacini. Amati daerah kecil ujung serat yang berubah bentuknya oleh penekanan pada badan pacini, dan perhatikan bahwa kanal ion telah terbuka pada membran, memungkinkan ion natrium yang bermuatan positif untuk berdifusi ke bagian dalam. Keadaan ini akan memperbesar keadaan-




**Gambar 46-2** Hubungan umum antara potensial reseptor dan potensial aksi ketika terjadi kenaikan potensial reseptor di atas nilai ambangnya.

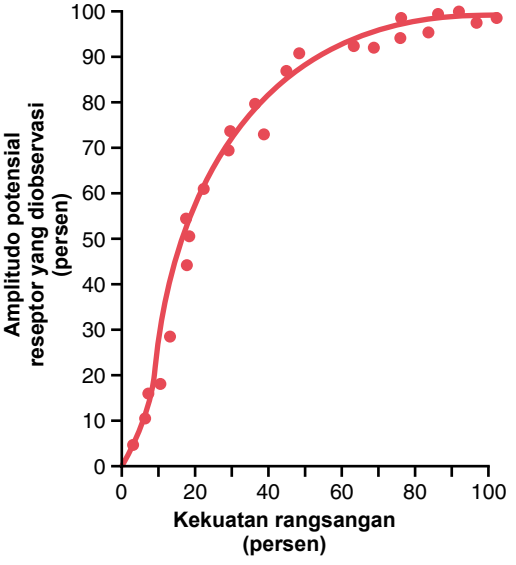



**Gambar 46-3** Perangsangan sebuah serat saraf sensorik oleh potensial reseptor yang dibentuk dalam badan pacini. (Dimodifikasi dari Lowenstein WR: *Excitation and inactivation in a receptor membrane*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 94:510, 1961.)

positif dalam serat, yang merupakan "potensial reseptor." Potensial reseptor kemudian akan menyebabkan timbulnya *sirkuit aliran listrik lokal* yang menjalar di sepanjang serat saraf, seperti yang ditunjukkan oleh tanda panah. Pada nodus Ranvier yang pertama, yang terletak di bagian dalam kapsul badan pacini, aliran listrik lokal akan mendepolarisasi membran serat pada nodus tersebut, yang kemudian membentuk potensial aksi umum yang dikirimkan di sepanjang serat saraf menuju ke sistem saraf pusat.

**Hubungan antara Kekuatan Rangsangan dan Potensial Reseptor.** Gambar 46-4 menggambarkan perubahan pada amplitudo potensial reseptor yang disebabkan oleh tekanan mekanik yang lebih kuat (meningkatkan "kekuatan rangsang") yang diberikan secara progresif pada percobaan pada bagian pusat inti badan pacini. Perhatikan bahwa amplitudo ini mula-mula meningkat dengan cepat namun dengan bertambahnya kekuatan rangsang peningkatan amplitudonya berkurang secara progresif.

Selanjutnya, *frekuensi potensial aksi berulang* yang dihantarkan dari reseptor sensorik meningkat kurang lebih sebanding-




**Gambar 46-4** Hubungan antara ampiltudo potensial reseptor dengan kekuatan rangsang mekanik yang diberikan pada badan pacini. (Dari Lowenstein WR: Excitation dan inactivation in a receptor membrane.Ann. N. Y.Acad. Sci., 94:510, 1961.)

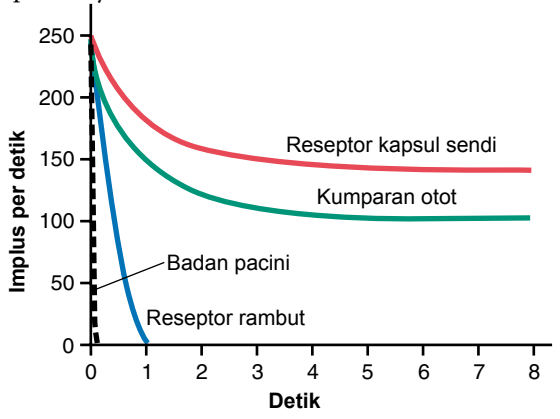
dengan peningkatan potensial reseptor. Dengan mengaplikasikan prinsip ini bersama data pada Gambar 46-4, kita dapat melihat bahwa rangsangan yang sangat kuat dari reseptor menyebabkan semakin berkurangnya peningkatan tambahan jumlah potensial aksi secara progresif. Ini adalah prinsip yang sangat penting yang dapat diterapkan pada hampir semua reseptor sensorik. Ini menyebabkan reseptor menjadi sensitif terhadap pengalaman sensorik yang sangat lemah,namun tidak mencapai tingkat pencetusan potensial aksi maksimum sampai pengalaman sensorik mencapai tingkat ekstrem. Hal ini juga membuat reseptor memiliki berbagai rentang respons yang ekstrem, dari sangat lemah sampai sangat kuat.

## Adaptasi Reseptor

Sifat lain dari semua reseptor sensorik adalah kemampuannya *beradaptasi* dengan baik terhadap setiap rangsangan konstan, secara sebagian atau keseluruhan, sesudah periode waktu tertentu. Jadi, bila sebuah rangsangan sensorik diberikan terus-menerus, reseptor mula-mula akan berespons dengan kecepatan pencetusan impuls yang tinggi, kemudian secara progresif akan berkurang sampai akhirnya kecepatan pencetusan potensial aksi menurun menjadi sangat sedikit atau sering kali tidak ada sama sekali.

Gambar 46-5 menggambarkan adaptasi umum dari bebe-rapa jenis reseptor. Perhatikan bahwa badan pacini sangat ce-pat beradaptasi, reseptor-reseptor rambut beradaptasi dalam waktu satu detik atau lebih, serta reseptor pada kapsul sendi dan kumparan otot beradaptasi dengan lambat.

Kemudian, beberapa reseptor sensorik beradaptasi jauh lebih cepat daripada yang lain. Sebagai contoh, badan pacini beradaptasi sampai "padam" dalam waktu seperseratus detik, dan reseptor pada pangkal rambut dapat beradaptasi dalam waktu satu detik atau lebih sebelum padam. Mungkin pada akhirnya semua *mekanoreseptor* lain beradaptasi sampai hampir sepenuhnya, namun beberapa di antaranya membutuhkan waktu beberapa jam atau beberapa hari, sehingga mekanoreseptor disebut sebagai reseptor yang "tidak dapat beradaptasi." Waktu terlama yang dibutuhkan untuk adaptasi mekanoreseptor sampai hampir sepenuhnya adalah sekitar 2 hari, yang merupakan waktu adaptasi total bagi banyak baroreseptor aorta dan karotis. Sebaliknya, beberapa non mekanoreseptor-kemoreseptor dan reseptor nyeri, sebagai contoh mungkin tidak pernah beradaptasi sepenuhnya.




**Gambar 46-5** Adaptasi berbagai jenis reseptor, tampak adanya adaptasi cepat dari beberapa reseptor dan adaptasi lambat dari reseptor-reseptor lainnya.

**Mekanisme yang Digunakan untuk Adaptasi Reseptor.** Mekanisme adaptasi reseptor berbeda untuk setiap jenis reseptor seperti halnya terjadinya potensial reseptor. Contohnya pada mata, sel-sel batang dan kerucut beradaptasi melalui perubahan konsentrasi bahan kimia yang sensitif cahaya (akan dibicarakan pada Bab 50).

Pada mekanoreseptor, reseptor yang telah dipelajari dengan sangat detail adalah badan pacini. Proses adaptasinya berlangsung dalam dua cara. Pertama, badan pacini merupakan struktur viskoelastik, sehingga bila pada salah satu sisi badan dengan mendadak diberikan gaya yang mengubah bentuknya, gaya ini langsung dikirimkan oleh komponen viskus badan pacini ke bagian pusat serat saraf pada sisi yang sama, sehingga menimbulkan suatu potensial reseptor. Namun, dalam waktu seperseratus detik, cairan yang ada di dalam badan pacini akan didistribusikan kembali, sehingga potensial reseptor tidak timbul. Jadi, potensial reseptor akan timbul pada waktu permulaan pemberian gaya tapi akan menghilang dalam waktu sepersekian detik walaupun tekanan tadi tetap diberikan.

Mekanisme adaptasi kedua dari badan pacini, tapi jauh lebih lambat, dihasilkan oleh suatu proses yang disebut *akomodasi*, yang terjadi pada serat saraf sendiri. Jadi, bila bagian pusat inti terus-menerus diganggu, bagian ujung serat saraf itu sendiri secara bertahap akan "berakomodasi" terhadap rangsangan. Keadaan ini mungkin timbul akibat keadaan "inaktivasi" progresif kanal natrium yang terdapat pada membran serat saraf, yang berarti bahwa aliran natrium melewati kanal akan menyebabkan penutupan kanal secara bertahap, suatu pengaruh yang sepertinya terjadi pada semua atau hampir semua kanal natrium membran sel, seperti yang telah dijelaskan pada Bab 5.

Diduga kedua cara mekanisme adaptasi yang sama ini dapat juga diterapkan pada mekanoreseptor jenis lain. Jadi, sebagian proses adaptasi dapat timbul akibat pengaturan kembali struktur reseptor itu sendiri, dan sebagian dari akomodasi jenis listrik yang timbul di bagian ujung serat saraf.

**Reseptor Beradaptasi Lambat Mendeteksi Kekuatan Rangsangan yang Terus-Menerus—Reseptor "Tonik".** Reseptor beradaptasi lambat terus-menerus mengirimkan impuls ke otak selama rangsangan tetap ada (atau paling sedikit selama beberapa menit atau beberapa jam). Oleh karena itu, jenis reseptor ini secara konstan mengirimkan informasi mengenai keadaan tubuh dan hubungannya dengan lingkungan sekitar. Contoh, impuls yang berasal dan kumparan otot dan aparatus tendon Golgi memungkinkan sistem saraf mengetahui keadaan kontraksi otot dan beban pada tendon otot pada setiap saat.

Reseptor beradaptasi lambat yang lain meliputi (1) reseptor-reseptor makula pada aparatus vestibular, (2) reseptor nyeri, (3) baroreseptor pada cabang-cabang arteri, dan (4) kemoreseptor pada badan karotis dan aorta.

Oleh karena dapat terus-menerus mengirimkan informasi selama beberapa jam, reseptor beradaptasi lambat ini disebut reseptor *tonik*.

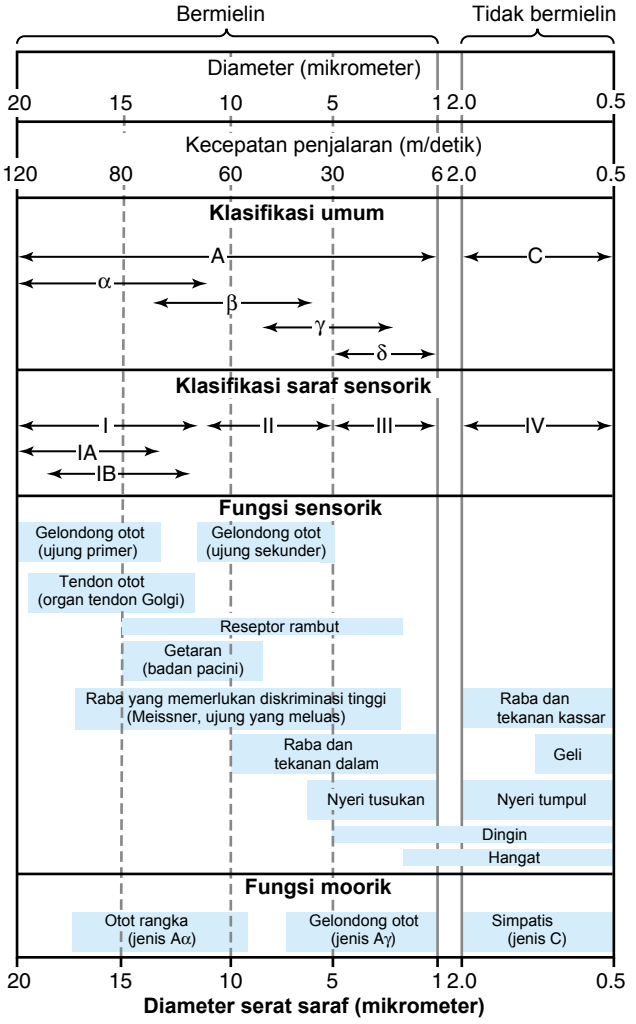
**Reseptor Beradaptasi Cepat Mendeteksi Perubahan Kekuatan Rangsangan—"Reseptor Kecepatan", "Reseptor Gerakan, atau "Reseptor Fasik".** Reseptor-reseptor yang beradaptasi dengan cepat tidak dapat digunakan untuk mengirimkan sinyal yang terus-menerus, sebab reseptor-reseptor ini hanya terangsang bila kekuatan rangsangan itu berubah. Namun reseptor ini akan bereaksi dengan kuat *sewaktu terjadi perubahan*. Oleh karena itu, reseptor jenis ini disebut reseptor kecepatan, reseptor gerakan, atau reseptor fasik. Jadi, seperti pada badan pacini, tekanan yang diberikan secara mendadak pada jaringan akan merangsang reseptor-reseptor ini selama beberapa milidetik, dan selanjutnya perangsangan akan berhenti walaupun tekanannya masih terus diberikan. Tetapi kemudian, reseptor ini akan mengirimkan sinyal lagi bila tekanannya dihilangkan. Dengan kata lain, badan pacini sangat penting dalam proses pemberitahuan kepada sistem saraf mengenai perubahan bentuk jaringan yang cepat, tetapi tidak berguna untuk menyampaikan informasi mengenai keadaan yang konstan pada tubuh.

**Makna Penting Reseptor Kecepatan—Fungsi Meramalkan.** Bila kita mengetahui kecepatan perubahan keadaan tubuh, kita dapat meramalkan keadaan tubuh selama beberapa detik atau bahkan beberapa menit sesudahnya. Contoh, reseptor yang terdapat dalam kanalis semisirkularis pada aparatus vestibular telinga dapat dipakai untuk mendeteksi kecepatan perputaran kepala saat mulai berbelok sewaktu seseorang berlari mengelilingi suatu lengkungan. Dengan menggunakan informasi ini, seseorang dapat meramalkan seberapa jauh dia akan berpindah pada 2 detik berikutnya dan dapat mengatur gerakan kaki *sebelumnya* agar tidak kehilangan keseimbangan. Demikian juga, reseptor-reseptor yang terletak di dalam atau dekat dengan sendi membantu mendeteksi kecepatan gerakan bagian-bagian tubuh. Sebagai contoh, bila seseorang berlari, informasi yang berasal dari reseptor kecepatan sendi ini memungkinkan sistem saraf untuk meramalkan di mana letak kaki seharusnya dalam waktu sepersekian detik berikutnya. Oleh karena itu, sinyal motorik yang sesuai dapat dikirimkan menuju otot kaki untuk melakukan gerakan antisipasi untuk memperbaiki posisi sehingga ia tidak jatuh. Bila fungsi meramalkan ini hilang maka orang itu tidak mungkin dapat berlari.

## Serat Saraf yang Mengirimkan Berbagai Jenis Sinyal dan Klasifikasi Fisiologisnya

Beberapa sinyal perlu dikirimkan menuju sistem saraf pusat dengan sangat cepat: bila tidak, maka informasinya menjadi tidak berguna. Contoh untuk ini adalah sinyal sensorik yang memberitahukan pada otak mengenai posisi kaki pada setiap sepersekian detik sewaktu berlari. Pada keadaan sebaliknya, beberapa jenis informasi sensorik, seperti nyeri tumpul yang berdurasi lama, tidak perlu dikirimkan secara cepat, sehingga cukup dikirimkan oleh serat saraf yang menghantarkan impuls dengan kecepatan lambat. Seperti diperlihatkan pada Gambar 46-6, diameter serat saraf berukuran antara 0,5 sampai 20 mikrometer semakin besar diameternya, semakin tinggi kecepatan hantarnya. Batas kecepatan pengiriman adalah antara 0,5 sampai 120 m/detik.

**Klasifikasi Umum Serat Saraf.** Gambar 46-6 memperlihatkan "klasifikasi umum" dan "klasifikasi saraf sensorik" berbagai jenis serat saraf. Pada klasifikasi umum, serat saraf dibagi menjadi jenis A- dan C, dan serat jenis A selanjutnya dibagi lagi menjadi serat α, β, γ, dan δ.




**Gambar 46-6** Klasifikasi fisiologis dan fungsi serat saraf.

Serat jenis A merupakan serat berukuran besar dan sedang umum yang bermielin pada saraf spinal. Serat jenis C merupakan serat saraf kecil tidak bermielin yang kecepatan pengiriman impulsnya lambat. Serat C membentuk lebih dari separuh serat sensorik pada sebagian besar saraf perifer, demikian juga pada semua postganglionik otonom.

Ukuran, kecepatan pengiriman, dan fungsi bermacam-macam serat saraf juga dijelaskan dalam Gambar 46-6. Perhatikan bahwa beberapa serat bermielin yang besar dapat menghantarkan impuls dengan kecepatan sampai sebesar 120 m/detik, jadi jaraknya dalam 1 detik lebih panjang dari lapangan sepak bola. Sebaliknya, yang terkecil menghantarkan impuls selambat 0,5 m/detik, sehingga pengiriman impuls dari ibu jari kaki sampai medula spinalis membutuhkan waktu sekitar 2 detik.

**Klasifikasi Alternatif yang Digunakan oleh Ahli Fisiologi Sensorik.** Dengan teknik perekaman tertentu serat jenis Aa dapat dibagi menjadi dua subgrup; namun teknik perekaman yang sama ini sukar membedakan serat AB dan Ay. Oleh karena itu, klasifikasi berikut sering dipakai oleh ahli fisiologi sensorik.

Grup la
Serat yang berasal dari ujung anulospiral kumparan otot (diameter rata-rata sekitar 17 mikron; ini adalah serat A jenis-a dalam klasifikasi umum).

Grup lb
Serat yang berasal dari organ tendon Golgi (diameter rata-rata sekitar 16 mikrometer; ini juga merupakan serat A jenis-α) .

Grup II
Serat yang berasal dari reseptor taktil khas di kulit dan dari ujung*flower* spray gelendong otot (diameter rata-rata sekitar 8 mikrometer; ini adalah serat A jenis β- dan jenis γ dalam klasifikasi umum).

Grup III
Serat ini mengirimkan sensasi suhu, sentuhan kasar, dan sensasi nyeri tusukan (diameter rata-rata sekitar 3 mikrometer; ini adalah serat A jenis δ dalam klasifikasi umum).

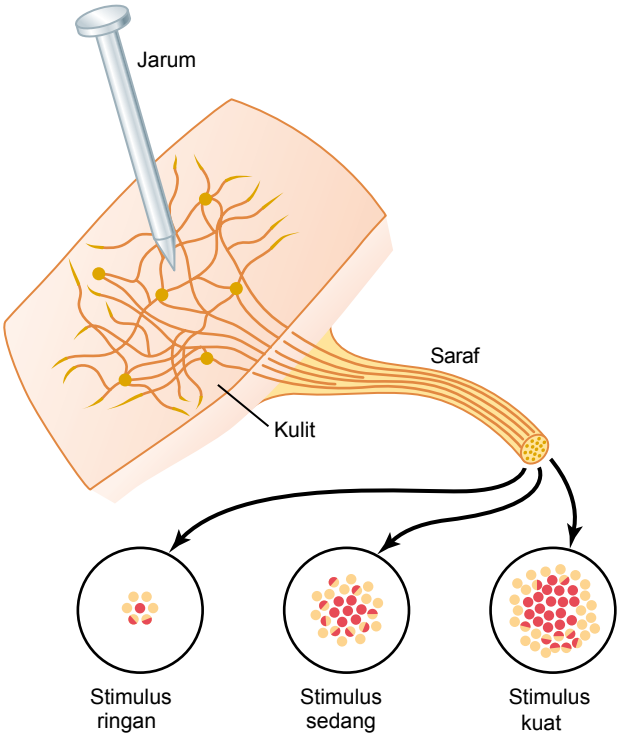
Grup IV
Serat tidak bermielin yang mengirimkan rasa nyeri, gatal, suhu, dan sensasi sentuhan kasar (diameter antara 0,5 sampai 2 mikrometer; ini adalah serat C dalam klasifikasi umum).

## Pengiriman Sinyal dengan Intensitas Berbeda pada Jaras Saraf—Sumasi Spasial dan Temporal

Salah satu sifat setiap sinyal yang harus selalu disampaikan adalah intensitas sinyal sebagai contoh, intensitas rasa nyeri. Gradasi intensitas yang berbeda ini dapat dikirimkan dengan menggunakan lebih banyak serat saraf paralel atau dengan cara mengirimkan lebih banyak potensial aksi sepanjang satu serat tunggal. Kedua mekanisme ini, masing-masing disebut *sumasi spasial* dan *sumasi temporal.*

**Sumasi Spasial.** Gambar 46-7 menggambarkan fenomena *sumasi spasial*, di mana kekuatan sinyal yang makin kuat dikirimkan dengan cara memperbanyak jumlah serat yang mengirimkannya. Gambar ini juga menunjukkan satu bagian kulit yang dipersarafi oleh sejumlah besar serat paralel untuk rasa nyeri yang berjalan sejajar. Setiap serat ini akan bercabang menjadi beratus-ratus *ujung saraf bebas* berukuran kecil yang mendeteksi rasa nyeri. Seluruh kelompok serat rasa nyeri sering kali menutupi suatu daerah kulit dengan diameter hingga 5 cm. Daerah ini disebut *lapangan reseptif (receptive field)* dari serat tersebut. Jumlah serat banyak di bagian tengah lapangan tetapi berkurang ke arah perifer. Kita dapat juga melihat dari gambar ini, bahwa cabang-cabang serat saling tumpang tindih dengan serat nyeri yang lain. Oleh karena itu, tusukan peniti pada kulit sering kali akan merangsang banyak ujung serat rasa nyeri secara bersama-sama. Bila tusukan peniti tadi diberikan di bagian pusat lapangan reseptor nyeri tertentu, kekuatan rangsang pada serat itu jauh lebih besar daripada bila rangsang diberikan di bagian perifer lapangan reseptor, karena jumlah ujung saraf bebas di tengah lapangan jauh lebih banyak daripada di bagian perifer.

Jadi, bagian bawah Gambar 46-7 menunjukkan tiga gambar yang terpisah, yakni potongan melintang berkas saraf yang berasal dari suatu daerah kulit. Di bagian kiri tampak efek dari rangsangan ringan, dengan hanya satu serat saraf yang terangsang dengan kuat (digambarkan dengan abu-abu) dengan beberapa yang berdekatan yang terangsang dengan ringan (diperlihatkan dengan setengah abu-abu). Kedua gambar lainnya adalah potongan melintang saraf yang dirangsang dengan rangsangan sedang dan rangsangan kuat; dan ditunjukkan jumlah serat yang terangsang meningkat secara progresif. Jadi, bila sinyal semakin kuat semakin banyak serat yang mengirimkan sinyal. Fenomena ini disebut *sumasi spasial.*



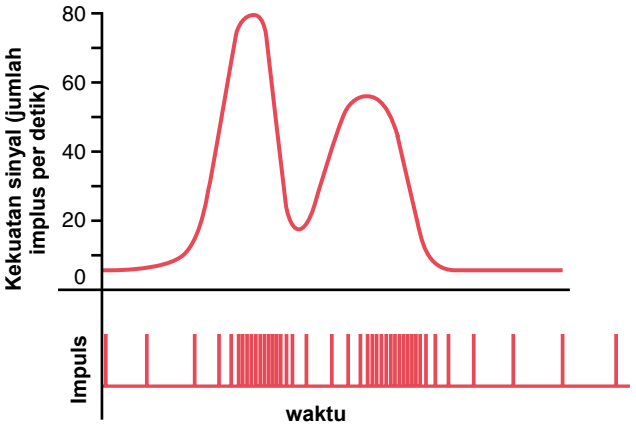

**Gambar 46-7** Pola perangsangan serat nyeri pada saraf akibat tusukan jarum di suatu daerah kulit. Ini adalah contoh *sumasi spasial/ruang.*

**Sumasi Temporal.** Cara kedua yang dapat digunakan untuk mengirimkan sinyal yang lebih kuat adalah dengan cara memperbesar *frekuensi* impuls saraf pada setiap serat, yang disebut *sumasi temporal.* Gambar 46-8 memperlihatkan sumasi ini, gambar bagian atas memperlihatkan kekuatan sinyal yang berubah-ubah dan gambar bagian bawah menunjukkan pengiriman impuls yang sesungguhnya dari suatu serat saraf.

## Pengiriman dan Pengolahan Sinyal dalam Kelompok Neuron

Sistem saraf pusat tersusun atas beribu-ribu sampai berjuta-juta kumpulan neuron; beberapa di antaranya mengandung sedikit neuron, sedangkan yang lain mengandung banyak sekali neuron. Sebagai contoh, korteks serebri secara keseluruhan dapat dianggap sebagai satu kumpulan neuron yang luas. Kumpulan neuron lainnya meliputi ganglia basalis dan nukleus spesifik dalam talamus, serebelum, mesensefalon, pons, dan medula. Juga, seluruh bagian dorsal substansi abu-abu medula spinalis dapat dianggap sebagai satu kumpulan neuron yang panjang.

Setiap kumpulan neuron mempunyai susunan khususnya sendi-



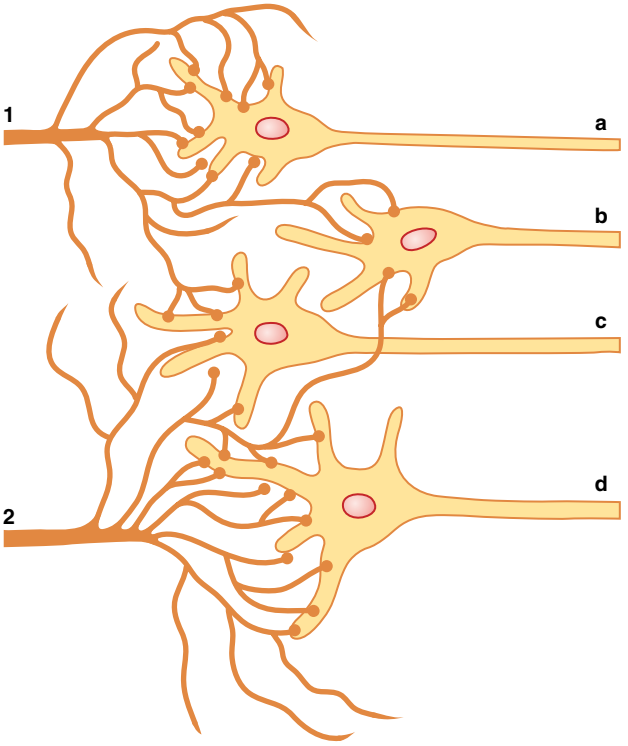

**Gambar 46-8** Penerjemahan kekuatan sinyal menjadi serangkaian frekuensi dari impuls saraf yang termodulasi, yang menunjukkan kekuatan sinyal (atas), dan impuls saraf yang terpisah (*bawah*). Ini adalah contoh *sumasi temporal.*

-ri yang menyebabkan setiap kumpulan neuron mengolahsinyal menurut caranya sendiri yang unik, sehingga memungkinkan kerja sama keseluruhan kumpulan neuron itu untuk menghasilkan berbagai fungsi sistem saraf. Walaupun fungsinya berbeda, kumpulan neuron juga mempunyai banyak kesamaan prinsip fungsi, seperti yang akan dijelaskan pada halaman berikut.

## Penyampaian Sinyal melalui Kumpulan Neuron

**Susunan Neuron untuk Penyampaian Sinyal.**

Gambar 46-9 merupakan diagram skematik beberapa neuron yang berada dalam suatu kumpulan neuron, memperlihatkan serat "masukan" di sebelah kiri dan serat "keluaran" di sebelah kanan. Setiap serat masukan membagi diri beratus-ratus sampai beribu-ribu kali, sehingga ada seribu atau lebih ujung serat yang menyebar ke dalam suatu daerah yang luas pada kumpulan neuron untuk bersinaps dengan dendrit atau badan sel neuron-




**Gambar 46-9** Susunan dasar suatu kumpulan neuron.

dalam kumpulan itu. Dendrit biasanya juga bercabang-cabang dan menyebar sampai ratusan hingga ribuan mikro-meter di dalam kumpulan.

Daerah neuron yang terangsang oleh setiap serat yang masuk ke daerah tersebut disebut *lapangan rangsangan (stimulatory field).* Perhatikan pada Gambar 46-9 bahwa terdapat banyak terminal dari serat masukan yang terletak pada neuron yang terdekat dalam "lapangan"nya, namun jumlah terminal menjadi semakin sedikit pada neuron yang jaraknya lebih jauh.

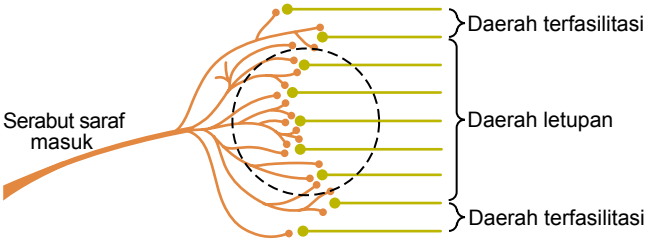
### Ambang Rangsang dan Bawah Ambang Rangsang

**Stimuli—Eksitasi atau Fasilitasi.** Dalam pembicaraan mengenai fungsi sinaptik pada Bab 45, telah diingatkan bahwa letupan suatu terminal prasinaptik tunggal yang bersifateksitasi hampir tidak pernah menyebabkan potensial aksi pada neuron pascasinaptik. Malahan, sejumlah besar terminal serat masukan harus mengeluarkan letupan pada neuron yang sama baik secara simultan maupun secara beruntun dengan cepat agar terjadi eksitasi. Contohnya, pada Gambar 46-9, kita dapat menganggap bahwa enam terminal saraf harus mengeluarkan letupan hampir secara bersamaan agar dapat merangsang setiap neuron. Bila kita hitung jumlah terminal neuron dari setiap serat masukan, kita akan melihat bahwa *serat masukan 1* mempunyai jumlah terminal yang lebih dari cukup untuk dapat menyebabkan *neuron a* mencetuskan letupan. Oleh karena itu, rangsangan yang berasal dari serat masukan 1 menuju ke neuron ini disebut sebagai *rangsangan eksitatorik (excitatory stimulus),* atau disebut juga *rangsangan atas ambang (suprathreshold stimulus)* karena besarnya rangsangan ini melebihi nilai ambang yang dibutuhkan untuk terjadinya eksitasi.

Serat masukan 1 juga akan menyebarkan terminalnya ke neuron b dan c namun tak cukup untuk menimbulkan eksitasi. Meskipun demikian, letupan yang dikeluarkan oleh terminal-terminal ini akan menyebabkan kedua neuron tersebut berada dalam keadaan yang lebih mudah dirangsang oleh sinyal-sinyal dari serat saraf lainnya. Oleh karena itu, rangsangan yang menuju ke neuron ini disebut *rangsangan bawah ambang (subthreshold stimulus)*, dan neuron-neuron ini dikatakan berada dalam keadaan terfasilitasi.

Demikian pula pada serat masukan 2, rangsangan yang menuju ke *neuron d* merupakan rangsangan atas ambang, dan rangsangan yang menuju ke neuron b dan c merupakan rangsang bawah ambang, tetapi merupakan rangsangan fasilitasi.

Gambar 46-9 menggambarkan kumpulan neuron yang sangat padat, karena setiap serat masukan biasanya mempunyai percabangan terminal saraf menuju beratus-ratus atau beribu-ribu neuron yang terletak dalam suatu "lapangan", seperti yang dalam Gambar 46-10. Di bagian tengah lapangan dalam gambar ini, diperlihatkan sebagai daerah lingkaran, semua neu-




**Gambar 46-10** Daerah "letupan" dan "terfasilitasi" suatu kumpulan neuron.

-ronterangsang oleh serat-serat masukan. Oleh karena itu, daerah ini disebut *daerah letupan (discharge zone)* dari serat-serat masukan, disebut juga *daerah eksitasi (excited zone)* atau *daerah liminal (daerah batas).* Pada setiap sisi, neuron berada dalam keadaan mudah dirangsang (terfasilitasi) namun tidak tereksitasi, dan daerah ini disebut daerah fasilitasi, atau disebut juga *daerah bawah ambang* atau *daerah subliminal.*

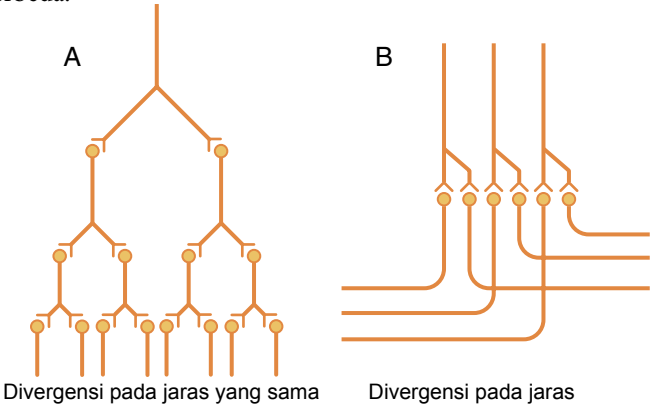
**Penghambatan Kumpulan Neuron.** Kita harus mengingat pula bahwa beberapa serat masukan akan menghambat neuron, bukan merangsang. Keadaan ini berlawanan dengan keadaan fasilitasi, dan seluruh lapangan tempat cabang-cabang penghambat disebut *daerah inhibisi.* Derajat penghambatan di bagian pusat daerah ini besar karena banyaknya ujung-ujung saraf yang berakhir di bagian pusat; dan semakin ke tepi jumlahnya semakin sedikit.

## Divergensi Sinyal yang Melewati Kumpulan Neuron

Sering kali penting bagi sinyal lemah yang memasuki suatu kumpulan neuron, untuk dapat merangsang lebih banyak serat saraf yang meninggalkan kumpulan neuron. Fenomena ini disebut *divergensi.* Terdapat dua jenis utama divergensi, dan keduanya mempunyai tujuan yang berbeda.

Gambar 46-11A memperlihatkan divergensi tipe pembesaran *(amplifying).* Keadaan ini berarti bahwa suatu sinyal masukan yang memasuki rangkaian kumpulan jaras neuron akan menyebar ke lebih banyak neuron. Jenis divergensi ini merupakan ciri khas jaras kortikospinal untuk mengatur otot rangka, dengan kemampuan sel piramid besar tunggal dalam korteks motorik, dalam keadaaan sangat terfasilitasi, untuk mengeksitasi sebanyak 10.000 serat otot.

Divergensi tipe kedua, diperlihatkan pada Gambar 46-11B, adalah *divergensi menuju banyak jaras (multiple tracts).* Pada kasus ini, sinyal dikirimkan dari kumpulan neuron ke dua arah. Contoh, informasi yang dikirimkan di kolumna dorsalis medula spinalis akan melewati dua jalur pada bagian bawah otak: (1) menuju ke serebelum, dan (2) melewati bagian bawah otak menuju talamus dan korteks serebri. Demikian juga, di dalam talamus hampir semua informasi sensorik akan diteruskan ke struktur talamus yang lebih dalam dan dalam waktu yang bersamaan ke berbagai daerah yang korteks serebri yang berbeda.




**Gambar** "Divergensi" pada jaras neuron.A, Divergensi pada satu jaras akan menyebabkan "amplifikasi/pembesaran" sinyal. B, Divergasi menuju ke banyak jaras untuk menyebarkan sinyal ke daerah-daerah terpisah.

## Konvergensi Sinyal

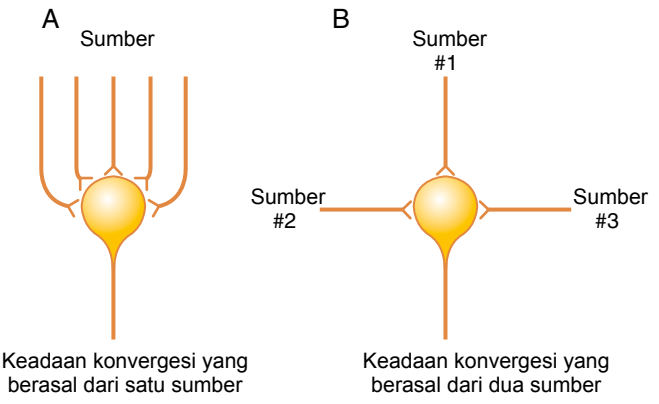
Konvergensi berarti sinyal-sinyal dari banyak serat masukan menyatu untuk mengeksitasi neuron tunggal. >Gambar 46-12A memperlihatkan *konvergensi dari sumber tunggal,* yaitu banyak terminal dari serat masukan tunggal berakhir pada neuron yang sama. Pentingnya keadaan ini adalah bahwa neuron hampir tidak pernah tereksitasi oleh potensial aksi yang berasal dari satu terminal serat masukan. Tapi potensial aksi yang berkonvergensi pada neuron dari banyak terminal cukup untuk menimbulkan sumasi spasial sehingga neuron mencapai nilai ambang yang dibutuhkan untuk pencetusan potensial aksi.

*Konvergensi dapat juga disebabkan dari sinyal-sinyal masukan (eksitasi atau inhibisi) dari bermacam-macam sumber,* seperti yang diperlihatkan pada Gambar 46-12B. Contoh, interneuron medula spinalis menerima sinyal-sinyal konvergensi yang berasal dari (1) serat saraf perifer yang masuk ke dalam medula spinalis, (2) serat propriospinal yang berjalan dari satu segmen medula spinalis menuju segmen lainnya, (3) serat kortikospinal yang berasal dari korteks serebri, dan (4) beberapa jaras panjang lainnya yang turun dari otak menuju medula spinalis. Selanjutnya, sinyal yang berasal dari interneuron-interneuron ini akan menyatu pada neuron motorik anterior untuk mengatur fungsi otot.

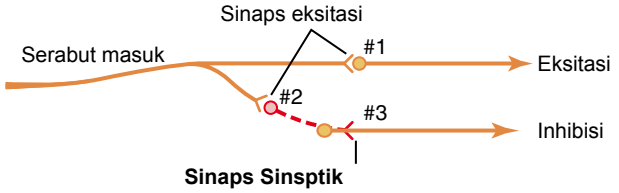
Konvergensi tersebut memungkinkan *sumasi* informasi-informasi yang berasal dari bermacam-macam sumber, dan respons akhirnya merupakan sumasi efek dari semua jenis informasi tadi. Konvergensi merupakan salah satu peristiwa yang penting, karena melalui cara ini sistem saraf pusat dapat menghubungkan, menggabungkan, dan menyortir bermacam-macam informasi.

## Sirkuit Neuronal dengan Sinyal Keluaran yang Bersifat Eksitasi dan Inhibisi

Kadang sinyal yang memasuki suatu kumpulan neuron menghasilkan sinyal keluar yang bersifat eksitasi dalam satu arah, dan pada saat yang sama juga menimbulkan sinyal inhibisi ke arah lain. Contohnya, pada saat sinyal eksitasi dikirimkan oleh suatu sekelompok neuron dalam medula spinalis agar terjadi gerakan maju dari kaki, sebuah sinyal inhibisi juga dihantarkan melalui sekumpulan neuron yang terpisah untuk menghambat otot-otot di bagian belakang kaki sehingga otot-otot ini tidak akan melawan gerakan maju kaki tadi. Tipe sirkuit ini merupakan ciri khas pengaturan semua pasangan otot antagonistik, dan disebut *sirkuit inhibisi timbal-balik (resiprocal inhibition circuit).*




**Gambar 46-12** "Konvergensi" dari banyak serat masukan pada satu neuron. A, Serat masukan yang berasal dari neuron tunggal. B, Serat masukan yang berasal dan banyak sumber.




**Gambar 46-13** Sirkuit inhibisi. Neuron 2 adalah suatu neuron inhibisi.

Gambar 46-13 menjelaskan cara yang digunakan untuk menghasilkan inhibisi. Serat-serat masukan secara langsung merangsang jaras keluar yang bersifat eksitasi, namun serat-serat itu juga merangsang *neuron inhibisi* perantara (neuron 2) yang kemudian menyekresi jenis zat transmiter lain untuk mengham-bat jaras keluar kedua dari kumpulan neuron. Tipe sirkuit ini juga berguna untuk menghambat aktivitas yang berlebihan pada beberapa bagian otak.

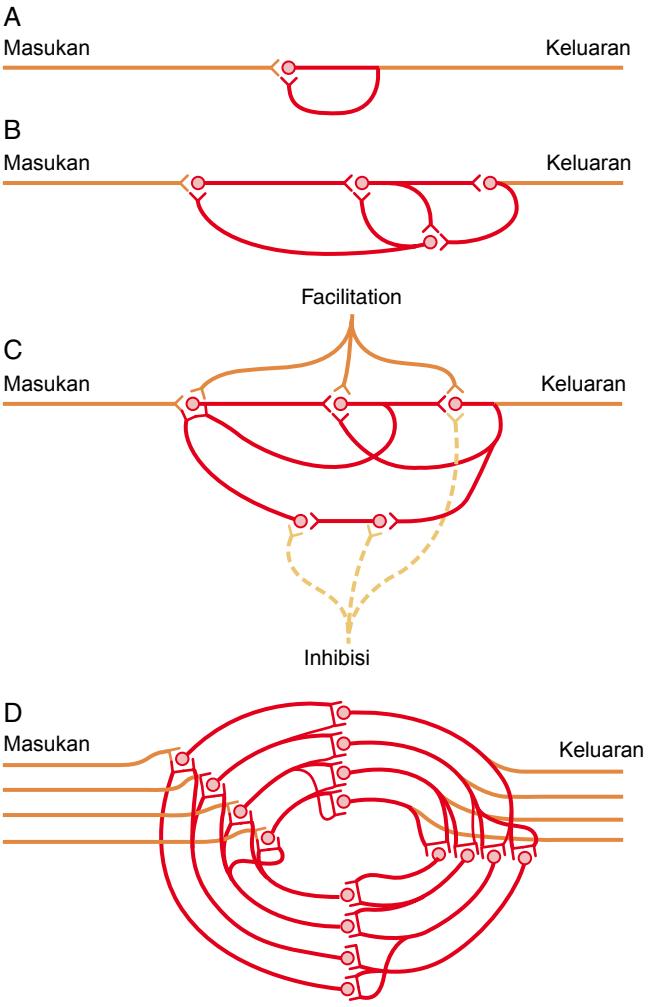
## Perpanjangan Sinyal oleh Kumpulan Neuron —"Pascaletupan"

Sampai sejauh ini, kita hanya membahas sinyal-sinyal yang diteruskan melalui kumpulan neuron. Biarpun begitu, dalam banyak keadaan, sinyal yang masuk ke dalam suatu kumpulan dapat menyebabkan perpanjangan waktu pengeluaran letupan, disebut *pascaletupan (after discharge)*, yang berlangsung selama beberapa milidetik sampai beberapa menit setelah berakhirnya sinyal masukan. Mekanisme paling penting yang menyebabkan timbulnya pascaletupan adalah sebagai berikut.

**Pascaletupan Sinaptik.** Bila suatu sinaps eksitatorik me-rangsang permukaan dendrit atau soma neuron, pada neuron akan timbul potensial listrik pascasinaptik dan berlangsung sampai beberapa milidetik, terutama bila melibatkan zat transmiter sinaptik dengan durasi kerja lama *(long-acting synaptic transmitter substance)*. Selama potensial ini tetap ada, potensial ini masih dapat merangsang neuron, sehingga neuron masih dapat mengirimkan impuls keluar yang terus-menerus, seperti yang telah dijelaskan pada Bab 45. Jadi, sebagai akibat dari mekanisme "pascaletupan" sinaptik itu sendiri, satu sinyal masukan yang datangnya seketika dapat menyebabkan timbulnya sinyal keluar yang berlangsung secara terus-menerus (serangkaian letupan yang beruntun) yang akan berlangsung selama beberapa milidetik.

**Sirkuit Reverberasi (Bergaung) akibat Perpanjangan Waktu sinyal.** Salah satu sirkuit yang paling penting dan seluruh sirkuit sistem saraf adalah *sirkuit reverberasi* atau sirkuit bergaung *(oscilatory)*. Sirkuit ini disebabkan oleh umpan balik positif di dalam sirkuit neuronal, umpan balik ini merangsang kembali masukan pada sirkuit yang sama. Jadi, sekali terangsang, sirkuit itu dapat mengeluarkan letupan berulang-ulang untuk waktu yang lama.

Pada Gambar 46-14 ditunjukkan beberapa macam kemungkinan bentuk sirkuit bergaung. Bentuk sirkuit bergaung yang paling sederhana, ditunjukkan pada Gambar 46-14A, melibatkan satu neuron. Pada keadaan ini, neuron tunggal hanya mengirimkan satu serat saraf kolateral yang kembali menuju ke dendrit atau somanya untuk merangsang kembali dendrit atau soma itu sendiri. Walaupun sirkuit jenis ini mungkin bukan jenis yang penting, menurut teori, sekali neuron mengeluarkan letupan, rangsangan umpan balik itu akan mempertahankan neuron agar tetap mengeluarkan letupan yang berkelanjutan.

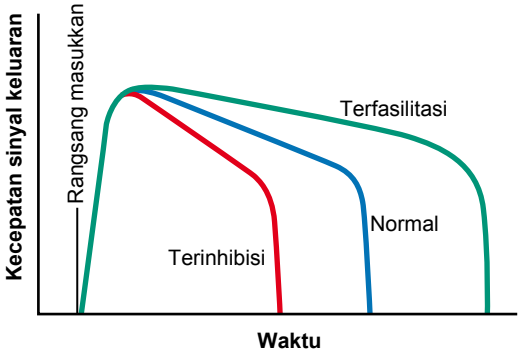



**Gambar 46-14** Sirkuit bergaung dengan peningkatan kompleksitas.

Gambar 46-14B menggambarkan beberapa neuron tambahan dalam sirkuit umpan balik, yang akan menyebabkan timbulnya perlambatan yang lebih lama antara rangsangan awal dengan timbulnya sinyal umpan balik. Gambar 46-14C menggambarkan sistem yang lebih kompleks di mana serat inhibisi dan serat fasilitasinya berada pada satu sirkuit bergaung. Sinyal fasilitasi akan memperbesar intensitas dan frekuensi reverberasi, sedangkan sinyal inhibisi akan menurunkan atau menghentikan timbulnya reverberasi.

Gambar 46-14D menjelaskan bahwa sebagian besar jaras reverberasi terdiri atas banyak serat yang berjalan sejajar. Pada setiap sinaps, serat terminal akan menyebar secara luas. Pada sistem ini, jumlah sinyal reverberasi dapat lemah atau kuat, bergantung pada berapa banyak serat sejajar yang terlibat pada reverberasi.

**Sifat-sifat Perpanjangan Sinyal dari Sirkuit Reverberasi.** Gambar 46-15 menjelaskan sinyal-sinyal keluaran yang berasal dari sirkuit reverberasi umum. Rangsang masukan dapat berlangsung sela-ma 1 milidetik atau lebih, namun keluarannya dapat bertahan selama beberapa milidetik atau bahkan beberapa menit. Gambar ini memper-lihatkan bahwa intensitas sinyal keluaran pada tahap permulaan re-verberasi akan meningkat sampai nilai yang tinggi dan kemudian berkurang sampai suatu titik kritis, di mana kekuatan sinyal menda-dak hilang sepenuhnya. Penyebab dari penghentian reverberasi yang-




**Gambar 46-15** Pola umum sinyal keluaran yang berasal dari sirkuit bergaung yang menyertai rangsang masukan tunggal, memperlihatkan akibat dari fasilitasi dan inhibisi.

tiba-tiba ini adalah kelelahan taut sinaptik dalam sirkuit. Kelelahan setelah tingkat kritis tertentu akan menurunkan rangsangan pada neuron berikutnya dalam sirkuit di bawah nilai ambang rangsang, dan dengan demikian rangsang balik sirkuit tiba-tiba terputus.

Lama kerja seluruh sinyal sebelum penghentian dapat juga dikendalikan oleh sinyal dari bagian lain otak yang menghambat atau memudahkan perangsangan sirkuit. Pola sinyal keluaran yang hampir sama direkam dari saraf-saraf motorik yang merangsang otot-otot yang terlibat dalam refleks fleksor setelah rangsangan rasa nyeri pada kaki (akan diperlihatkan pada Gambar 46-18).

## Sinyal Keluaran yangTerus-Menerus dari Beberapa Sirkuit Neuronal

Beberapa sirkuit neuronal memancarkan sinyal keluaran secara terus-menerus tanpa adanya sinyal eksitasi yang masuk. Paling sedikit ada dua mekanisme yang dapat menyebabkan keadaan ini: (1) rangsangan intrinsik neuron yang terus-menerus dan (2) sinyal reverberasi yang terus-menerus.

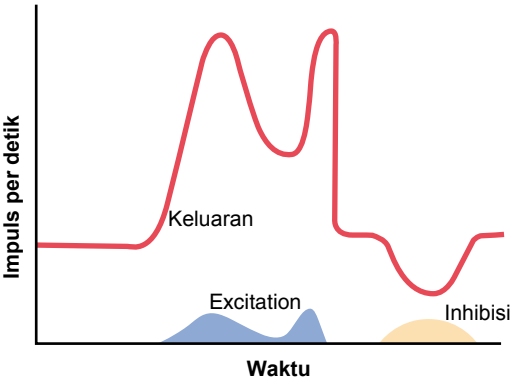
### Peletupan Terus-Menerus yang Disebabkan oleh Eksitabilitas Intrinsik Neuron.

Seperti halnya jaringan-jaringan lain yang peka rangsang, bila potensial membrannya naik sampai di atas nilai ambang tertentu, neuron mencetuskan potensial aksi berulang-ulang. Potensial membran banyak neuron pada keadaan normal bahkan cukup tinggi untuk dapat memancarkan impuls secara terus-menerus. Keadaan ini terutama terjadi pada banyak neuron dalam serebelum, seperti halnya dalam sebagian besar interneuron medula spinalis. Kecepatan pemancaran impuls oleh sel-sel ini dapat ditingkatkan oleh sinyal fasilitasi atau dapat diturunkan oleh sinyal inhibisi; sinyal inhibisi sering kali dapat menurunkan kecepatan peletupan sampai nol.

### Pemancaran Sinyal Terus-Menerus dari Sirkuit Bergaung sebagai Cara Penyampaian Informasi.

Sirkuit bergaung yang belum mengalami kelelahan untuk menghentikan reverberasi merupakan suatu sumber bagi impuls yang dipancarkan terus-menerus. Impuls eksitatorik yang memasuki kumpulan reverberasi dapat meningkatkan sinyal keluaran, sementara inhibisi dapat menurunkan atau bahkan memadamkan sinyal.

Gambar 46-16 menggambarkan suatu sinyal keluaran yang berlangsung terus-menerus yang berasal dari kumpulan neuron. Kumpulan dapat memancarkan impuls karena eksitabilitas intrinsik neuron *(intrinsic neuronal excitability)* atau sebagai akibat dari reverberasi. Perhatikan bahwa sinyal masukan yang sifatnya eksitasi-




**Gambar 46-16** Pengeluaran sinyal terus-menerus baik dari sirkuit bergaung maupun dari kumpulan neuron intrinsik. Gambar ini juga menje[askan pengaruh sinyal masukan yang bersifat eksitasi atau inhibisi.

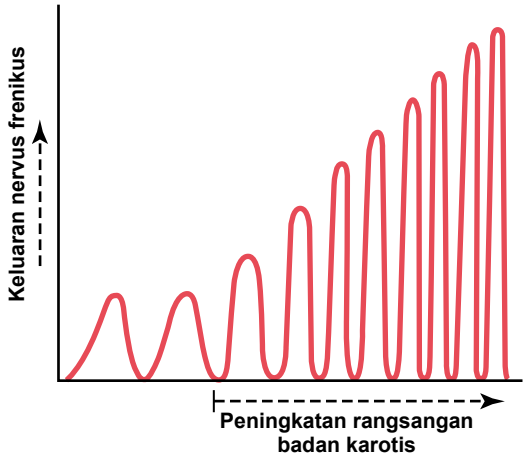
akan sangat memperbesar sinyal keluaran, sedangkan sinyal masukan yang sifatnya inhibisi akan sangat menurunkan sinyal keluaran. Mereka yang biasa bermain dengan alat transmiter radio akan mengenali hal ini sebagai semacam *gelombang pembawa (carrier wave)* pada pengiriman informasi. Jadi, sinyal pengatur yang sifatnya eksitasi atau inhibisi bukan merupakan penyebab sinyal keluaran, namun sinyal itu mengatur perubahan tingkat intensitasnya. Perhatikan bahwa sistem gelombang pembawa ini menyebabkan *penurunan* intensitas sinyal seperti halnya dengan *peningkatan* intensitas, di mana sampai saat ini, tipe penyampaian informasi seperti yang telah kita bicarakan terutama merupakan informasi yang sifatnya positif daripada informasi yang sifatnya negatif. Jenis penyampaian informasi seperti ini digunakan oleh sistem saraf otonom untuk mengatur beberapa fungsi seperti tonus pembuluh darah, tonus usus, derajat konstriksi iris di mata, dan frekuensi denyut jantung. Setiap sinyal perangsangan saraf dapat ditingkatkan atau diturunkan oleh sinyal masukan tambahan ke dalam jaras neuron reverberasi.

## Sinyal Keluaran Ritmis

Banyak sirkuit neuronal memancarkan sinyal keluar secara ritmis contohnya, sinyal pernapasan ritmis yang berasal dari pusat pernapasan di medula dan pons. Sinyal pernapasan ritmis berlangsung terus-menerus sepanjang hidup. Sinyal ritmis lainnya, seperti yang menyebabkan gerakan menggaruk pada kaki belakang anjing atau gerakan berjalan binatang mana pun, membutuhkan rangsang masukan pada sirkuit yang sesuai untuk memicu sinyal ritmis.

Semua atau hampir semua sinyal ritmis yang telah diteliti, ternyata berasal dan sirkuit bergaung atau rangkaian sirkuit bergaung yang berurutan yang menghasilkan sinyal eksitatorik atau inhibitorik dalam suatu jaras melingkar yang dikirimkan dari satu kumpulan neuron ke kumpulan neuron berikutnya.

Sinyal eksitatorik atau inhibitorik juga dapat meningkatkan atau menurunkan amplitudo sinyal keluaran ritmis. Contoh, Gambar 46-17 menggambarkan perubahan sinyal keluaran pernapasan pada nervus frenikus. Bila badan karotis terangsang oleh defisiensi oksigen pada arteri, baik frekuensi maupun amplitudo sinyal keluaran ritmis pernapasan akan meningkat secara progresif.




**Gambar 46-17** Keluaran sumasi impuls saraf yang bersifat ritmis dari pusat pernapasan, memperlihatkan bahwa peningkatan perangsangan badan karotis yang progresif dapat meningkatkan intensitas dan frekuensi sinyal nervus frenikus menuju ke diafragma untuk meningkatkan pernapasan.

## Instabilitas dan Stabilitas Sirkuit Neuronal

Hampir setiap bagian otak baik secara langsung maupun tidak langsung berhubungan dengan setiap bagian lainnya, dan keadaan ini menimbulkan masalah yang serius. Bila bagian pertama merangsang bagian kedua, bagian kedua merangsang bagian ketiga, bagian ketiga merangsang bagian keempat, begitu seterusnya sampai akhirnya sinyal itu merangsang bagian yang pertama lagi, maka sinyal eksitasi yang masuk ke dalam setiap bagian otak akan menimbulkan siklus perangsangan kembali/ reeksitasi yang berlangsung secara terus-menerus di seluruh bagian otak. Bila keadaan ini terjadi, otak akan dibanjiri oleh massa sinyal reverberasi yang tak teratur sinyal-sinyal yang tidak mengangkut informasi, namun akan memakai sirkuit-sirkuit neuronal dalam otak sehingga tidak dapat digunakan untuk penyampaian informasi. Keadaan ini terjadi pada daerah yang luas dalam otak selama *kejang epileptik*. Bagaimana sistem saraf pusat mencegah agar hal ini tak sampai terjadi sepanjang waktu? Jawabannya terletak pada dua mekanisme dasar yang berfungsi pada sistem saraf pusat: (1) sirkuit penghambat *(inhibitory circuit)*, dan (2) kelelahan sinaps.

### Sirkuit Penghambat sebagai Mekanisme untuk Menstabilkan Fungsi Sistem Saraf

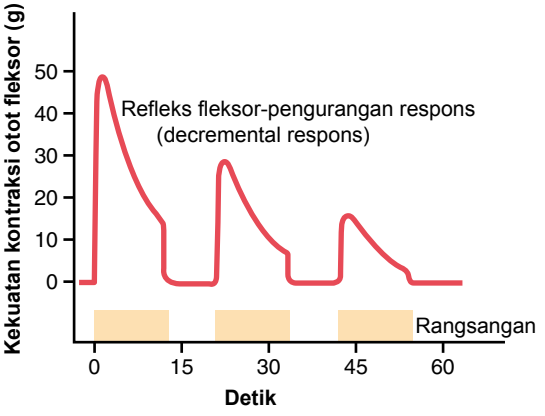
Terdapat dua jenis sirkuit penghambat pada daerah yang luas dalam otak yang membantu mencegah penyebaran sinyal-sinyal yang berlebihan: (1) sirkuit umpan balik penghambat yang kembali dari ujung jaras menuju neuron-neuron eksitatorik awal pada jaras yang sama sirkuit ini terdapat dalam hampir semua jaras saraf sensorik dan menghambat neuron masukan atau neuron perantara pada jaras sensorik sewaktu terminal neuron berada dalam keadaan sangat tereksitasi; dan (2) beberapa kumpulan neuron yang menggunakan pengaturan inhibisi kasar pada daerah yang luas dalam otak contohnya, banyak ganglia basalis menggunakan pengaruh hambatan ini terhadap sistem pengatur otot.

### Kelelahan Sinaps sebagai Cara Menstabilkan Sistem Saraf

Kelelahan pada sinaps berarti pengiriman sinaptik menjadi lebih lemah, lebih lama, dan dengan periode eksitasi lebih kuat. Gambar 46-18 menggambarkan tiga rekaman refleks fleksor berurutan pada seekor binatang yang telapak kakinya diberi rangsang rasa nyeri. Perhatikan bahwa pada setiap rekaman tampak kekuatan kontraksi "berkurang" secara progresif jadi, kekuatannya akan menghilang; efek ini kebanyakan disebabkan adanya kelelahan sinaps pada sirkuit refleks fleksor. Selanjutnya, bila interval antara rangkaian refleks fleksor itu semakin dekat, intensitas respons refleks selanjutnya makin berkurang pula.

**Penyesuaian Otomatis Jangka Pendek pada Sensitivitas Jaras oleh Mekanisme Kelelahan.** Sekarang marilah kita terapkan fenomena kelelahan ini pada jaras-jaras lain yang ada dalam otak. Jaras yang terlalu banyak dipakai biasanya akan mengalami kelelahan sehingga sensitivitas jaras berkurang. Sebaliknya, jaras yang kurang sering dipakai akan istirahat dan kepekaannya meningkat. Jadi, kelelahan dan pemulihan dari kelelahan penting sebagai cara mengatur kepekaan dalam jangka pendek bagi bermacam-macam sirkuit sistem saraf. Hal tersebut membantu sirkuit sistem saraf untuk dapat bekerja dalam rentang kepekaan agar fungsi saraf efektif.

**Perubahan Jangka Panjang Sensitivitas Sinaptik Akibat Peningkatan atau Penurunan Reseptor Sinaptik secara Otomatis.** Kepekaan jangka panjang pada sinaps dapat sangat diubah dengan peningkatan jumlah protein reseptor di bagian sinaps sewaktu sinaps kurang aktif, dan pengurangan reseptor sewaktu sinaps sangat aktif. Mekanismenya adalah sebagai berikut: Protein reseptor dibentuk secara konstan oleh retikulum endoplasma sistem aparatus Golgi dan secara konstan pula disisipkan ke dalam reseptor membran sinaptik neuron. Namun, bila sinaps terlalu aktif sehingga terlalu banyak zat transmiter yang berikatan dengan protein reseptor, banyak dari reseptor ini yang diinaktivasi dan dipindahkan dari membran sinaptik.




**Gambar 46-18** Serangkaian refleks fleksor yang menggambarkan kelelahan pengiriman sinyal pada jaras refleks.

Hal ini sebenarnya menguntungkan sebab peningkatan atau penurunan reseptor, seperti mekanisme pengatur lainnya yang berfungsi untuk penentuan sensitivitas sinaptik, akan terus-menerus mengatur kepekaan setiap sirkuit sampai pada suatu nilai yang dibutuhkan agar timbul fungsi yang sesuai. Pikirkanlah sejenak betapa seriusnya bila pada sebagian kecil sirkuit kepekaannya menjadi sangat tinggi di atas normal; dapat diduga akan timbul kram otot terus-menerus, kejang, kelainan psikotik, halusinasi, ketegangan mental, dan kelainan saraf lainnya. Namun untungnya, setiap kali sirkuit menjadi sangat aktif, pengaturan otomatis akan mengatur kembali kepekaan sirkuit sampai pada batas reaksi yang masih dapat dikendalikan.

## Daftar Pustaka


Bensmaia SJ: Tactile intensity and population codes, Behav Brain Res 190:165, 2008.

Buzsaki G: Large-scale recording of neuronal ensembles, *Nat Neurosci* 7:446, 2004.

Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM: Noise in the nervous system, *Nat Rev Neurosci* 9:292, 2008.

Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability, *J Neurophysiol* 100:1160, 2008.

Gandevia SC: Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue, *Physiol* Rev 81:1725, 2001.

Gebhart GF: Descending modulation of pain, Neurosci Biobehav Rev 27:729, 2004.

Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells, *Physiol* Rev 81:685, 2001.

Housley GD, Bringmann A: Reichenbach A Purinergic signaling in special senses, Trends Neurosci 32:128, 2009.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, ed 4, New, York, 2000, McGraw-Hill.

Katz DB, Matsunami H, Rinberg D, et al: Receptors, circuits, and behaviors: new directions in chemical senses, *J Neurosci* 28:11802, 2008.rLumpkin EA,

Caterina MJ: Mechanisms of sensory transduction in the skin, *Nature* 445:858, 2007.

Pearson KG: Neural adaptation in the generation of rhythmic behavior, *Annu Rev Physiol* 62:723, 2000.

Pugh JR, Raman IM: Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei, *Trends Neurosci* 32:170, 2009.rRamocki MB,

Zoghbi HY: Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes, *Nature* 455:912, 2008.

Richerson GB, Wu Y: Dynamic equilibrium of neurotransmitter transporters: not just for reuptake anymore, *J Neurophysiol* 90:1363, 2003.rSchepers RJ,

Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents, *Neurosci Biobehav Rev* 33:205, 2009.

Schoppa NE: Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space, *Nat Neurosci* 12:103, 2009.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, et al: Dendritic excitability and synaptic plasticity, *Physiol Rev* 88:769, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron, *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.

# Sensasi Somatik: I. Susunan Umum, Indra Taktil, dan Posisi



Pengindraan *somatik* adalah mekanisme saraf yang mengumpulkan informasi sensorik dari seluruh tubuh. Pengindraan ini berbeda dengan *indra khusus* (*pancaindra*), yaitu indra penglihatan, pendengaran, penghidu, pengecap, dan keseimbangan.

## Klasifikasi Indra Somatik

Indra somatik dapat diklasifikasikan menjadi tiga tipe fisiologis: (1) *indra somatik mekanoreseptif* yang meliputi sensasi taktil dan posisi yang dirangsang oleh pemindahan secara mekanis beberapa jaringan tubuh (2) *indra termoreseptif,* yang mendeteksi panas dan dingin; serta (3) *indra rasa nyeri,* yang diaktifkan oleh setiap faktor yang merusak jaringan.

Bab ini membicarakan indra taktil dan posisi mekanoreseptif. Bab 48 membicarakan indra termoreseptif dan nyeri. Indra taktil meliputi indra raba, tekanan, getaran, dan gatal, sedangkan indra posisi meliputi indra posisi statis dan kecepatan pergerakan.

**Klasifikasi Lain Sensasi Somatik.** Sensasi somatik juga sering dikelompokkan bersama dalam kelas yang lain, yakni sebagai berikut.

*Sensasi eksteroreseptif* yang berasal dari permukaan tubuh. *Sensasi proprioseptif* adalah sensasi yang berhubungan dengan keadaan fisik tubuh, meliputi sensasi posisi, sensasi tendon dan otot, sensasi tekan yang berasal dari telapak kaki, dan sensasi keseimbangan (sering dianggap sebagai sensasi "khusus", bukan suatu sensasi somatik).

*Sensasi viseral* merupakan sensasi yang berasal dari organ visera tubuh; secara khusus istilah ini sering kali dipakai untuk menyatakan sensasi berasal dari organ dalam.

*Sensasi dalam* merupakan sensasi yang berasal dari organ-organ dalam, seperti fasia, otot, dan tulang. Sesansi ini terutama meliputi tekanan "dalam", nyeri, dan getaran.

## Deteksi dan Pengiriman Sensasi Taktil

**Hubungan antara Sensasi Taktil Raba, Tekanan, dan Getaran.** Walaupun sensasi raba, tekan, dan getaran sering kali digolongkan secara terpisah, semua sensasi ini dapat dideteksi oleh jenis reseptor yang sama. Terdapat tiga perbedaan utama di antara sensasi tersebut: (1) sensasi raba umumnya disebabkan oleh perangsangan reseptor taktil yang terdapat di kulit dan dalam jaringan tepat di bawah kulit; (2) sensasi tekan umumnya disebabkan oleh adanya perubahan pada jaringan yang lebih dalam, dan (3) sensasi getaran disebabkan oleh sinyal sensorik berulang-ulang yang cepat, tapi beberapa beberapa reseptor yang digunakan merupakan reseptor yang sama yang digunakan juga untuk raba dan tekan.

**Reseptor Taktil.** Terdapat paling sedikit 6 jenis reseptor taktil, tapi sebenarnya masih banyak terdapat reseptor taktil yang serupa. Beberapa digambarkan pada Gambar 46-1 bab sebelumnya; sifat-sifat khususnya adalah sebagai berikut.

Pertama, beberapa *ujung saraf bebas,* yang dapat dijumpai di semua bagian kulit dan jaringan-jaringan lainnya, dapat mendeteksi raba dan tekan. Contohnya, bahkan kontak ringan pada kornea mata, yang tidak mengandung jenis ujung saraf lain kecuali ujung saraf bebas, dapat merasakan sensasi raba dan tekan.

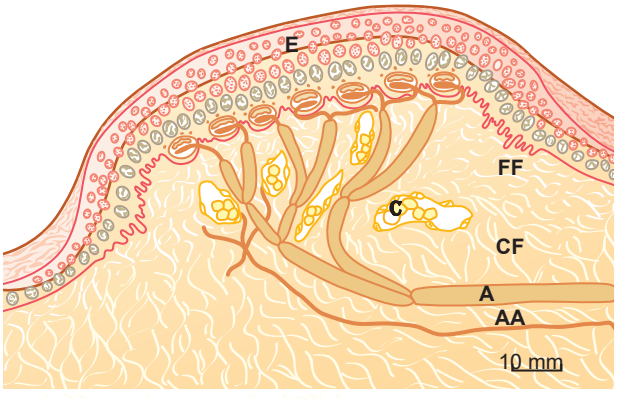
Kedua, reseptor raba dengan sensitivitas tinggi, yakni *badan Meissner* (dilukiskan pada Gambar 46-1), yang merupakan juluran ujung saraf berkapsul dari saraf sensorik besar bermielin (jenis Aβ). Di dalam kapsul ini terdapat banyak percabangan terminal filamen saraf. Badan ini dapat dijumpai pada bagian kulit yang tidak berambut dan terutama banyak sekali dijumpai di ujung jari, bibir, dan daerah kulit lain sehingga kemampuan seseorang untuk membedakan lokasi spasial dari sensasi raba sangat berkembang pada daerah-daerah tersebut. Badan Meissner beradaptasi dalam waktu sepersekian detik sesudah dirangsang, yang berarti bahwa reseptor ini terutama peka terhadap pergerakan objek di atas permukaan kulit, seperti juga terhadap getaran berfrekuensi rendah.

Ketiga, ujung jari dan daerah-daerah lainnya yang mengandung banyak sekali badan Meissner biasanya juga mengandung banyak *reseptor taktil yang ujungnya meluas,* yang salah satu jenisnya adalah *diskus Merkel,* diperlihatkan pada Gambar 47-1. Bagian kulit yang berambut juga mengandung cukup banyak ujung reseptor yang meluas, walaupun bagian kulit ini hampir sama sekali tidak mengandung badan Meissner. Jenis reseptor ini berbeda dengan badan Meissner karena jenis reseptor ini mengirimkan sinyal yang pada mulanya kuat namun daya adaptasinya hanya sebagian, sehingga kemudian menghantarkan sinyal yang lebih lemah dengan daya adaptasi lambat. Oleh karena itu, reseptor ini berperan dalam menghantarkan sinyal tetap yang dapat menyebabkan orang dapat terus-menerus mendeteksi sentuh-an suatu objek pada kulitnya.

Diskus Merkel sering dikelompokkan bersama-sama dalam suatu organ reseptor yang disebut *reseptor berbentuk kubah Iggo,* yang menonjol ke atas sampai di bawah epitel kulit, seperti yang digambarkan pada Gambar 47-1. Keadaan ini akan menyebabkan epitel di titik ini menonjol keluar, sehingga membentuk suatu kubah dan memberi rasa sensitif yang ekstrem. Perhatikan juga bahwa seluruh kelompok diskus Merkel dipersarafi oleh satu serat saraf tunggal besar bermielin (jenis Aβ). Reseptor ini, bersama dengan badan Meissner yang sudah dibahas sebelumnya, berperan sangat penting dalam melokalisasi sensasi raba di daerah permukaan tubuh yang spesifik dan menentukan tekstur benda yang dirasakan.

Keempat, pergerakan sedikit saja pada rambut tubuh manapun akan merangsang serat saraf yang mengelilingi pangkalnya. Jadi, setiap rambut dan serat saraf basalnya, yang disebut *organ ujung rambut* (*hair end-organ*), juga merupakan reseptor raba. Reseptor ini beradaptasi dengan cepat, dan seperti halnya badan Meissner, terutama mendeteksi (a) pergerakan objek pada permukaan tubuh atau (b) kontak awal dengan tubuh.

Kelima, di lapisan kulit yang lebih dalam dan juga di jaringan dalam banyak dijumpai *ujung Ruffini* (*Ruffini's endings*), yang bercabang banyak, ujungnya berkapsul, seperti yang telah digambarkan pada Gambar 46-1. Adaptasi ujung Ruffini ini sangat lambat, sehingga reseptor ini penting untuk mengirimkan sinyal perubahan bentuk jaringan yang terus-menerus, misalnya sinyal raba dan tekan yang dalam dan berkepanjangan. Reseptor ini juga dijumpai pada kapsul sendi dan membantu mengirimkan sinyal berupa derajat rotasi sendi.




**Gambar 47-1** Reseptor berbentuk kubah Iggo. Perhatikan banyak sekali diskus Merkel yang dipersarafi oleh satu serat saraf besar bermielin dan berbatasan erat dengan bagian bawah permukaan epitel. (Dari Iggo A, Muir AR: *The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in haisy skin. J Physiol* 200:763, 1969.)

Keenam, badan pacini, yang telah dibicarakan secara detail pada Bab 46, terletak tepat di bawah kulit dan juga di jaringan fasia tubuh yang lebih dalam. Reseptor ini hanya dapat dirangsang oleh penekanan lokal jaringan yang cepat karena reseptor ini beradaptasi dalam waktu beberapa seperseratus detik. Oleh karena itu, reseptor ini terutama penting untuk mendeteksi getaran jaringan atau perubahan mekanis yang cepat pada jaringan.

**Pengiriman Sinyal Taktil di Serat Saraf Perifer.** Hampir semua reseptor sensorik yang khusus, seperti badan Meissner, reseptor berbentuk kubah Iggo, reseptor rambut, badan pacini, dan ujung Ruffini, menghantarkan sinyalnya melalui serat saraf jenis Aβ yang mempunyai kecepatan pengiriman 30 sampai 70 m/ detik. Sebaliknya, reseptor taktil ujung saraf bebas terutama menghantarkan sinyalnya melalui serat saraf kecil jenis A6 bermielin yang mempunyai kecepatan pengiriman hanya 5 sampai 30 m/ detik.

Beberapa ujung saraf bebas untuk sensasi taktil menghantarkan sinyalnya melalui serat saraf jenis C tidak bermielin yang mempunyai kecepatan hantar sepersekian meter sampai 2 m/ detik; serat saraf ini mengirimkan sinyal ke medula spinalis dan batang otak bagian bawah, yang diduga terutama menghantarkan sensasi gatal.

Jadi, jenis sinyal sensorik yang sifatnya lebih kritis yakni yang membantu menentukan tempat yang tepat di kulit, perubahan intensitas yang sangat minim, atau perubahan intensitas sinyal sensoris yang cepat semuanya dihantarkan melalui jenis serat saraf sensorik yang pengirimannya cepat. Sebaliknya, sinyal yang bersifat lebih kasar, seperti tekan, raba yang lokalisasinya kurang baik, dan terutama gatal, dihantarkan melalui serat saraf sangat kecil yang jauh lebih lambat yang membutuhkan ruang lebih kecil dalam berkas saraf dibandingkan serabut yang lebih cepat.

### Deteksi Getaran

Semua reseptor taktil ikut berperan dalam mendeteksi getaran, walaupun reseptor yang berbeda mendeteksi frekuensi getaran yang berbeda. Badan pacini dapat mendeteksi sinyal getaran dengan kecepatan 30 sampai 800 getaran per detik karena reseptor dengan sangat cepat berespons terhadap perubahan bentuk jaringan yang cepat dan kecil, dan reseptor ini juga menghantarkan sinyalnya melalui serat saraf jenis Aβ, yang menghantarkan hingga 1.000 impuls per detik. Sebaliknya, getaran berfrekuensi rendah dari 2 sampai 80 getaran per detik, akan merangsang reseptor taktil lainnya, terutama badan Meissner, yang adaptasinya lebih lambat daripada adaptasi badan pacini.

### Deteksi Geli dan Gatal oleh Ujung Saraf Bebas Mekanoreseptif

Penelitian neurofisiologi telah memperlihatkan keberadaan ujung saraf bebas mekanoreseptif yang sangat peka dan beradaptasi cepat yang hanya menerima sensasi geli dan gatal. Selanjutnya, ujung serat saraf ini banyak sekali dijumpai pada lapisan superfisial kulit, yang juga merupakan satu-satunya jaringan yang biasanya dapat menerima rangsangan gatal dan geli. Sensasi ini dihantarkan melalui serat saraf C sangat kecil yang tidak bermielin, seperti serat saraf yang dipakai untuk menghantarkan nyeri tumpul tipe lambat.

Diduga bahwa tujuan sensasi gatal ini adalah untuk memberikan perhatian pada rangsangan permukaan yang ringan, seperti kutu yang merambat pada kulit atau gigitan nyamuk, dan sinyal yang diterima kemudian akan mengaktifkan refleks menggaruk atau tindakan lain untuk membuang bahan iritan. Gatal dapat dihilangkan dengan menggaruk jika tindakan ini membuang bahan iritan atau jika garukan cukup kuat untuk menimbulkan nyeri. Sinyal nyeri ini dipercaya menekan sinyal gatal dalam medula spinalis dengan cara inhibisi lateral, seperti yang dijelaskan pada Bab 48.

## Jaras Sensorik untuk Mengirimkan Sinyal Somatik ke Sistem Saraf Pusat

Hampir seluruh informasi sensorik yang berasal dari segmen somatik tubuh memasuki medula spinalis melalui saraf-saraf spinal pada radiks dorsalis. Biarpun begitu, dari titik masuk ke dalam medula spinalis ini hingga ke otak, sinyal sensorik akan dihantarkan melalui salah satu dari dua jaras sensorik alternatif: (1) sistem *kolumna dorsalis*-lemniskus medialis, atau (2) sistem *anterolateral*. Kedua sistem ini sebagian akan kembali bersatu pada tingkat talamus.

Sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis, sesuai dengan namanya, mengirimkan sinyal naik ke medula otak terutama dalam *kolumna dorsalis* medula spinalis. Lalu, setelah sinyal tersebut bersinaps dan menyilang ke sisi berlawanan di dalam medula, sinyal tersebut akan naik melalui *lemnikus medialis* di batang otak menuju talamus.

Sebaliknya, sinyal dalam sistem anterolateral, segera setelah memasuki medula spinalis dan radiks dorsalis saraf spinal, bersinaps di dalam kornu dorsalis substansia grisea (substansi abu-abu) medula spinalis, lalu menyilang ke sisi yang berlawanan dan naik melalui substansia alba (substansi putih) anterior dan lateral medula spinalis. Sinyal tersebut berakhir pada seluruh tingkat batang otak yang lebih rendah dan juga di talamus.

Sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis terdiri atas serat-serat saraf besar bermielin yang mengirimkan sinyal ke otak dengan kecepatan 30 sampai 110 m/detik, sedangkan sistem anterolateral terdiri atas serabut saraf bermielin yang lebih kecil yang mengirimkan sinyal dengan kecepatan beberapa meter per detik sampai 40 m/ detik.

Perbedaan lain antara kedua sistem ini adalah bahwa serat-serat saraf dalam sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis mempunyai sifat orientasi spasial yang sangat tinggi sesuai dengan asal serat saraf itu, sementara sistem anterolateral mempunyai sifat orientasi spasial yang jauh lebih kecil. Perbedaan ini akan memengaruhi jenis informasi sensorik apa yang dapat dihantarkan oleh kedua sistem tersebut. Yakni, informasi sensorik yang harus dihantarkan dengan cepat dan memerlukan orientasi spasial yang baik terutama akan dihantarkan oleh sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis, sedangkan informasi yang tidak perlu dihantarkan dengan cepat atau tidak memerlukan orientasi spasial yang baik terutama dikirmkan oleh sistem anterolateral.

Sistem anterolateral mempunyai kemampuan khusus yang tidak dimiliki oleh sistem dorsalis: kemampuan untuk mengirimkan modalitas sensasi yang sangat luas misalnya sensasi nyeri, hangat, dingin, dan taktil yang kasar; sebagian dari semua ini akan dibahas dengan lebih detail pada Bab 48. Sistem dorsalis hanya terbatas untuk sensasi mekanoreseptif jenis tertentu.

Dengan mengingat diferensiasi ini, kita dapat membuat daftar jenis-jenis sensasi yang dapat dikirmkan oleh kedua sistem di atas.

**Sistem Kolumna Dorsalis—Lemniskus Mediatis**

1. Sensasi raba yang membutuhkan ketepatan lokalisasi rangsangan yang tinggi
2. Sensasi sentuhan yang membutuhkan penghantaran impuls dengan gradasi intensitas yang kecil
3. Sensasi fasik, misalnya sensasi getaran
4. Sensasi terhadap sinyal pergerakan pada kulit
5. Sensasi posisi tubuh dari persendian
6. Sensasi tekan yang berkaitan dengan derajat penentuan intensitas tekanan

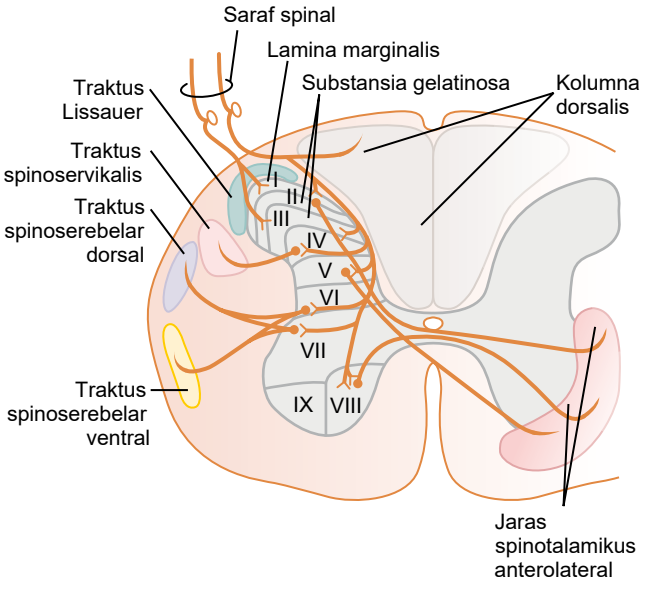
**Sistem Anterotateral**

1. Rasa nyeri
2. Sensasi termal, meliputi sensasi hangat dan dingin
3. Sensasi raba dan tekan kasar yang hanya mampu menentukan lokalisasi rangsang secara kasar pada permukaan tubuh
4. Sensasi geli dan gatal
5. Sensasi seksual

## Pengirirnan pada Sistem Kolumna DorsaLis—Lemniskus Medialis

### Anatomi Sistem Kolumna Dorsalis—Lemnikus Medialis

Sewaktu memasuki medula spinalis melalui saraf spinal dalam radiks dorsalis, serat saraf besar bermielin yang berasal dari mekanoreseptor khusus segera terbagi menjadi *cabang medial* dan *cabang lateral*, seperti yang diperlihatkan pada serat dari tangan kanan yang masuk melalui radiks spinalis dalam Gambar 47-2. Cabang medial pertama kali berbelok ke arah




**Gambar 47-2** Potongan melintang medula spinalis yang menggambarkan anatomi substansia grisea medula spinalis dan traktus sensorik asenden di dalam kolumna alba medula spinalis.

medial, lalu naik melalui kolumna dorsalis, melanjutkan perjalanannya ke otak melewati jaras kolumna dorsalis.

Cabang lateral memasuki kornu dorsalis substansia grisea medula spinalis, kemudian bercabang banyak sekali untuk membentuk terminal-terminal yang akan bersinaps dengan neuron-neuron lokal di dalam bagian pertengahan dan anterior substansia grisea medula spinalis. Neuron-neuron lokal akan melakukan tiga fungsi: (1) sebagian besar membentuk serat saraf yang masuk ke kolumna dorsalis medula spinalis dan kemudian berjalan naik ke otak. (2) Banyak dari serat tersebut sangat pendek dan berakhir secara lokal di dalam korda dorsalis substansia grisea untuk menimbulkan refleks medula spinalis lokal, yang akan dijelaskan pada Bab 54. (3) Lainnya membentuk traktus spinoserebelaris, yang akan kita bicarakan pada Bab 56 sehubungan dengan fungsi serebelum.

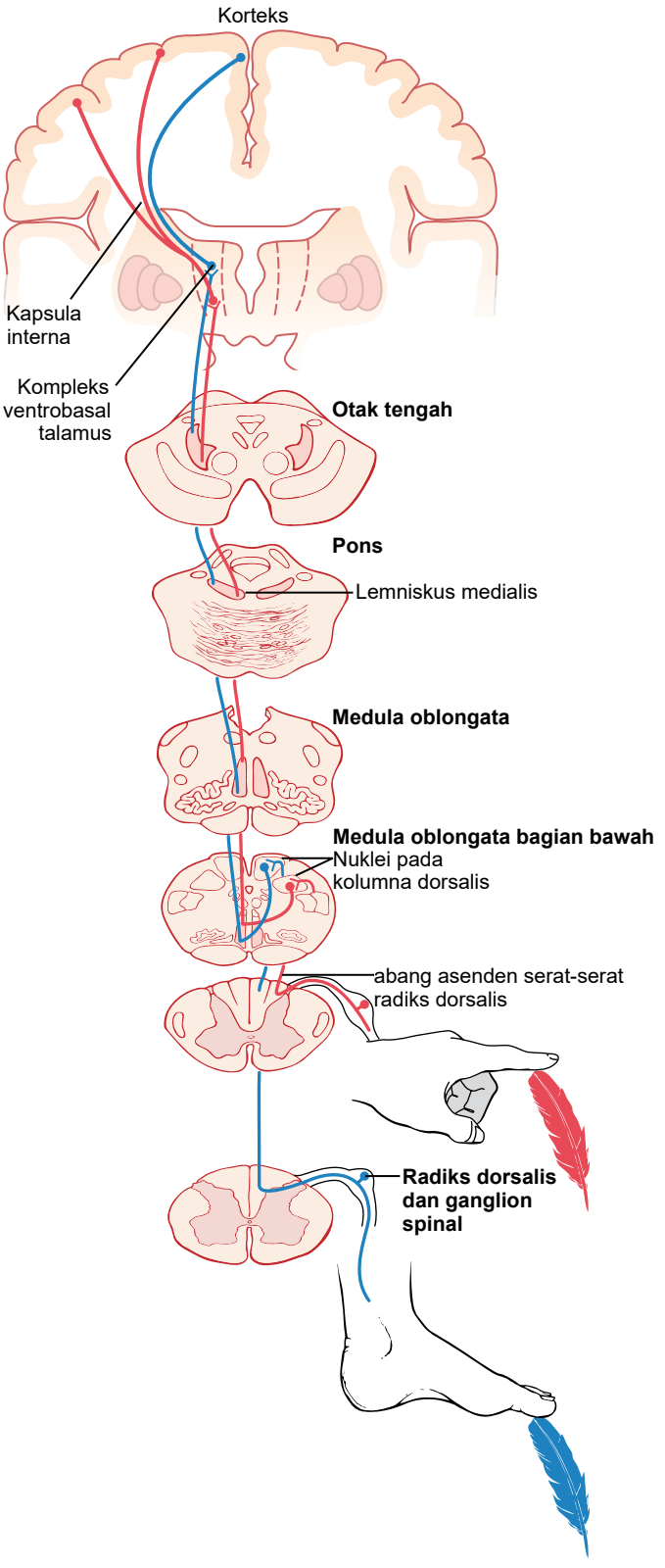
**Jaras Kolumna Dorsalis-Lemniskus Medialis**. Perhatikan pada Gambar 47-3 bahwa serat-serat saraf yang memasuki kolumna dorsalis naik menuju medula dorsalis tanpa terputus, di mana serat-serat ini akan bersinaps pada *nuklei kolumna dorsalis* (*nuklei grasilis dan nuklei kuneatus*). Dari nuklei tersebut, *neuron orde kedua* akan segera menyilang ke sisi batang otak yang berlawanan dan naik melalui *lemniskus medialis* ke talamus. Dalam jaras yang melewati batang otak ini, setiap lemniskus medialis bergabung dengan serat-serat tambahan yang berasal dari *nukleus sensorik nervus trigeminal*; serat-serat ini memiliki fungsi sensorik yang sama untuk daerah kepala seperti fungsi serat kolumna dorsalis untuk daerah tubuh.

Di talamus, serabut lemniskus medialis berakhir pada daerah penyampaian (*relay*) sensorik talamus, dikenal sebagai *kompleks ventrobasal*. Dari kompleks ventrobasal ini, *serat saraf orde ketiga* berproyeksi, seperti yang tampak pada Gambar 47-4, terutama menuju *girus postsentralis korteks serebri,* yang disebut *area somatosensorik I* (seperti ditunjukkan dalam Gambar 47-6, serat-serat ini juga berproyeksi ke area yang lebih kecil pada korteks parietal lateralis yang disebut *area somatosensorik II*).

## Orientasi Spasial Serat Saraf pada Sistem Kolumna Dorsalis—Lemniskus Medialis

Salah satu ciri khas sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis yang membedakannya dari jaras lain adalah adanya orientasi spasial yang jelas pada serat saraf yang berasal dari setiap bagian tubuh dan orientasi ini tetap dipertahankan. Contohnya, dalam kolumna dorsalis medula spinalis, serat yang berasal dari bagian bawah tubuh terletak di bagian pusat medula spinalis, sedangkan setiap serat yang memasuki medula spinalis pada segmen medula spinalis yang lebih tinggi akan diletakkan lebih lateral secara progresif.

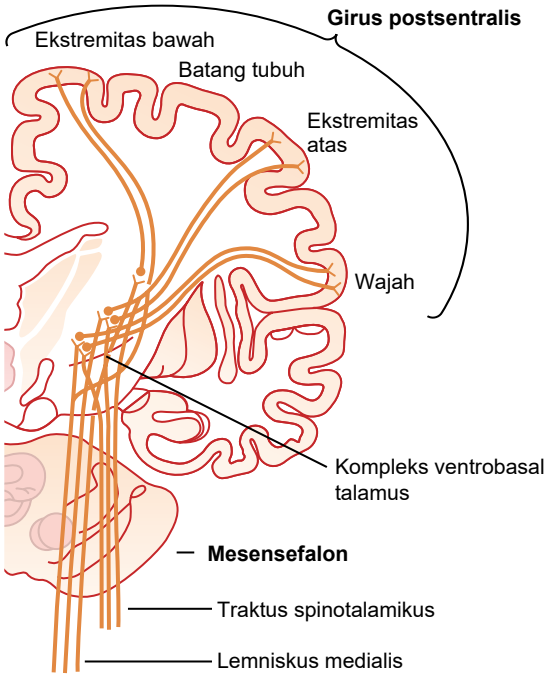
Pada talamus, orientasi spasial yang jelas masih tetap dipertahankan, dengan bagian paling bawah tubuh direpresentasikan oleh bagian paling lateral kompleks ventrobasal, dan kepala serta wajah direpresentasikan oleh area medial kompleks tersebut. Oleh karena lemniskus medialis menyilang di medula oblongata, sisi kiri tubuh akan direpresentasikan di sisi kanan talamus, dan sisi kanan tubuh akan direpresentasikan di sisi kiri talamus.




**Gambar 47-3** Jaras kolumna dorsalis—lemniskus medialis untuk mengirimkan jenis sinyal taktil yang kritis.

## Korteks Somatosensorik

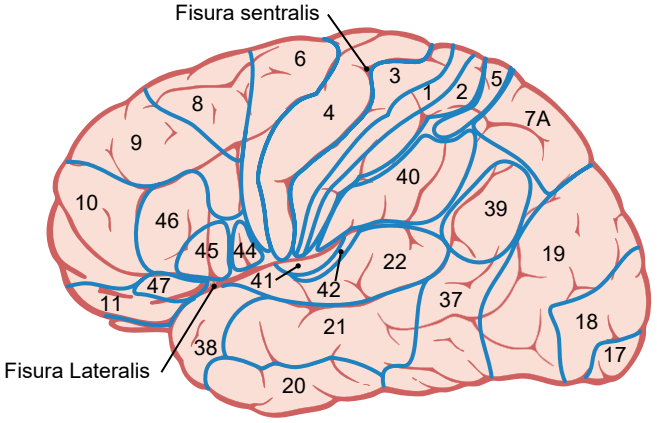
Sebelum membahas sifat korteks serebri pada sensasi somatik, kita perlu mengerti dahulu orientasi berbagai area pada korteks. Gambar 47-5 adalah peta korteks serebri manusia, yang memperlihatkan bahwa daerah ini terbagi menjadi sekitar 50 daerah berbatas jelas yang disebut area Brodmann berdasarkan perbedaan struktur histologinya. Peta ini sangat penting karena digunakan oleh hampir semua ahli neurofisiologi dan ahli neuro-




**Gambar 47-4** Proyeksi sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis melatui talamus menuju korteks somatosensorik. (Dimodifikasi dan Brodat A: *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*. New York, Oxford University Press, 1969.)

fisiologi dan ahli neurologi untuk merujuk berbagai daerah fungsional pada korteks manusia dengan nomor.

Perhatikan pada gambar tersebut, terdapat daerah fisura sentralis yang besar (juga disebut sulkus sentralis) yang memanjang secara horizontal di sepanjang permukaan otak. Pada umumnya, sinyal sensorik dari semua modalitas sensasi berakhir pada korteks serebri tepat di bagian posterior fisura sentralis. Umumnya, separuh bagian anterior lobus parietalis hampir seluruhnya dikaitkan dengan penerimaan dan interpretasi sinyal somatosensorik. Namun, separuh bagian posterior lobus parietalis berfungsi untuk tingkat interpretasi yang lebih tinggi lagi.




**Gambar 47-5** Daerah yang secara struktur berbatas jelas, disebut sebagai area Brodmann, pada korteks sereberi manusia. Perhatikan secara khusus daerah *1, 2,* dan *3,* yang merupakan *area somatosensorik primer I,* dan daerah *5* dan *7,* yang merupakan *area somatosensorik asosiasi*.

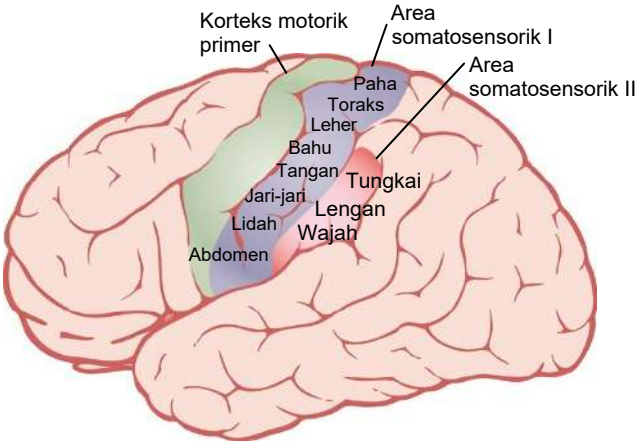
*Sinyal penglihatan* berakhir di *lobus oksipitalis,* sedangkan sinyal pendengaran berakhir di *lobus temporalis.*

Sebaliknya, bagian korteks serebri di sebelah anterior fisura sentralis hingga separuh bagian posterior lobus frontalis disebut *korteks motorik*, dan hampir seluruhnya dapat dikatakan bekerja mengendalikan kontraksi otot dan gerakan tubuh. Sebagian besar pengendalian motorik ini adalah respons terhadap sinyal somatosensorik yang diterima dari bagian sensorik korteks, yang membuat korteks motorik tetap mendapat informasi setiap saat mengenai posisi dan gerakan berbagai bagian tubuh yang berbeda.

**Area Somatosensorik I dan II.** Gambar 47-6 memperlihatkan dua daerah sensorik terpisah di lobus parietalis anterior yang disebut *area somatosensorik I* dan *area somatosensorik II*. Alasan untuk pembagian kedua daerah ini adalah ditemukannya orientasi spasial yang berbeda dan terpisah dari setiap bagian tubuh pada kedua daerah ini. Biarpun begitu, area somatosensorik I jauh lebih luas dan jauh lebih penting bagi fungsi sensorik tubuh daripada area somatosensorik II, sehingga pada umumnya istilah "korteks somatosensorik" hampir selalu berarti area somatosensorik I.

Area somatosensorik I memiliki derajat lokalisasi yang tinggi terhadap berbagai bagian tubuh yang berbeda, seperti yang ditunjukkan oleh nama-nama hampir seluruh bagian tubuh pada Gambar 47-6. Sebaliknya, lokalisasi tidak begitu baik pada daerah somatosensorik II, walaupun secara kasar, wajah direpresentasikan di sebelah anterior, lengan di daerah sentral, dan tungkai di daerah posterior.

Hanya sedikit yang telah diketahui mengenai fungsi daerah somatosensorik II. Telah diketahui bahwa sinyal yang masuk ke daerah ini berasal dari batang otak, dikirimkan ke atas dari kedua sisi tubuh. Selain itu, banyak sinyal tambahan yang datang dari daerah somatosensorik I dan daerah sensorik lain pada otak, bahkan dari daerah penglihatan dan pendengaran. Proyeksi dari area somatosensorik I dibutuhkan untuk fungsi area somatosensorik II. Namun, pengangkatan bagian area somatosensorik II tampaknya tidak menimbulkan akibat apapun pada respons neuron area somatosensorik I. Jadi, apa yang kita ketahui tentang sensasi somatik tampaknya sudah dijelaskan oleh fungsi daerah somatosensorik I.




Gambar 47-6 Kedua area somatosensorik kortikal, area somatosensorik I dan II.

**Orientasi Spasial Sinyal yang Berasal dari Berbagai Bagian Tubuh dalam Area Somatosensorik I.** Pada korteks serebri manusia, area somatosensorik I terletak di girus postsentralis (pada area Brodmann 3, 1, dan 2) yang terletak tepat di belakang sulkus sentralis.

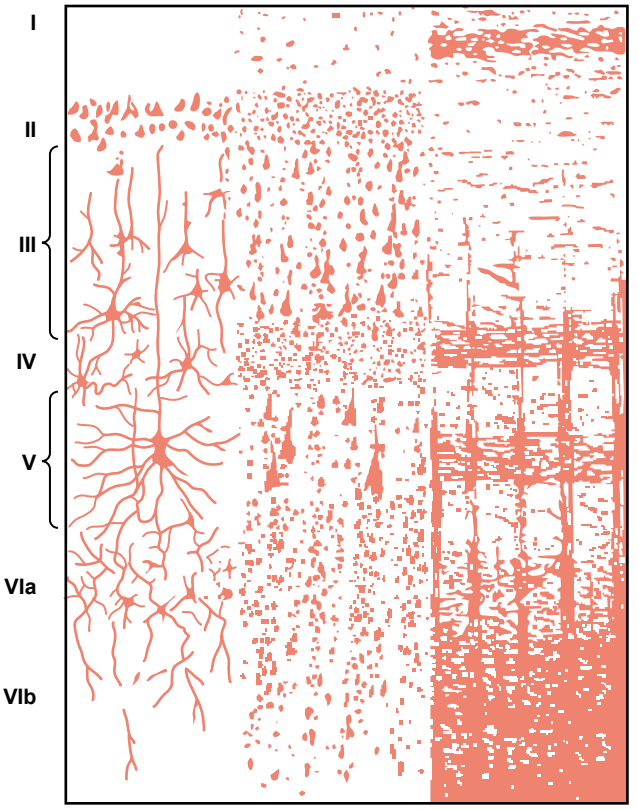
Gambar 47-7 memperlihatkan potongan melintang otak setinggi girus postsentralis, tampak adanya gambaran bagian-bagian tubuh pada bermacam-macam daerah area somatosensorik I. Namun perhatikan bahwa setiap sisi lateral korteks menerima informasi sensorik hampir seluruhnya dari sisi tubuh yang berlawanan.

Beberapa daerah tubuh mempunyai gambaran area yang luas di korteks somatik bibir mempunyai gambaran area yang paling luas, diikuti oleh wajah dan ibu jari sedangkan punggung dan tubuh bagian bawah memiliki gambaran area yang relatif kecil. Ukuran daerah ini berbanding lurus dengan jumlah reseptor sensorik khusus yang terdapat pada area perifer tubuh yang sesuai. Contohnya, pada bibir dan ibu jari dijumpai banyak sekali ujung serat saraf khusus, sedangkan pada kulit punggung hanya sedikit.

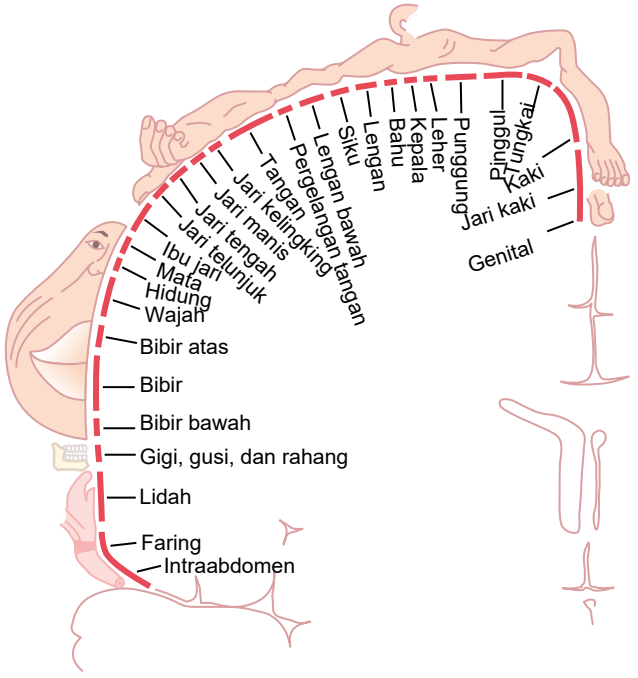
Perhatikan juga bahwa kepala digambarkan pada bagian paling lateral area somatosensorik I, dan tubuh bagian bawah digambarkan pada bagian medial.

## Lapisan Korteks Somatosensorik dan Fungsinya

Korteks serebri terdiri atas enam lapisan neuron, dimulai dengan lapisan I yang terletak tepat di bawah permukaan otak dan meluas lebih dalam sampai lapisan VI, seperti yang terlihat pada Gambar 47-8. Seperti yang telah diduga, setiap lapisan neuron mempunyai fungsi yang berbeda satu sama lain. Beberapa fungsi tersebut adalah sebagai berikut.




**Gambar 47-8** Struktur korteks serebri, memperlihatkan I, lapisan molekular; II, lapisan granular eksterna; III, lapisan sel piramidal kecil; IV, lapisan granutar interna; V, lapisan sel piramidal besar; dan VI, lapisan fusiformis atau sel-sel polimorfik. (Dari Ranson SW, Clark SL [Dalam Brodmann]: *Anatomy of the Nervous System*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1959.)




**Gambar 47-7** Representasi beragam area tubuh pada area korteks somatosensorik. (Dari Penfield W, Rasmussen T: *Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Haffner, 1968.)

1. Sinyal masukan sensorik mula-mula merangsang lapisan neuron IV; selanjutnya sinyal ini menyebar ke arah permukaan korteks dan juga menuju lapisan yang lebih dalam.
2. Lapisan I dan II menerima impuls sinyal masukan yang bersifat difus dan nonspesifik dari pusat otak lebih bawah yang memfasilitasi daerah spesifik pada korteks; sistem ini akan dijelaskan pada Bab 57. Masukan ini terutama mengatur seluruh tingkat eksitabilitas daerah yang terangsang.
3. Neuron-neuron pada lapisan II dan III akan mengirimkan aksonnya ke bagian korteks serebri yang berhubungan dengan sisi berlawanan otak melalui *korpus kolosum*.
4. Neuron-neuron pada lapisan V dan VI mengirimkan aksonnya ke bagian sistem saraf yang lebih dalam. Lapisan V merupakan lapisan yang neuronnya umumnya lebih besar dan proyeksinya ke daerah yang lebih jauh, seperti ke ganglia basalis, batang otak, dan medula spinalis yang mengatur transmisi sinyal-sinyal. Dari lapisan VI, sejumlah besar akson terutama akan menyebar ke talamus, menghantarkan sinyal dari korteks serebri yang berinteraksi dengan dan membantu mengatur tingkat perangsangan sinyal sensorik yang memasuki talamus.

## Korteks Sensorik Tersusun dalam Kolumna Vertikalis Neuron; Setiap Kolumna Mendeteksi Lokasi Sensorik yang Berbeda pada Tubuh dengan Modalitas Sensorik yang Spesifik

Secara fungsional, neuron-neuron korteks somatosensorik tersusun dalam suatu kolumna vertikalis yang menembus keenam lapisan korteks, setiap kolumna mempunyai diameter 0,3 sampai 0,5 mm dan mengandung kira-kira 10.000 badan sel neuron. Setiap kolumna ini berespons terhadap satu modalitas sensorik tunggal yang spesifik, beberapa kolumna berespons terhadap reseptor regang di sekeliling sendi, beberapa terhadap rangsangan taktil yang diberikan pada rambut, yang lainnya terhadap tekanan lokal pada kulit, dan sebagainya. Pada lapisan IV, tempat sinyal masukan sensorik pertama-tama masuk korteks, fungsi neuron dalam kolumna hampir seluruhnya terpisah satu sama lain. Pada tingkat kolumna lainnya, terjadi interaksi yang mengawali analisis makna sinyal sensorik.

Pada jarak 5 sampai 10 mm di bagian paling anterior girus postsentralis, terletak di bagian dalam sulkus sentralis pada area 3a Brodmann, sebagian besar neuron pada kolumna vertikalis sangat luas yang berespons terhadap reseptor regang di otot, tendon, dan sendi. Banyak sinyal yang berasal dari kolumna sensorik ini kemudian menyebar ke anterior, langsung ke korteks motorik yang terletak tepat di depan sulkus sentralis. Sinyal ini berperan penting dalam mengatur aliran sinyal motorik yang mengaktifkan serangkaian kontraksi otot.

Bila kita bergerak ke arah posterior pada area somatosensorik I, maka terdapat lebih banyak kolumna vertikalis yang berespons terhadap reseptor kulit beradaptasi lambat, dan lebih ke posterior lagi dapat kita jumpai banyak sekali kolumna yang peka terhadap rasa tekan dalam.

Di bagian yang paling posterior area somatosensorik I, terdapat kira-kira 6 persen kolumna vertikalis yang hanya berespons bila diberikan rangsangan yang digerakkan di sepanjang kulit dengan arah tertentu. Jadi, sebenarnya ini masih merupakan tingkat interpretasi sinyal sensorik yang lebih tinggi; prosesnya menjadi lebih kompleks, karena sinyal kemudian menyebar lebih jauh ke arah posterior dari area somatosensorik I ke korteks parietal, suatu daerah yang disebut area somatosensorik asosiasi, yang akan dibicarakan selanjutnya.

### Fungsi Area Somatosensorik I

Pemotongan bilateral yang meluas pada area somatosensorik I menyebabkan hilangnya jenis penilaian sensorik berikut.

1. Seseorang tidak dapat menentukan lokasi berbagai jenis sensasi yang timbul di berbagai bagian tubuh. Namun, seseorang dapat menentukan lokasi sensasi ini secara kasar, misalnya pada salah satu tangan, bagian utama tubuh, atau ke salah satu tungkai. Jadi, jelas bahwa batang otak, talamus, atau bagian korteks serebri lain yang biasanya secara normal tidak berfungsi untuk menerima sensasi somatik dapat melaksanakan fungsi lokalisasi sampai tingkatan tertentu.
2. Seseorang tidak dapat menentukan berapa besar tekanan yang diberikan pada tubuh.
3. Seseorang tidak dapat menentukan berapa berat suatu objek.
4. Seseorang tidak mampu menentukan bentuk suatu objek. Keadaan ini disebut *astereognosis*.
5. Seseorang tidak mampu menentukan tekstur suatu bahan, sebab kemampuan ini bergantung kepada sensasi kritis tingkat tinggi yang ditimbulkan oleh gerakan jari di atas permukaan yang akan ditentukan itu.

Perhatikan bahwa dalam daftar di atas tidak disinggung sama sekali mengenai hilangnya nyeri dan suhu. Pada keadaan spesifik di mana hanya area somatosensorik I yang hilang, penerimaan modalitas sensorik tersebut tetap dipertahankan baik pada kualitas dan intensitasnya. Namun, sensasi tersebut sukar dilokalisasi, menunjukkan bahwa *lokalisasi* nyeri dan suhu sangat bergantung pada susunan peta topografi bagian-bagian tubuh pada area somatosensorik I agar sumber rangsangan dapat dilokalisasi.

### Area Somatosensorik Asosiasi

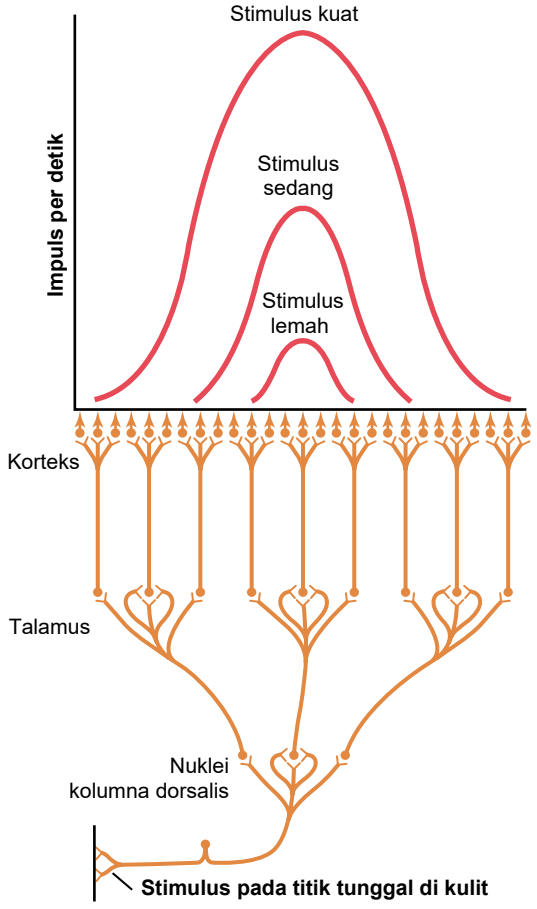
Area Brodmann 5 dan 7 pada korteks serebri, terletak pada korteks parietalis di belakang area somatosensorik I (lihat Gambar 47-5), berperan penting untuk menerjemahkan makna lebih dalam informasi sensorik yang terdapat pada area somatosensorik. Oleh karena itu, daerah ini disebut *area somatosensorik asosiasi.*

Rangsangan listrik pada area somatosensorik asosiasi kadang kala dapat menyebabkan seseorang yang terjaga mengalami sensasi tubuh yang kompleks, yang kadang kala bahkan dapat "merasakan" suatu benda misalnya pisau atau bola. Oleh karena itu, tampaknya memang jelas bahwa area somatosensorik asosiasi ini dapat menggabungkan informasi-informasi yang datang dari banyak titik pada area somatosensorik primer sehingga akhimya makna informasi itu dapat diterjemahkan. Keadaan ini juga sesuai dengan susunan anatomi traktus neuron yang memasuki area somatosensorik asosiasi, karena area ini menerima sinyal-sinyal yang berasal dari (1) area somatosensorik I, (2) nuklei ventrobasal talamus, (3) daerah lain dalam talamus, (4) korteks visual, dan (5) korteks auditorik.

**Efek Pengangkatan Area Somatosensorik Asosiasi-Amorfosintesis.** Bila area asosiasi somatosensorik diangkat pada salah satu sisi otak, seseorang akan kehilangan kemampuan untuk mengenali objek kompleks dan bentuk kompleks yang dirasakan pada sisi tubuh yang berlawanan. Selain itu, seseorang akan kehilangan sebagian besar sensasi mengenai bentuk tubuh atau bagian tubuhnya pada sisi yang berlawanan. Bahkan, ia biasanya tidak sadar tentang sisi tubuhnya yang berlawanan jadi ia lupa bahwa ada sisi tubuh yang lainnya. Oleh karena itu, ia sering kali lupa untuk menggunakan sisi tubuhnya yang berlawanan tersebut untuk fungsi motorik. Dengan demikian, bila merasakan suatu objek, ia akan cenderung mengenali hanya satu sisi objek dan melupakan keberadaan sisi lainnya. Defisit sensorik yang kompleks ini disebut sebagai *amorfosintesis.*

## Sifat-Sifat Pengiriman dan Analisis Sinyal dalam Sistem Kolumna Dorsalis—Lemnikus Medialis

**Sirkuit Neuronal Dasar dalam Sistem Kolumna Dorsalis—emnikus Medialis.** Bagian bawah Gambar 47-9 menjelaskan susunan dasar sirkuit neuronal dalam jaras kolumna dorsalis medula spinalis, tampak pada setiap sinaps terjadi divergensi. Kurva teratas pada gambar menunjukkan bahwa neuron kortikal yang paling banyak mengeluarkan impuls terletak di

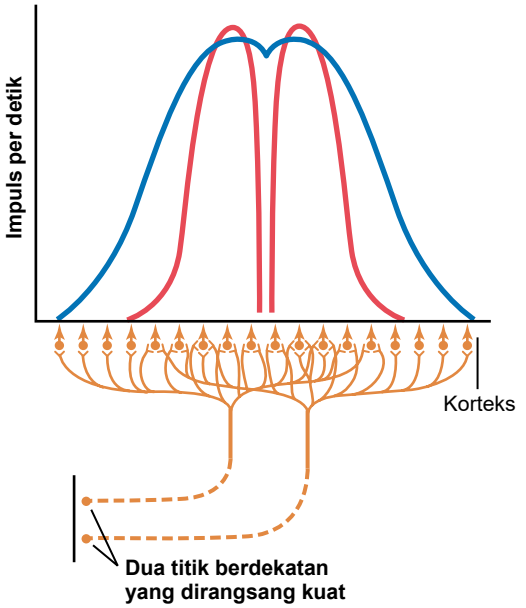



**Gambar 47-9** Pengiriman sinyal dari rangsangan sebuah titik menuju korteks.

bagian pusat "lapangan" kortikal bagi reseptor yang sesuai. Jadi, rangsangan yang lemah hanya akan merangsang neuron-neuron di bagian paling tengah saja. Rangsangan yang lebih kuat akan merangsang lebih banyak neuron, namun neuron yang letaknya di tengah mengeluarkan impuls dengan kecepatan yang lebih tinggi daripada neuron yang lebih jauh dari pusat.

Diskriminasi Dua Titik. Metode yang sering digunakan untuk menguji diskriminasi taktil seseorang adalah dengan menguji kemampuan membedakan "dua titik"nya. Pada tes ini, dilakukan penekanan ringan dengan dua jarum di kulit pada saat bersamaan, dan orang percobaan diminta untuk menentukan apakah kedua titik tempat perangsangan terasa sebagai dua titik atau terasa sebagai satu titik saja. Pada keadaan normal, ujung jari seseorang dapat membedakan dua titik yang terpisah walaupun jarak kedua jarum sebegitu dekatnya, yakni hanya 1 sampai 2 milimeter saja. Namun, bila kedua jarum itu ditekankan pada punggung seseorang, untuk dapat dirasakan sebagai dua jarum yang terpisah, biasanya jarak kedua jarum itu harus lebih jauh yakni antara 30 sampai 70 mm. Alasan untuk hal ini adalah perbedaan jumlah reseptor taktil pada kedua daerah tersebut.

Gambar 47-10 menjelaskan mekanisme yang dipakai oleh jaras kolumna dorsalis (dan jaras sensorik lainnya) dalam mengirimkan informasi diskriminasi dua titik. Gambar ini menjelaskan adanya dua titik yang berdekatan di kulit dan bersama-sama dirangsang dengan kuat, dan area korteks soma-




**Gambar 47-10** Pengiriman sinyal menuju korteks yang berasal dari dua titik berdekatan. Kurva abu-abu menggambarkan pola perangsangan di korteks tanpa adanya hambatan "sekeliling" dan dua kurva hitam menggambarkan pola yang mendapat hambatan "sekehling".

tosensorik (yang sangat diperbesar) yang terangsang dari kedua titik tadi. Kurva abu-abu menggambarkan pola spasial dalam korteks yang mendapat rangsangan bila ada dua titik yang dirangsang secara bersamaan. Perhatikan bahwa ternyata daerah hasil yang terangsang mempunyai dua puncak yang terpisah. Kedua puncak ini dipisahkan oleh sebuah gambaran lembah sehingga mempermudah korteks sensorik untuk mengetahui adanya dua titik yang mendapat rangsangan ketimbang satu titik. Kemampuan indra untuk membedakan keberadaan dua titik yang mendapat rangsangan sangat dipengaruhi oleh mekanisme lain, yakni mekanisme *inhibisi lateral,* seperti yang akan dijelaskan pada bagian berikut.

**Efek Inhibisi Lateral (Disebut juga *Inhibisi Sekeliling*) untuk Meningkatkan Derajat Kontras pada Pola Spasial yang Dirasakan.** Seperti yang dijelaskan pada Bab 46, hampir setiap jaras sensorik, bila dirangsang, secara simultan akan menghasilkan sinyal *inhibitorik* lateral; sinyal ini menyebar ke sisi-sisi sinyal eksitatorik dan menghambat neuron yang berdekatan. Sebagai contoh, ingatlah neuron yang dirangsang di nukleus kolumna dorsalis. Selain dari pusat sinyal eksitatorik, jaras lateral pendek juga mengirimkan sinyal inhibitorik ke neuron di sekitarnya. Jadi, sinyal ini lewat melalui interneuron tambahan yang menyekresi transmiter inhibitorik.

Pentingnya *inhibisi lateral* adalah bahwa inhibisi ini menghambat penyebaran sinyal eksitatorik ke arah lateral sehingga meningkatkan derajat kontras dalam pola sensorik yang dirasakan di korteks serebri.

Pada sistem kolumna dorsalis, sinyal inhibisi lateral ini timbul di setiap tingkat sinaps, contohnya dalam (1) nuklei kolumna dorsalis medula oblongata, (2) nuklei ventrobasal talamus, dan (3) korteks itu sendiri. Pada setiap tingkatan ini, inhibisi lateral membantu memblok penyebaran sinyal eksitasi ke arah lateral. Akibatnya, puncak eksitasi akan menonjol, dan sebagian besar rangsangan difus di sekelilingnya dihambat. Pengaruh ini digam-

barkan oleh dua kurva hitam pada Gambar 47-10, yang memperlihatkan pemisahan puncak sepenuhnya bila intensitas inhibisi lateral sangat besar.

**Pengiriman Sensasi yang Cepat Berubah dan Berulang-Ulang**. Sistem kolumna dorsalis juga berperan penting dalam memberitahu sistem indra tentang kondisi perifer yang cepat berubah. Berdasarkan potensial aksi yang tercatat, sistem ini dapat mengenali perubahan stimuli yang terjadi sampai sesingkat 1/400 detik.

**Sensasi Getaran**. Sinyal getaran timbul secara cepat dan berulang-ulang serta dapat dideteksi sebagai suatu getaran sampai 700 getaran per detik. Sinyal getaran dengan frekuensi yang lebih tinggi berasal dari badan pacini pada kulit dan jaringan dalam, namun sinyal dengan frekuensi rendah (sekitar di bawah 200 per detik) dapat berasal dari badan Meissner. Sinyal ini hanya dikirmkan melalui jaras kolumna dorsalis. Dengan alasan ini, pemberian rangsangan getaran (contohnya, dengan sebuah "garpu tala") pada bermacam-macam bagian tubuh perifer merupakan alat bantu penting yang digunakan oleh para neurolog untuk menguji integritas fungsional kolumna dorsalis.

### Interpretasi mengenai Intensitas Rangsangan Sensoris

Tujuan akhir sebagian besar rangsangan sensorik adalah untuk memberitahu kita tentang keadaan tubuh dan sekitarnya. Oleh karena itu, penting bagi kita untuk membahas secara ringkas tentang beberapa prinsip yang berkaitan dengan pengiriman *intensitas rangsangan* sensorik ke tingkat yang lebih tinggi pada sistem saraf.

Salah satu pertanyaan yang muncul di benak kita adalah bagaimana mungkin sistem sensorik dapat mengirimkan pengalaman sensorik dengan berbagai intensitas yang sangat luas? Sebagai contoh, sistem auditorik dapat mengenali bisikan yang paling lemah tetapi dapat juga menangkap dengan jelas arti suara ledakan bahkan meskipun intensitas suara kedua pengalaman ini dapat bervariasi sampai lebih dari 10 miliar kali; mata dapat melihat bayangan visual dengan intensitas cahaya yang variasinya sampai setengah juta kali; dan kulit dapat mengenali perbedaan tekanan 10.000 sampai 100.000 kali.

Sebagian penjelasan dari efek-efek ini diperlihatkan oleh Gambar 46-4 pada bab sebelumnya yang memperlihatkan hubungan potensial reseptor yang dihasilkan oleh badan pacini dengan intensitas rangsangan sensorik. Pada intensitas rangsangan yang lemah, perubahan intensitas yang kecil meningkatkan potensial secara nyata, sedangkan pada intensitas rangsangan yang kuat, peningkatan potensial reseptor selanjutnya hanya sedikit. Jadi badan pacini mampu menilai secara akurat *perubahan-perubahan* rangsangan yang sangat kecil pada intensitas rendah, tetapi pada intensitas tinggi, perubahan rangsangan harus jauh lebih besar untuk menghasilkan jumlah perubahan yang sama pada potensial reseptor.

Mekanisme transduksi untuk mendeteksi bunyi melalui koklea telinga memperlihatkan adanya metode lain untuk memisahkan gradasi intensitas rangsangan. Ketika bunyi merangsang sebuah titik spesifik di membran basilar, bunyi yang lemah hanya merangsang sel-sel rambut pada titik getaran suara maksimum. Tetapi, seiring dengan peningkatan intensitasnya, lebih banyak sel-sel rambut lain dalam setiap arah yang terletak lebih jauh dari titik maksimum getaran menjadi terangsang. Jadi, penghantaran sinyal-sinyal dihantarkan melalui serat saraf yang jumlahnya meningkat secara progresif yang merupakan bentuk mekanisme lain untuk mengirimkan intensitas rangsangan ke sistem saraf pusat. Mekanisme ini, ditambah efek langsung intensitas rangsangan terhadap kecepatan impuls dalam setiap serat saraf serta beberapa mekanisme lainnya, membuat beberapa sistem sensorik dapat bekerja dengan baik pada keadaan perubahan tingkat intensitas rangsangan sebanyak jutaan kali.

**Pentingnya Rentang Intensitas yang Besar pada Penerimaan Sensorik**. Kalau bukan karena rentang intensitas penerimaan sensorik yang sangat luas yang dapat kita rasakan, berbagai sistem sensorik akan lebih sering bekerja pada rentang yang salah. Hal ini diperlihatkan oleh usaha sebagian besar orang ketika mengambil foto dengan kamera, untuk mengatur pajanan cahaya tanpa menggunakan alat ukur cahaya. Oleh karena tidak memiliki kemampuan untuk menilai intensitas cahaya, seseorang hampir selalu menghasilkan film yang terlalu terang (*overexposure*) pada siang hari dan menghasilkan film yang terlalu gelap (*underexposure*) pada saat senja. Ternyata mata seseorang mampu membedakan objek penglihatan dengan sangat detail pada cahaya matahari terang dan pada cahaya remang-remang: sedangkan kamera tidak dapat melakukan hal ini tanpa manipulasi yang sangat khusus karena rentang kritis intensitas cahayanya, yang diperlukan untuk pemajanan film yang sesuai, sangat sempit.

### Penilaian Intensitas Rangsangan

**Prinsip Weber-Fechner—Deteksi "Rasio" Kekuatan Rangsangan**. Pada pertengahan abad 1800-an, mula¬mula Weber dan kemudian Fechner mengajukan prinsip bahwa *gradasi kekuatan rangsangan dibedakan secara proporsional dalam bentuk logaritma kekuatan rangsangan*. Yaitu, seseorang yang sudah memegang beban 30 gram di tangannya hampir tidak dapat menyadari adanya kenaikan berat sebanyak 1 gram. Dan ketika sudah memegang beban seberat 300 gram, orang tersebut hampir tidak dapat menyadari adanya kenaikan 10 gram. Jadi, pada keadaan ini, *rasio* perubahan kekuatan rangsangan yang diperlukan untuk menyadari perubahan itu masih tetap konstan, sekitar 1 berbanding 30, yang merupakan prinsip logaritmanya. Untuk memperlihatkan hal ini secara matematis.

$$\text{Kekuatan sinyal yang diinterpretasikan} = \text{Log (Rangsangan)} + \text{Konstanta}$$

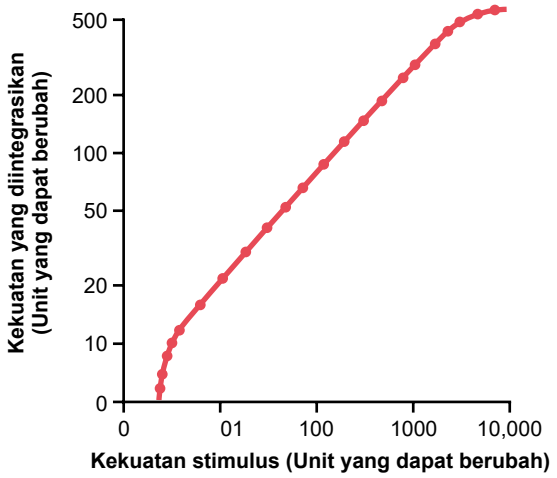
Akhir-akhir ini, telah dibuktikan bahwa prinsip Weber-Fechner secara kuantitatif hanya akurat untuk intensitas penglihatan, pendengaran, dan pengalaman sensorik kutaneus yang lebih tinggi, dan penerapannya tidak begitu baik pada kebanyakan pengalaman sensorik jenis lain. Biarpun begitu prinsip Weber-Fechner masih prinsip yang paling baik untuk diingat karena hal ini memperkuat teori bahwa semakin besar intensitas sensorik yang diterima, semakin besar pula perubahan tambahan rangsangan yang diperlukan agar kita dapat mendeteksi perubahan tersebut.

**Hukum Kekuatan**. Percobaan lain yang dilakukan oleh para ahli fisiologi untuk menemukan hubungan matematis yang baik adalah dengan rumus berikut, dikenal sebagai hukum kekuatan:

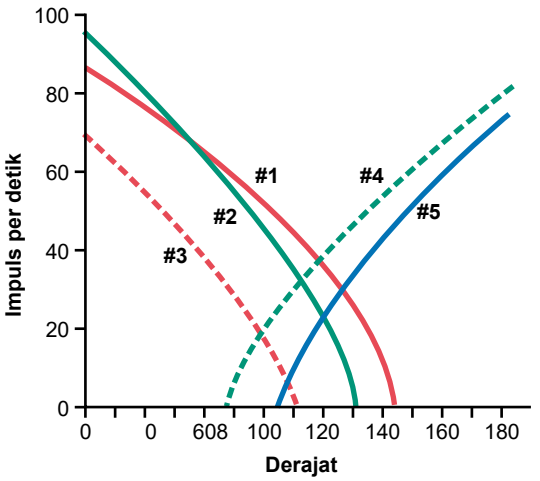
$$\text{Kekuatan sinyal yang diinterpretasikan} = K \times (\text{Rangsangan} - k)^{y}$$

Pada rumus ini, eksponen y dan konstanta K dan k berbeda untuk setiap jenis sensasi.

Bila hubungan hukum kekuatan ini diterapkan pada grafik yang menggunakan koordinat logaritma ganda, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 47-11, dan bila nilai kuantitatif yang sesuai untuk konstanta y, K, dan k telah ditemukan, dapat diperoleh hubungan linear antara kekuatan rangsangan yang diinterpretasikan dengan kekuatan rangsangan sebenarnya hingga mencapai rentang yang luas untuk hampir semua jenis persepsi sensorik.




**Gambar 47-11** Grafik yang memperlihatkan "hukum kekuatan" pada hubungan antara kekuatan rangsangan sebenarnya dengan kekuatan yang diinterpretasikan oleh kesadaran. Perhatikan bahwa hukum kekuatan tidak berlaku bagi kekuatan rangsangan yang sangat lemah atau sangat kuat.




**Gambar 47-12** Respons umum lima macam neuron talamus pada kompleks ventrobasal talamus ketika sendi lutut digerakkan dalam rentang gerakannya. (Data berasal dari Mount castle VB, Poggie GF, Werner G: *The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intense continuum. J Neurophysiol* 26:807, 1963.)

### Indra Posisi

*Indra posisi* sering kali disebut juga *indra proprioseptif.* Indra ini dapat dibagi dalam dua subtipe: (1) *indra posisi statis,* yang berarti persepsi sadar orientasi bagian-bagian tubuh antara satu dengan lainnya, dan (2) *indra kecepatan gerakan,* yang juga disebut *kinestesia* atau *propriosepsi dinamik.*

**Reseptor Indra Posisi.** Pengetahuan mengenai posisi, baik yang statik maupun yang dinamik, bergantung pada pengetahuan mengenai derajat sudut semua sendi pada semua bidang dan kecepatan perubahannya. Oleh karena itu, berbagai jenis reseptor membantu menentukan sudut sendi dan digunakan bersama-sama untuk indra posisi. Reseptor taktil kulit dan reseptor dalam di sekitar sendi digunakan pula. Pada jari-jari, yang memiliki reseptor kulit sangat banyak, hingga setengah pengenalan posisi diduga dilakukan oleh reseptor kulit. Sebaliknya, pada sebagan besar sendi besar, reseptor dalam lebih penting.

Untuk menentukan sudut sendi pada rentang gerakan sedang, reseptor yang paling penting adalah *gelondong otot.* Gelondong otot juga sangat penting dalam membantu mengendalikan gerakan otot, seperti yang akan kita lihat pada Bab 54. Bila sudut sendi berubah, beberapa otot menjadi teregang sementara yang lain mengendur, dan informasi regangan neto dari gelondong dikirimkan ke sistem komputasional medula spinalis dan daerah yang lebih tinggi pada sistem kolumna dorsalis untuk menerjemahkan sudut sendi.

Pada pembengkokan sendi yang ekstrem, regangan ligamen dan jaringan dalam di sekitar sendi adalah faktor tambahan penting dalam menentukan posisi. Jenis ujung-ujung sensorik yang digunakan untuk hal ini adalah badan pacini, ujung Ruffini, dan reseptor yang serupa dengan reseptor tendon Golgi yang ditemukan pada tendon otot.

Badan pacini dan gelondong otot terutama diadaptasikan untuk mendeteksi perubahan dengan kecepatan tinggi. Diduga bahwa ini adalah reseptor yang paling bertanggung jawab untuk mendeteksi kecepatan pergerakan.

**Pengolahan Informasi Indra Posisi dalam Jaras Kolumna Dorsalis Lemnikus Medialis.** Seperti yang tampak pada Gambar 47-12, diperlihatkan bahwa terdapat dua kategori *neuron talamus* yang berespons terhadap rotasi sendi: (1) neuron yang terangsang secara maksimal bila sendi diputar dengan sempurna dan (2) neuron yang terangsang secara maksimal bila sendi diputar minimal. Jadi, sinyal-sinyal yang berasal dari setiap reseptor sendi digunakan untuk memberitahu kesadaran kita seberapa banyak setiap persendian mengalami rotasi.

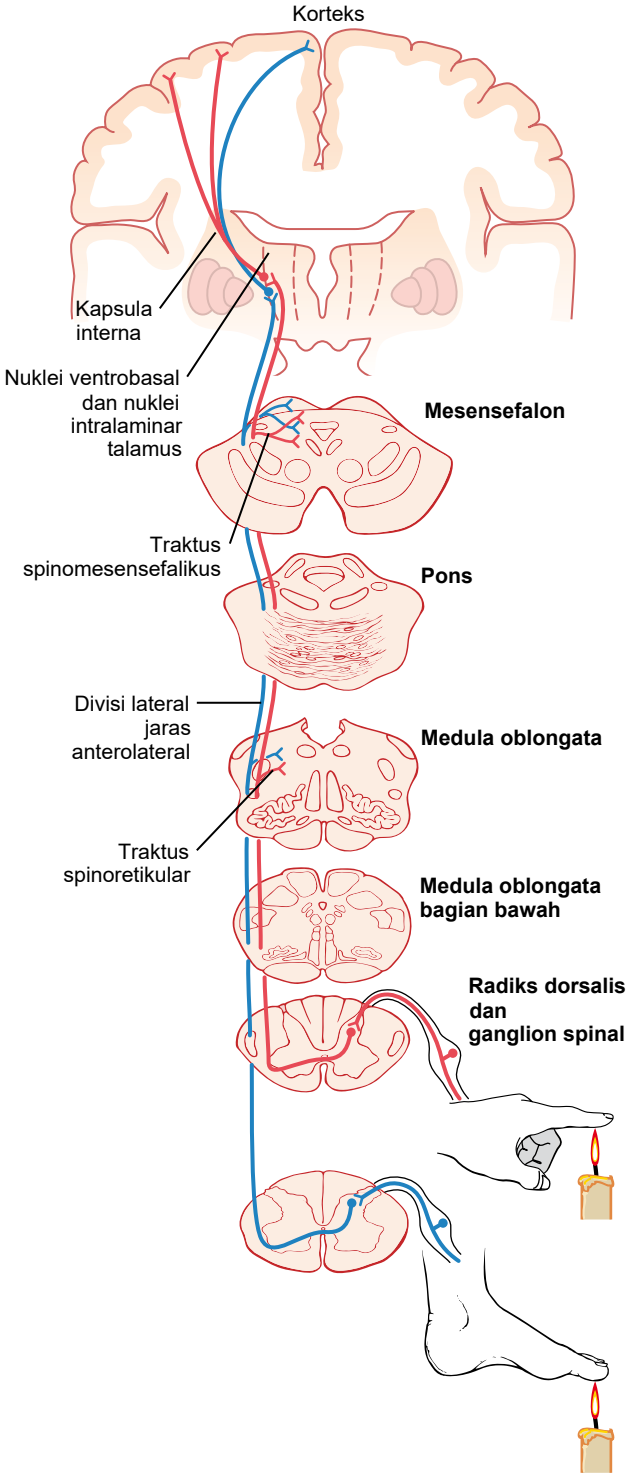
## Pengiriman Sinyal Sensorik Kurang Penting dalam Jaras Anterolateral

Jaras anterolateral untuk mengirimkan sinyal sensorik yang naik pada medula spinalis dan ke otak, berlawanan dengan jaras kolumna dorsalis, mengirimkan sinyal sensorik yang tidak memerlukan pemisahan lokalisasi sumber sinyal secara detail dan tidak memerlukan pembedaan gradasi intensitas yang kecil. Jenis sinyal yang dikirmkan ini antara lain adalah nyeri, panas, dingin, taktil kasar, geli, gatal, serta sensasi seksual. Pada Bab 48, sensasi nyeri dan suhu dibahas secara khusus.

### Anatomi Jaras Anterolateral

*Serat-serat anterolateral medula* spinalis terutama berasal dari kornu dorsalis lamina I, IV, V, dan VI (lihat Gambar 47-2). Lamina ini merupakan tempat berakhirnya banyak serat saraf sensorik radiks dorsalis setelah memasuki medula spinalis.

Selanjutnya, seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 47-13, serat-serat anterolateral akan segera menyilang pada *komisura anterior* medula spinalis menuju *kolumna alba anterior* dan *lateral* sisi yang berlawanan, tempat serat-serat itu naik ke otak melalui *traktus spinotalamikus anterior* dan *traktus spinotalamikus lateral.*




**Gambar 47-13** Divisi anterior dan Eateral jaras anterolateral sensorik.

Kedua traktus spinotalamikus tersebut memiliki terminal di bagian atas terutama pada dua lokasi: (1) melalui *nuklei retikular batang otak,* dan (2) dalam dua macam kompleks nuklei talamus yang berbeda, yakni *kompleks ventrobasal* dan *nuklei intralaminar.* Pada umumnya, sinyal taktil akan dikirmkan terutama ke dalam kompleks ventrobasal, berakhir pada beberapa nuklei talamus yang sama, tempat sinyal taktil kolumna dorsalis berakhir. Dari sini, sinyal taktil dikirimkan ke korteks somatosensorik bersama dengan sinyal-sinyal yang berasal dari kolumna dorsalis.

Sebaliknya, hanya sebagian kecil sinyal nyeri yang diproyeksikan langsung pada kompleks ventrobasal talamus. Justru, sebagian besar sinyal nyeri berakhir di nuklei retikularis batang otak dan dari sini akan disebarkan ke nuklei intralaminar talamus, tempat sinyal nyeri akan diolah lebih lanjut, seperti yang akan dibicarakan secara lebih detail pada Bab 48.

**Sifat Penghantaran dalam Jaras Anterolateral.** Pada umumnya, seperti halnya dalam sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis, pengiriman dalam jaras anterolateral dapat diterapkan prinsip-prinsip yang sama, kecuali pada perbedaan-perbedaan berikut ini: (1) kecepatan pengirimannya hanya sepertiga sampai setengah kecepatan pengiriman dalam sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis, dengan rentang antara 8 dan 40 m/ detik; (2) derajat lokalisasi spasial sinyal kurang baik; (3) derajat intensitas juga jauh lebih tidak akurat, sebagian besar kekuatan sensasinya dapat dikenali dalam tahap 10 sampai 20 kali, ketimbang hingga 100 kali dalam sistem kolumna dorsalis; dan (4) kemampuan mengirimkan sinyal yang cepat berubah atau sinyal yang berulang-ulang secara cepat sangat kecil.

Dengan demikian, jelas bahwa sistem anterolateral merupakan sistem pengiriman yang lebih kasar daripada sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis. Walaupun begitu, beberapa modalitas sensasi tertentu hanya dihantarkan melalui sistem ini dan tidak dihantarkan sama sekali dalam sistem kolumna dorsalis-lemniskus medialis. Sensasi tersebut adalah nyeri, suhu, gatal, geli, serta sensasi seksual selain raba kasar dan tekan.

## Beberapa Aspek Khusus Fungsi Somatosensorik

### Fungsi Talamus pada Sensasi Somatik

Bila korteks somatosensorik manusia rusak, orang tersebut akan kehilangan sebagian besar sensasi taktil kritis, tapi sedikit sensasi taktil kasar dapat pulih kembali. Oleh karena itu, talamus (seperti halnya pusat-pusat yang lebih bawah) mempunyai sedikit kemampuan untuk mendiskriminasi sensasi taktil meskipun dalam keadaan normal talamus mempunyai fungsi menyampaikan jenis informasi ini ke korteks.

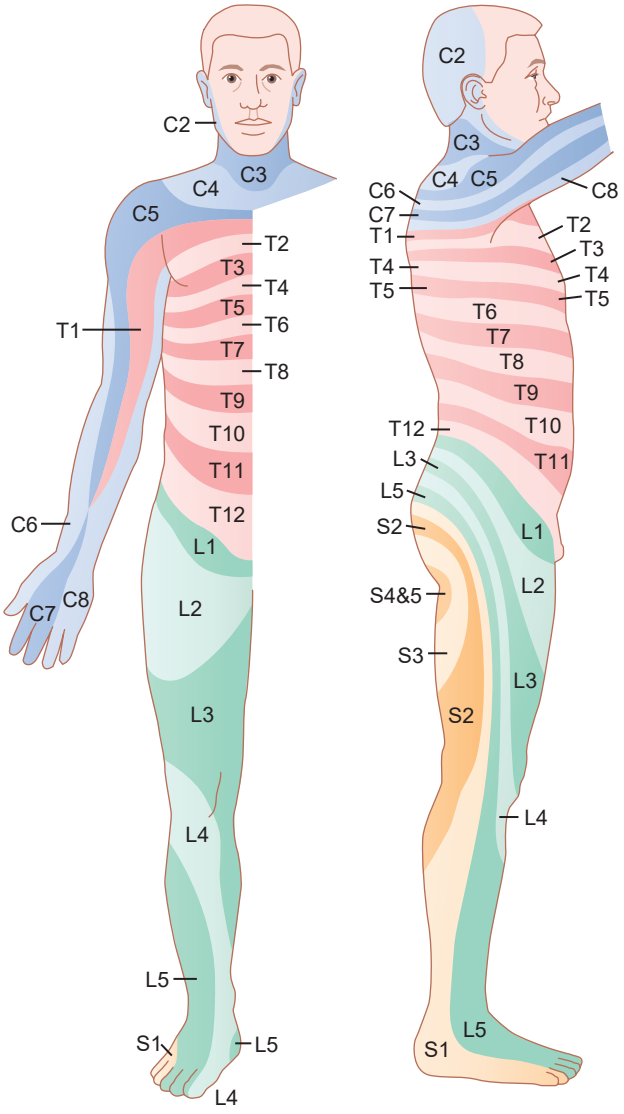
Sebaliknya, hilangnya korteks somatosensorik mempunyai sedikit pengaruh pada kemampuan persepsi seseorang terhadap sensasi nyeri dan hanya sebagian memengaruhi persepsi suhu. Oleh karena itu, terdapat banyak alasan untuk mempercayai bahwa batang otak yang lebih rendah, talamus, dan regio basal otak lainnya yang berkaitan sangat berperan dalam diskriminasi sensasi ini. Menarik bahwa sensasi ini timbul pada tahap yang sangat awal perkembangan filogenetik binatang, sedangkan sensasi taktil kritis dan korteks somatosensorik timbul pada periode perkembangan akhir.

### Pengaturan Sensitivitas Sensorik oleh Korteks Sinyal "Kortikofugal"

Selain sinyal somatosensorik yang dikirmkan dari perifer ke otak, sinyal *kortikofugal* dikirimkan dengan arah kebalikan dari korteks serebri ke daerah penyampaian sensorik yang lebih rendah di talamus, medula oblongata, dan medula spinalis; sinyal kortikofugal tersebut mengendalikan intensitas sensitivitas masukan sensorik.

Sinyal kortikofugal hampir seluruhnya bersifat menghambat, dengan demikian ketika *intensitas* masukan sensorik terlalu besar, sinyal kortikofugal secara otomatis mengurangi pengiriman dalam

nuklei penyampaian. Hal ini menyebabkan dua hal: Pertama, hal ini mengurangi penyebaran sinyal sensorik lateral ke neuron yang berdekatan sehingga meningkatkan derajat ketajaman pola sinyal. Kedua, hal ini menjaga sistem sensorik untuk tetap bekerja dalam rentang sensitivitas yang tidak terlalu rendah sehingga sinyal menjadi tidak berpengaruh, atau terlalu tinggi sehingga sistem terbanjiri melebihi kapasitasnya untuk membedakan pola sensorik. Prinsip pengendalian sensorik kortikofugal ini digunakan oleh semua sistem sensorik, tidak hanya sistem somatik, seperti yang akan dijelaskan pada bab-bab selanjutnya.




**Gambar 47-14** Dermatom (Dimodifikasi dan Grinker RR, Sahs AL: *Neurology,* 6" ed. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1966. Sumbangan Charles C Thomas, Penerbit, Springfield,

### Lapangan Segmental Sensasi—Dermatom

Setiap saraf spinal mempersarafi suatu "lapangan segmen" kulit yang disebut *dermatom.* Gambar 47-14 menggambarkan bermacam-macam dermatom. Gambar ini seakan-akan melukiskan adanya batas yang jelas di antara dermatom yang berdekatan, tetapi sebenarnya keadaan ini jauh dari kenyataan sebab ada banyak segmen dermatom yang saling tumpang tindih.

Gambar juga memperlihatkan regio anal tubuh yang terletak pada dermatom segmen medula spinails yang paling distal, dermatom S5. Pada embrio, ini adalah regio ekor dan merupakan bagian tubuh yang paling distal. Kaki secara embriologis berasal dari segmen lumbal dan segmen atas sakral (L2 sampai S3), dan bukan dari segmen sakral distal, yang tampak jelas pada peta dermatom. Kita dapat menggunakan peta dermatom seperti yang dilukiskan pada Gambar 47-14 untuk menentukan ketinggian tempat terjadi-nya suatu jejas pada medula spinalis bila sensasi perifer terganggu akibat jejas tersebut.

## Daftar Pustaka


Alonso JM, Swadlow HA: Thalamocortical specificity and the synthesis of sensory cortical receptive fields, *J Neurophysiol* 94:26, 2005.

Baker SN: Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery, *Curr Opin Neurobiol* 17:649, 2007.

Bosco G, Poppele RE: Proprioception from a spinocerebellar perspective, *Physiol Rev* 81:539, 2001.

Chalfie M: Neurosensory mechanotransduction, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:44, 2009.

Cohen YE, Andersen RA: A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex, *Nat Rev Neurosci* 3:553, 2002.

Craig AD: Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing, *Annu Rev Neurosci* 26:1, 2003.

Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability, *J Neurophysiol* 100:1160, 2008.

Fox K: Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:369, 2009.

Haines DE: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications,* ed 3, Philadelphia, 2006, Churchill Livingstone, Elsevier.

Hsiao S: Central mechanisms of tactile shape perception, *Curr Opin Neurobiol* 18:418, 2008.

Johansson RS, Flanagan JR: Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks, *Nat Rev Neurosci* 10:345, 2009.

Kaas JH: The evolution of the complex sensory and motor systems of the human brain, *Brain Res Bull* 75:384, 2008.

Kaas JH, Qi HX, Burish MJ, et al: Cortical and subcortical plasticity in the brains of humans, primates, and rats after damage to sensory afferents in the dorsal columns of the spinal cord, *Exp Neurol* 209:407, 2008.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science,* ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Knutsen PM, Ahissar E: Orthogonal coding of object location, *Trends Neurosci* 32:101, 2009.

Pelli DG, Tillman KA: The uncrowded window of object recognition, *Nat Neurosci* 11:1129, 2008.

Suga N, Ma X: Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system, *Nat Rev Neurosci* 4:783, 2003.

# Sensasi Somatik: II. Sensasi Nyeri, Sakit Kepala, dan Suhu



Hampir semua penyakit pada tubuh menimbulkan nyeri. Selanjutnya, kemampuan untuk mendiagnosis berbagai penyakit bergantung pada seberapa jauh pengetahuan seorang dokter mengenai berbagai kualitas nyeri. Dengan alasan tersebut bagian pertama bab ini terutama mencurahkan perhatian pada nyeri dan dasar-dasar fisiologisnya yang berkaitan dengan fenomena klinis.

**Nyeri Merupakan Mekanisme Perlindungan.** Nyeri timbul bila ada kerusakan jaringan, dan hal ini akan menyebabkan individu bereaksi dengan cara menghilangkan stimulus nyeri. Bahkan aktivitas ringan saja, misalnya duduk dengan bertopang pada tulang iskhia selama jangka waktu lama dapat menyebabkan kerusakan jaringan karena berkurangnya aliran darah menuju ke kulit yang tertekan oleh berat badan orang tersebut. Bila kulit menjadi nyeri akibat iskemia, dalam keadaan bawah sadar, orang itu akan mengubah posisinya. Pasien yang kehilangan sensasi nyeri, setelah mengalami kecelakaan pada medula spinalis, tidak akan merasakan nyeri sehingga tidak akan mengubah posisinya. Akhirnya, keadaan ini akan menimbulkan kerusakan dan deskuamasi kulit pada daerah yang tertekan.

## Jenis Nyeri dan Kualitasnya—Nyeri Cepat dan Nyeri Lambat

Nyeri dapat dibagi menjadi dua jenis utama: *nyeri cepat* dan *nyeri lambat*. Bila diberikan stimulus, nyeri cepat timbul dalam waktu sekitar 0,1 detik, sedangkan nyeri lambat timbul setelah 1 detik atau lebih dan kemudian secara perlahan meningkat selama beberapa detik dan kadang kala bahkan beberapa menit. Sepanjang bab ini, kita akan melihat bahwa jaras pengiriman untuk kedua macam nyeri ini berbeda dan masing-masing mempunyai kualitas yang spesifik.

Nyeri cepat juga memiliki banyak nama lain, seperti *nyeri tajam, nyeri tertusuk, nyeri akut,* dan *nyeri tersetrum*. Jenis nyeri ini akan terasa bila sebuah jarum ditusukkan ke dalam kulit, bila kulit tersayat pisau, atau bila kulit terbakar secara akut. Nyeri ini juga akan terasa bila kulit mendapat setruman listrik. Nyeri cepat tajam tidak terasa di sebagian besar jaringan dalam tubuh.

Nyeri lambat juga mempunyai banyak nama lain, *seperti nyeri terbakar lambat, nyeri tumpul, nyeri berdenyut, nyeri mual,* dan *nyeri kronis*. Jenis nyeri ini biasanya dikaitkan dengan kerusakan jaringan. Nyeri dapat berlangsung lama, dan rasa sakitnya dapat menjadi penderitaan yang hampir tidak tertahankan. Nyeri ini dapat terasa di kulit dan hampir semua jaringan atau organ dalam.

## Reseptor Nyeri dan Rangsangannya

**Reseptor Nyeri merupakan Ujung Saraf Bebas.** Reseptor nyeri yang terdapat di kulit dan jaringan lain semuanya merupakan ujung saraf bebas. Reseptor ini tersebar luas pada permukaan superfisial *kulit* dan juga di jaringan dalam tertentu, misalnya *periosteum, dinding arteri, permukaan sendi,* dan *falks* serta *tentorium* tempurung kepala. Sebagian besar jaringan dalam lainnya hanya sedikit sekali dipersarafi oleh ujung saraf nyeri; namun, setiap kerusakan jaringan yang luas dapat dijumlahkan sehingga menyebabkan nyeri jenis lambat kronis tumpul.

**Tiga Jenis Stimulus yang Merangsang Reseptor Nyeri—Mekanis, Suhu, dan Kimiawi.** Nyeri dapat di sebabkan oleh berbagai jenis rangsangan. Rangsangan ini dikelompokkan sebagai *rangsang nyeri mekanis, suhu,* dan *kimiawi*. Pada umumnya, nyeri cepat disebabkan oleh rangsangan jenis mekanis atau suhu, sedangkan nyeri lambat disebabkan oleh ketiga jenis rangsangan tersebut.

Beberapa zat kimia yang merangsang jenis nyeri kimiawi adalah *bradikinin, serotonin, histamin, ion kalium, asam, asetilkolin,* dan *enzim proleolitik. Selain itu, prostaglandin* dan *substansi P* meningkatkan sensitivitas ujung-ujung serat nyeri tetapi tidak secara langsung merangsangnya. Substansi kimia terutama penting untuk perangsangan nyeri lambat, jenis nyeri yang terjadi setelah cedera jaringan.

**Sifat Reseptor Nyeri yangTidak Beradaptasi.** Berbeda dengan sebagian besar reseptor sensorik tubuh lainnya, reseptor nyeri sedikit sekali beradaptasi dan kadang tidak beradaptasi sama sekali. Bahkan, pada beberapa kondisi, eksitasi serat nyeri semakin meningkat secara progresif, terutama pada nyeri lambat tumpul mual, karena stimulus nyeri berlangsung terus-menerus. Keadaan ini akan meningkatkan sensitivitas reseptor nyeri dan disebut *hiperalgesia.*

Kita dapat mengerti pentingnya ketidakmampuan reseptor nyeri untuk beradaptasi, karena hal ini memungkinkan nyeri untuk memberitahu seseorang terus-menerus tentang adanya stimulus yang merusak jaringan selama stimulus tersebut masih ada.

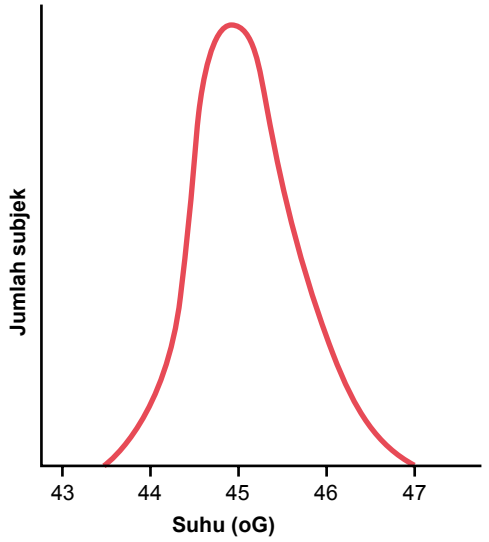
### Kecepatan Kerusakan Jaringan sebagai Stimulus Nyeri

Pada umumnya nyeri akan terasa bila seseorang dirangsang panas dengan suhu di atas 45°C, seperti yang terlihat pada Gambar 48-1. Suhu ini juga merupakan suhu ketika jaringan mulai mengalami kerusakan akibat panas; memang, jaringan pada akhirnya akan rusak jika suhu menetap di atas nilai ini. Oleh karena itu, jelaslah bahwa nyeri yang disebabkan oleh panas sangat erat hubungannya dengan *kecepatan kerusakan jaringan yang terjadi* dan tidak berhubungan dengan kerusakan total yang telah terjadi.

Intensitas nyeri juga berhubungan erat dengan *kecepatan kerusakan jaringan* yang disebabkan oleh pengaruh lain selain panas, seperti infeksi bakteri, iskemia jaringan, kontusio jaringan, dan sebagainya.

**Makna Khusus Stimulus Kimiawi sebagai Penyebab Nyeri Selama Kerusakan Jaringan.** Ekstrak dari jaringan rusak menyebabkan nyeri yang hebat bila disuntikkan di bawah kulit normal. Banyak zat kimia yang disebutkan sebelumnya, yang merangsang reseptor nyeri kimia, dapat ditemukan dalam ekstrak-ekstrak ini. Satu zat kimia yang mengakibatkan nyeri lebih hebat daripada yang lain adalah *bradikinin*. Banyak peneliti yang menduga bahwa bradikinin mungkin merupakan zat yang paling bertanggung jawab terhadap penyebab nyeri yang terjadi setelah kerusakan jaringan. Juga, intensitas nyeri yang dirasakan berkorelasi dengan peningkatan konsentrasi ion kalium setempat atau peningkatan enzim proteolitik yang secara langsung menyerang ujung-ujung saraf dan menimbulkan nyeri dengan cara membuat membran saraf tersebut lebih permeabel terhadap ion-ion.

**Iskemia Jaringan sebagai Penyebab Nyeri.** Bila aliran darah yang menuju jaringan terhambat, sering dalam waktu saja jaringan menjadi sangat nyeri. Bila metabolisme jaringan makin cepat, nyeri yang timbul akan semakin cepat pula. Contohnya, bila kita lingkarkan manset tekanan darah di sekeliling lengan atas dan selanjutnya dipompakan udara (inflasi) ke dalam manset sampai aliran darah arterinya berhenti, pergerakan otot-otot lengan bawah orang percobaan kadang dapat menimbulkan nyeri otot dalam waktu 15-20 detik. Bila otot tadi tidak digerakkan, dalam waktu 3 sampai 4 menit mungkin tidak akan timbul nyeri walaupun aliran darah ke otot tetap nol.




**Gambar 48-1** Kurva distribusi yang diperoleh dari banyak subjek yang menunjukkan suhu kulit minimal yang akan menyebabkan nyeri. (Dimodifikasi dan Hardy DJ: Nature of Pain J Clin Epideimiol 4:22, 1956.)

Diduga, salah satu penyebab nyeri pada keadaan iskemia adalah terkumpulnya sejumlah besar asam laktat dalam jaringan sebagai konsekuensi metabolisme anaerobik (metabolisme tanpa oksigen). Mungkin juga ada bahan-bahan kimiawi lainnya, seperti bradikinin dan enzim proteolitik yang terbentuk dalam jaringan akibat kerusakan sel, dan bahan-bahan ini selain asam laktat, akan merangsang ujung serat saraf nyeri.

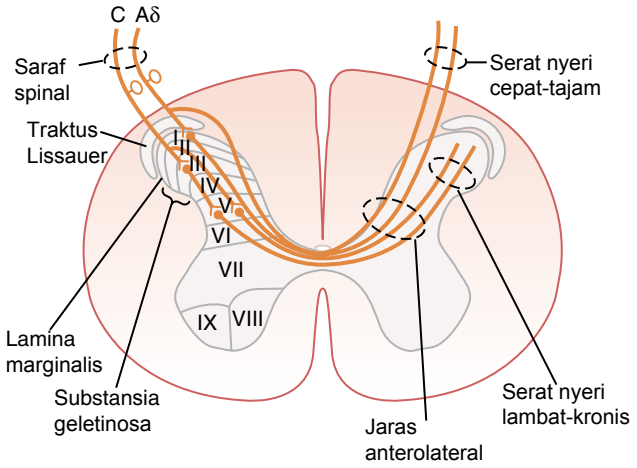
**Spasme Otot sebagai Penyebab Nyeri.** Spasme otot juga merupakan penyebab umum nyeri, dan merupakan dasar banyak sindrom nyeri klinis. Nyeri ini mungkin sebagian disebabkan secara langsung oleh spasme otot yang merangsang reseptor nyeri yang bersifat mekanosensitif, namun mungkin juga nyeri ini secara tidak langsung disebabkan oleh pengaruh spasme otot yang menekan pembuluh darah dan menyebabkan iskemia. Spasme otot ini juga meningkatkan kecepatan metabolisme dalam jaringan otot, sehingga relatif memperberat keadaan iskemia, menyebabkan kondisi yang ideal untuk pelepasan bahan kimiawi pemicu timbulnya nyeri.

## Dua Jaras untuk Pengiriman Sinyal Nyeri ke Dalam Sistem Saraf Pusat

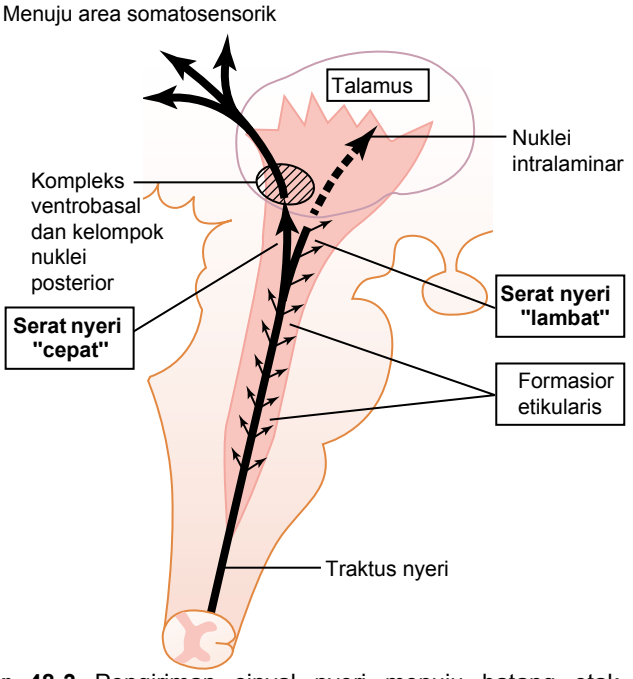
Sekali pun semua reseptor nyeri merupakan ujung serat saraf bebas, dalam mengirimkan sinyal nyeri ke sistem saraf pusat ujung-ujung serat ini menggunakan dua jaras yang terpisah. Kedua jaras ini terutama berhubungan dengan dua tipe *nyeri jaras nyeri cepat-tajam* dan *jaras nyeri lambat-kronis.*

**Serat Nyeri Perifer—Serat "Cepat" dan "Lambat."** Sinyal nyeri cepat tajam dirangsang oleh stimuli mekanik atau suhu; sinyal ini dikirimkan melalui saraf perifer ke medula spinalis oleh serat-serat kecil tipe A6 pada kecepatan pengiriman antara 6 sampai 30 m/detik. Sebaliknya, nyeri lambat-kronis dirangsang terutama oleh stimuli nyeri tipe kimiawi, tetapi kadang juga oleh stimuli mekanik dan suhu yang menetap. Nyeri lambat kronis ini dikirimkan ke medula spinalis oleh serat tipe C dengan kecepatan pengiriman antara 0,5 sampai 2 m/detik.

Oleh karena adanya dua sistem persarafan nyeri, maka stimulus nyeri yang tiba-tiba sering menimbulkan sensasi nyeri yang sifatnya "ganda": nyeri cepat-tajam yang dikirimkan ke otak oleh jaras serat A6, diikuti sedetik atau lebih kemudian oleh nyeri lambat yang dikirimkan oleh jaras serat C. Nyeri tajam dengan cepat akan memberitahu seseorang adanya suatu kerusakan sehingga membuat orang tersebut segera bereaksi memindahkan dirinya dari stimulus tadi. Nyeri lambat cenderung meningkat seiring waktu. Sensasi ini pada akhirnya akan mengakibatkan nyeri yang tidak tertahankan dan membuat seseorang terus-menerus mencoba untuk meredakan penyebab nyeri.




**Gambar 48-2** Pengiriman baik sinyal nyeri "cepat-tajam" maupun "lambat-kronis" ke dalam dan melalui medula spinalis dalam perjatanannya menuju ke otak.




**Gambar 48-3** Pengiriman sinyal nyeri menuju batang otak, talamus, dan korteks serebri melalui jaras nyeri tusuk-cepat dan jaras nyeri *terbakar-lambat.*

Sewaktu memasuki medula spinalis dari radiks spinalis dorsalis, serat nyeri berakhir pada neuron-neuron penyampaian *(relay)* sinyal di kornu dorsalis. Di sini, terdapat dua sistem untuk pengolahan sinyal-sinyal nyeri pada jalurnya ke otak, seperti yang terlihat pada Gambar 48-2 dan 48-3.

## Dua Jaras Nyeri pada Medula Spinalis dan Batang Otak—Traktus Neospinotalamikus dan Traktus Paleospinotalamikus

Sewaktu memasuki medula spinalis, sinyal nyeri melewati dua jaras ke otak, melalui (1) *traktus neospinotalamikus dan* (2) *traktus paleospinotalamikus.*

**Traktus Neospinotalamikus untuk Nyeri Cepat.** Serat nyeri cepat tipe A6 terutama mengirimkan nyeri mekanik dan nyeri suhu akut. Serat ini berakhir pada lamina I (lamina marginalis) pada kornu dorsalis, seperti terlihat pada Gambar 48-2, dan di sini merangsang neuron orde kedua traktus neospinotalamikus. Neuron ini akan mengirimkan sinyal ke serat panjang yang segera menyilang ke sisi medula spinalis yang berlawanan melalui komisura anterior dan selanjutnya berbelok naik ke otak dalam kolumna anterolateral.

**Tempat Berakhirnya Traktus Neospinotalamikus dalam Batang Otak dan Talamus.** Beberapa serat traktus neospinotalamikus berakhir di daerah retikularis batang otak, tetapi sebagian besar menuju ke talamus tanpa hambatan, berakhir di *kompleks ventrobasal* di traktus kolumna dorsalis–lemniskus medialis untuk sensasi taktil, seperti yang telah dibahas pada Bab 47. Beberapa serat juga berakhir di kelompok nukleus posterior talamus. Dari daerah talamus ini, sinyal akan dihantarkan ke daerah basal otak lain, dan juga ke korteks somatosensorik.

**Kemampuan Sistem Saraf untuk Melokalisasi Nyeri Cepat pada Tubuh.** Nyeri cepat-tajam dapat dilokalisasi dengan jauh lebih baik di berbagai bagian tubuh daripada nyeri lambat-kronis. Namun, ketika hanya reseptor nyeri yang terangsang, tanpa stimulasi reseptor taktil secara bersamaan, bahkan nyeri cepat masih kurang bisa dilokalisasi, sering kali hanya dalam jarak 10 cm atau lebih dari daerah yang terangsang. Namun ketika reseptor taktil yang merangsang sistem kolumna dorsalis–lemniskus medialis dirangsang bersamaan, lokasi nyeri dapat ditentukan dengan hampir tepat.

**Glutamat, Kemungkinan Neurotransmiter Serat Nyeri Cepat Tipe AS.** Diduga *glutamat* merupakan substansi neurotransmiter yang disekresikan di medula spinalis pada ujung-ujung serat saraf nyeri tipe AS. Glutamat adalah salah satu transmiter eksitatorik yang paling banyak digunakan dalam sistem saraf pusat, biasanya memiliki masa kerja yang berlangsung hanya beberapa milidetik.

**Jaras Paleospinotalamikus untuk Mengirimkan Nyeri Lambat-Kronis.** Jaras paleospinotalamikus adalah sistem yang jauh lebih tua dan mengirimkan nyeri terutama dari serat nyeri lambat-kronis tipe C perifer, walaupun jaras ini juga mengirimkan beberapa sinyal dari serat tipe Dalam jaras ini, serat-serat perifer berakhir di dalam medula spinalis hampir seluruhnya di lamina II dan III kornu dorsalis, yang bersama-sama disebut *substansia gelatinosa,* seperti yang digambarkan oleh serat radiks dorsalis tipe C paling lateral di Gambar 48-2. Sebagian besar sinyal kemudian melewati satu atau lebih neuron serat pendek tambahan di dalam kornu dorsalisnya sendiri sebelum terutama memasuki lamina V, juga di kornu dorsalis. Di sini, neuron-neuron terakhir dalam rangkaian ini membentuk akson-akson panjang yang sebagian besar bergabung dengan serat-serat dari jaras nyeri cepat, mula-mula melewati komisura anterior ke sisi berlawanan medula spinalis, kemudian naik ke otak dalam jaras anterolateral.

**Substansi P, Kemungkinan Neurotransmiter Ujung-Ujung Saraf Lambat-Kronis Tipe C.** Penelitian menunjukkan bahwa ujung serat nyeri tipe C yang memasuki medula spinalis melepaskan transmiter glutamat dan transmiter substansi P. Transmiter glutamat bekerja secara cepat dan hanya berlangsung beberapa milidetik. Substansi P dilepaskan dengan jauh lebih lambat, meningkat konsentrasinya dalam waktu beberapa detik atau bahkan beberapa menit. Bahkan, diduga bahwa sensasi nyeri "ganda" yang dirasakan seseorang setelah tusukan jarum *(pinprick)* dapat dihasilkan sebagian dari fakta bahwa transmiter glutamat menghasilkan sensasi nyeri yang lebih cepat, sedangkan transmiter substansi P menghasilkan sensasi yang lebih lambat. Walaupun mekanisme detail masih belum diketahui, sepertinya telah jelas bahwa glutamat adalah neurotransmiter yang paling berperan dalam mengirimkan nyeri cepat ke dalam sistem saraf pusat, dan substansi P berhubungan dengan nyeri lambat-kronis.

**Proyeksi Jaras Paleospinatalamikus (Sinyal Nyeri Lambat-Kronis) ke dalam Batang Otak dan Talamus.** Jaras paleospinotalamikus lambat-kronis berakhir secara luas dalam batang otak, dalam daerah yang diarsir besar pada Gambar 48-3. Hanya sepersepuluh sampai seperempat serat yang berakhir di talamus. Sebagian besar serat-serat ini berakhir di satu dari tiga daerah berikut: (1) *nukleus retikularis* medula, pons, dan mesensefalon; (2) *area tektal* mesensefalon di dalam kolikuli superior dan inferior; atau (3) *daerah periaquaduktal grisea,* yang mengelilingi aquaduktus Sylvii. Daerah yang lebih rendah dari otak ini tampaknya penting untuk merasakan nyeri, karena hewan yang otaknya mengalami pemotongan di atas mesensefalon untuk menghambat sinyal nyeri untuk mencapai serebrum masih menunjukkan dengan jelas bukti-bukti yang tidak dapat disangkal dari nyeri ketika bagian tubuh manapun mengalami trauma. Dari area nyeri batang otak, banyak neuron serat pendek yang menyampaikan sinyal nyeri naik ke nuklei intralaminar dan ventrolateral talamus dan ke bagian tertentu hipotalamus dan daerah basal otak lainnya.

**Kemampuan Sistem Saraf yang Sangat Buruk dalam Menentukan Lokasi Sumber Nyeri dalam Jaras Lambat-Kronis.** Lokalisasi nyeri yang dihantarkan lewat jaras paleospinotalamikus bersifat tidak akurat. Sebagai contoh, nyeri jenis lambat-kronis dapat selalu dilokalisasi hanya pada suatu bagian tubuh besar, seperti satu lengan atau tungkai, tetapi tidak pada daerah spesifik Iengan atau tungkai. Hal ini sesuai dengan sifat jaras yang konektivitasnya difus dan multisinaptik. Ini menjelaskan mengapa seseorang sering kali memiliki kesulitan yang serius dalam melokalisasi sumber beberapa jenis nyeri kronis.

**Fungsi Formasio Retikularis, Talamus, dan Korteks Serebri dalam Pemaknaan Nyeri.** Pengangkatan sepenuhnya area sensorik korteks serebri tidak mengganggu kemampuan seekor hewan untuk merasakan nyeri. Oleh karena itu, sangatlah mungkin bahwa impuls nyeri yang memasuki formasio retikularis batang otak, talamus, dan pusat-pusat otak yang lebih rendah lainnya menimbulkan persepsi nyeri yang disadari. Hal ini tidaklah berarti bahwa korteks serebri tidak berperan apapun dalam pemaknaan nyeri normal; perangsangan listrik pada area korteks somatosensorik menyebabkan seseorang merasakan nyeri ringan pada sekitar 3 persen dari daerah yang dirangsang. Namun, dipercaya bahwa korteks berperan penting dalam menginterpretasikan kualitas nyeri, meskipun persepsi nyeri terutama merupakan fungsi pusat-pusat yang lebih rendah.

**Kemampuan Khusus Sinyal Nyeri untuk Menimbulkan Eksitabilitas Otak secara Keseluruhan.** Rangsang listrik dalam *daerah retikular batang otak* dan dalam *nuklei intralaminar talamus,* tempat berakhirnya serat nyeri lambat, memiliki kemampuan kuat untuk menimbulkan efek rangsangan pada aktivitas saraf seluruh otak. Pada kenyataannnya, kedua daerah ini merupakan bagian dari "sistem perangsang" utama otak, yang dibahas dalam Bab 59. Hal ini menjelaskan mengapa hampir tidak mungkin bagi seseorang untuk tidur ketika dia menderita nyeri hebat.

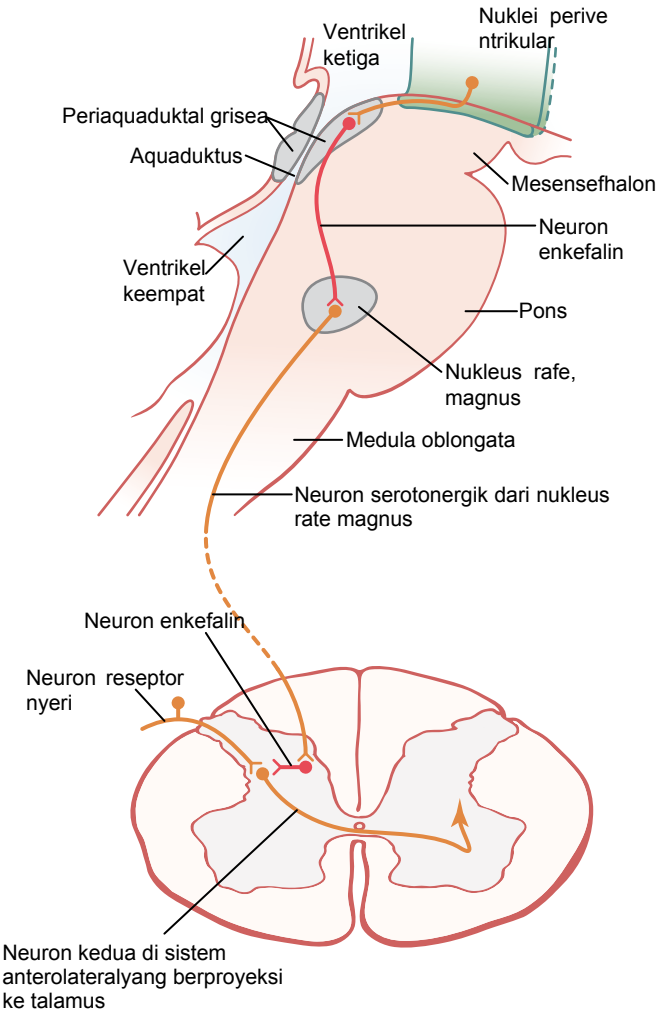
**Tindakan Bedah pada Jaras Nyeri.** Bila ada orang yang merasakan nyeri sedemikian berat dan tidak tertahankan (biasanya nyeri ini akibat penyebaran kanker yang cepat), perlu dilakukan suatu tindakan untuk meredakan nyeri tersebut. Untuk itu, dapat dilakukan tindakan pemotongan pada beberapa titik jaras saraf nyeri. Bila nyerinya terdapat di tubuh bagian bawah, tindakan *kordotomi* pada regio toraks medula spinalis sering kali dapat menghilangkan nyeri selama beberapa minggu sampai beberapa bulan. Untuk melakukan tindakan itu, medula spinalis pada sisi yang berlawanan dengan nyeri dipotong sebagian pada kuadran anterolateralnya untuk mengganggu jaras sensorik anterolateral.

Namun, ada dua alasan mengapa tindakan kordotomi ini tidak selalu berhasil dalam menanggulangi nyeri. Pertama, banyak serat nyeri dari bagian atas tubuh tidak menyilang medula spinalis ke sisi yang berlawanan sampai serat ini mencapai otak, sehingga tindakan kordotomi tidak memotong serat-serat ini. Kedua, nyeri sering timbul kembali dalam waktu beberapa bulan berikutnya., sebagian disebabkan oleh sensitisasi jaras lain yang secara normal terlalu lemah untuk menimbulkan efek nyeri (contohnya, jaras yang tersebar jarang pada medula spinalis dorsolateral). Tindakan operasi eksperimental lain untuk menghilangkan nyeri adalah dengan cara membakar daerah nyeri spesifik pada nuklei intralaminar talamus yang dapat menghilangkan penderitaan akibat nyeri sedangkan pemaknaan nyeri "akut" tetap utuh, suatu mekanisme pertahanan yang penting.

## Sistem Penekan Nyeri ("Analgesia") dalam Otak dan Medula Spinalis

Derajat reaksi seseorang terhadap nyeri sangat bervariasi. Keadaan ini sebagian disebabkan oleh kemampuan otak sendiri untuk menekan sinyal nyeri yang masuk ke dalam sistem saraf, yaitu dengan mengaktifkan sistem pengatur nyeri, disebut *sistem analgesia.*

Sistem analgesia diperlihatkan pada Gambar 48-4. Sistem ini terdiri atas tiga komponen utama: (1) Area *periaquaduktal grisea* dan *area periventrikular* mesensefalon dan bagian atas pons yang




**Gambar 48-4** Sistem analgesia otak dan medula spinalis, menunjukkan (1) penghambatan sinyal masukan nyeri yang masuk setinggi medula spinalis dan (2) adanya neuron penyekresi-enkefalin yang menekan sinyal nyeri di medula spinalis dan batang otak

mengelilingi aquaduktus Sylvii dan sebagian ventrikel ketiga dan keempat. Neuron-neuron dari daerah ini mengirimkan sinyal ke (2) *nukleus rafe magnus,* yang merupakan nukleus tipis di garis tengah yang terletak di bagian bawah pons dan bagian atas medula oblongata, dan *nukleus retikularis paragigantoselularis* yang terletak di sebelah lateral medula. Dari nuklei ini, sinyal-sinyal orde kedua dikirimkan ke bawah di kolumna dorsolateralis medula spinalis menuju ke (3) *kompleks penghambat nyeri di dalam radiks dorsalis medula spinalis.* Pada tempat ini, sinyal analgesia dapat menghambat sinyal nyeri sebelum disampaikan ke otak.

Perangsangan listrik baik pada area periaquaduktal grisea maupun pada nukleus rafe magnus dapat menekan banyak sinyal nyeri hebat yang memasuki radiks dorsalis medula spinalis. Juga, perangsangan pada daerah-daerah otak yang lebih tinggi yang merangsang periaquaduktal grisea juga dapat menekan nyeri. Beberapa daerah ini adalah (1) *nuklei periventrikular dalam hipotalamus,* terletak berdekatan dengan ventrikel ketiga, dan (2), pada kekuatan yang lebih rendah, *berkas prosensefalon medial,* yang juga terletak di hipotalamus.

Terdapat beberapa zat transmiter yang terlibat dalam sistem analgesia; khususnya *enkefalin danserotonin.* Banyak ujung serat saraf yang berasal dari nuklei periventrikular dan area periaquaduktal grisea menyekresi enkefalin. Jadi, seperti yang tampak dalam Gambar 48-4, banyak ujung serat dalam nukleus rafe magnus melepaskan enkefalin jika dirangsang.

Serat-serat yang berasal dari daerah ini mengirimkan sinyal ke kornu dorsalis medula spinalis untuk menyekresi serotonin. Serotonin menyebabkan neuron-neuron lokal medula spinalis untuk menyekresi enkefalin. Enkefalin dianggap dapat menimbulkan baik *hambatan prasinaptik* maupun *pascasinaptik* pada serat-serat nyeri tipe C dan tipe AS yang bersinaps di kornu dorsalis.

Jadi, sistem analgesia ini dapat memblok sinyal nyeri pada tempat masuknya di medula spinalis. Pada kenyataannya, sistem ini juga dapat memblok sebagian besar refleks-refleks medula spinalis yang timbul akibat sinyal nyeri, khususnya refleks penarikan *(withdrawal reflex)* yang akan dijelaskan pada Bab 54.

## Sistem Opium Otak—Endorfin dan Enkefalin

Lebih dari 40 tahun yang lalu ditemukan bahwa penyuntikan morfin dalam jumlah yang sangat sedikit ke dalam nukleus periventrikular di sekitar ventrikel ketiga atau ke dalam area periaquaduktal grisea batang otak menimbulkan perasaan analgesia yang hebat sekali. Dalam penelitian yang dilakukan sesudah itu, ditemukan bahwa zat serupa-morfin, terutama opiat, juga bekerja di banyak titik lain pada sistem analgesia, termasuk kornu dorsalis medula spinalis. Oleh karena kebanyakan obat yang memengaruhi eksitabilitas neuron bekerja pada reseptor-reseptor sinaptik, ada anggapan bahwa "reseptor morfin" sistem analgesia sebenarnya merupakan reseptor untuk beberapa neurotransmiter seperti-morfin yang memang disekresikan dalam otak. Oleh karena itu, dilakukan penelitian yang ekstensif untuk opium alami dalam otak. Sekarang telah terbukti bahwa dalam otak ada paling sedikit dua belas bahan serupa opium yang terdapat pada beberapa tempat dalam sistem saraf yang semuanya merupakan hasil pemecahan tiga molekul protein besar: *pro-opiomelanokortin, proenkefalin,* dan *prodinorfin.* Bahan serupa-opium yang penting ini di antaranya adalah f*i-endorfin, met-enkefalin, leu-enkefalin,* dan *dinorfin.*

Kedua enkefalin dijumpai di batang otak dan medula spinalis, pada bagian sistem analgesia yang telah dijelaskan sebelumnya, dan β-endorfin dapat dijumpai dalam hipotalamus dan kelenjar hipofisis. Ditemukan juga dinorfin di tempat yang sama dengan enkefalin, tetapi dengan jumlah yang sangat sedikit.

Jadi, walaupun sampai sekarang sistem opium dalam otak belum diketahui secara detail, *pengaktifan sistem analgesia* oleh sinyal-sinyal saraf yang memasuki area periaquaduktal grisea dan periventrikular, atau *inaktivasi jaras nyeri* oleh obat-obat serupa morfin, dapat hampir sepenuhnya menekan banyak sinyal-sinyal nyeri yang masuk melewati saraf perifer.

## Penghambatan Pengiriman Nyeri oleh Sinyal Sensorik Taktit Simultan

Peristiwa lain yang penting dalam kisah pengaturan nyeri adalah penemuan yang menjelaskan bahwa perangsangan serat-serat sensorik besar tipe Aβ yang berasal dari reseptor taktil di perifer dapat menekan pengiriman sinyal nyeri dari daerah

tubuh yang sama. Hal ini diduga merupakan akibat dari inhibisi lateral setempat di dalam medula spinalis yang dapat menjelaskan mengapa gerakan-gerakan yang sederhana seperti tindakan menggosok kulit dekat daerah yang nyeri sering kali efektif untuk mengurangi nyeri. Hal ini mungkin juga menjelaskan mengapa obat-obat gosok sering kali berguna untuk mengurangi nyeri.

Mekanisme ini dan eksitasi psikogenik yang bersamaan pada sistem analgesia pusat mungkin juga merupakan dasar proses menghilangkan nyeri dengan *akupunktur.*

### Tata Laksana Nyeri dengan Perangsangan Listrik

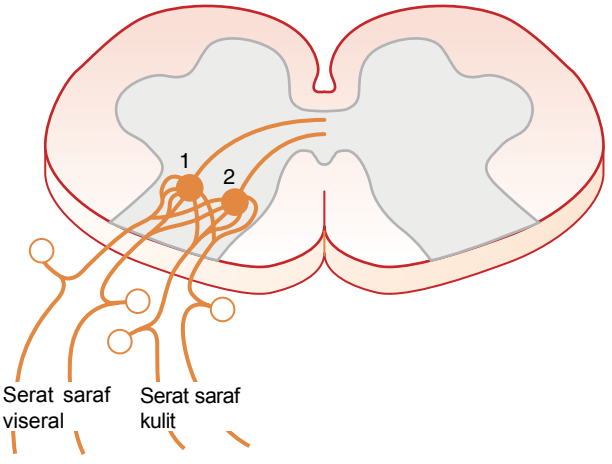
Telah dikembangkan beberapa tindakan klinis untuk menekan nyeri dengan perangsangan listrik. Elektroda perangsang ditempatkan pada daerah kulit tertentu atau, terkadang, ditanam pada medula spinalis untuk merangsang kolumna sensorik dorsalis.

Pada beberapa orang, dengan metode stereotaksik dilakukan penempatanelektroda ke dalam nuklei intralaminar talamus yang tepat atau pada area periventrikular atau periaquaduktal diensefalon. Dengan demikian seseorang dapat mengatur seberapa besar rangsangan yang diberikan. Dilaporkan bahwa tindakan ini dapat menghilangkan nyeri secara dramatis. Juga, hilangnya nyeri diketahui berlangsung hingga 24 jam setelah pemberian rangsangan yang hanya beberapa menit.

## Nyeri Alih *(Referred Pain)*

Sering kali seseorang merasakan nyeri di bagian tubuh yang letaknya cukup jauh dari jaringan yang menyebabkan nyeri. Nyeri ini disebut nyeri alih. Contohnya, nyeri di dalam salah satu organ viseral sering dialihkan ke suatu daerah di permukaan tubuh. Pengetahuan mengenai berbagai jenis nyeri alih ini sangat berguna dalam diagnosis klinis penyakit, karena pada banyak penyakit viseral satu-satunya tanda klinis yang ditemui adalah nyeri alih.

**Mekanisme Nyeri Alih.** Gambar 48-5 menggambarkan mekanisme yang mungkin terjadi pada pengalihan nyeri. Dalam gambar ini, tampak cabang-cabang serat nyeri viseral dalam medula spinalis bersinaps dengan neuron orde kedua (1 dan 2) yang sama dengan sinyal nyeri yang berasal dari kulit. Bila serat nyeri viseral terangsang, sinyal nyeri yang berasal dari visera selanjutnya dikirimkan melalui setidaknya beberapa neuron yang sama yang juga mengirimkan sinyal nyeri yang berasal dari kulit, dan akibatnya orang itu akan merasakan sensasi yang berasal dari daerah kulit.




**Gambar 48-5** Mekanisme nyeri alih dan hiperalgesia alih.

## Nyeri Viseral

Nyeri yang berasal dari bermacam-macam organ visera dalam abdomen dan dada merupakan salah satu kriteria yang dapat dipakai untuk mendiagnosis peradangan visera, penyakit infeksi visera dan kelainan visera lain. Sering kali, visera tidak mempunyai reseptor-reseptor sensorik untuk modalitas sensasi lain kecuali untuk nyeri. Juga, dalam beberapa aspek yang penting, nyeri viseral berbeda dengan nyeri yang berasal dan permukaan tubuh.

Salah satu perbedaan paling penting antara nyeri permukaan dengan nyeri viseral adalah walaupun organ visera mengalami kerusakan berat yang sangat terlokalisasi, namun jarang mencetuskan nyeri yang hebat. Contohnya, seorang ahli bedah dapat memotong seluruh usus menjadi dua pada orang yang tetap sadar tanpa menimbulkan nyeri yang berarti. Sebaliknya, setiap stimulus yang menimbulkan perangsangan difus pada ujung serat nyeri melalui organ visera (viskus) dapat menimbulkan nyeri yang sangat hebat. Contohnya, keadaan iskemia yang disebabkan oleh tersumbatnya aliran darah ke daerah usus yang luas, pada saat yang bersamaan akan merangsang serat nyeri yang difus dan menimbulkan nyeri yang ekstrem.

### Penyebab Nyeri Viseral Sebenamya

Setiap stimulus yang dapat merangsang ujung serat saraf nyeri di daerah visera yang luas dapat menimbulkan nyeri viseral. Beberapa stimulus ini adalah keadaan iskemia jaringan viseral, kerusakan akibat bahan kimia pada permukaan visera, spasme otot polos pada organ dalam yang berongga, peregangan berlebihan organ perut berongga, atau teregangnya jaringan ikat yang mengelilingi organ visera. Hampir semua nyeri visera yang sebenarnya dalam rongga toraks dan abdomen dikirimkan melalui serat saraf nyeri kecil tipe C, sehingga, hanya dapat mengirimkan nyeri tipe kronis-tumpul.

**Iskemia.** Iskemia menyebabkan nyeri viseral dengan cara yang sama seperti timbulnya nyeri di jaringan lain, mungkin karena terbentuknya produk akhir metabolik yang asam atau produk yang dihasilkan oleh jaringan degeneratif, seperti bradikinin, enzim proteolitik, atau bahan lain yang merangsang ujung serat nyeri.

**Stimulus Kimia.** Terkadang, bahan-bahan yang merusak bocor dari traktus gastrointestinal masuk ke dalam rongga peritoneum. Contohnya, asam proteolitik getah lambung dapat bocor dari lambung yang robek atau tukak duodenum. Getah ini kemudian menyebabkan pencernaan secara luas peritoneum viseral, sehingga merangsang daerah serat nyeri yang luas. Nyeri yang timbul biasanya sangat hebat.

**Spasme Organ Visera Berongga.** Spasme pada sebagian usus, kandung empedu, saluran empedu, ureter, atau setiap organ visera berongga dapat menimbulkan nyeri, kemungkinan disebabkan oleh terangsangnya ujung serat nyeri secara mekanis. Atau spasme yang terjadi mungkin menyebabkan berkurangnya aliran darah ke otot, bersamaan dengan naiknya kebutuhan nutrisi otot untuk proses metabolisme sehingga menimbulkan nyeri yang hebat.

Sering nyeri akibat spastisnya organ visera timbul dalam bentuk kram, nyeri yang meningkat keparahannya menjadi sangat hebat dan kemudian menghilang. Proses ini berlanjut secara hilang timbul, setiap beberapa menit sekali. Siklus hilang timbul tersebut disebabkan oleh perulangan kontraksi otot polos. Contohnya, kram akan timbul setiap kali ada gelombang peristaltik yang menyebar melalui usus yang spastik. Nyeri tipe kram sering kali timbul pada penyakit apendisitis, gastroenteritis, konstipasi, menstruasi, persalinan, penyakit kandung empedu, atau obstruksi ureter.

**Distensi Berlebihan Organ Viseral Berongga.** Organ viseral berongga yang diisi berlebihan juga akan menimbulkan nyeri, ini mungkin disebabkan oleh peregangan berlebihan jaringan itu sendiri. Keadaan distensi yang berlebihan juga dapat membuat kolaps pembuluh-pembuluh darah yang mengelilingi organ visera atau yang melalui dinding organ visera, jadi mungkin memicu timbulnya nyeri iskemia.

**Visera yang Tidak Sensitif.** Sebagian kecil daerah organ visera hampir sama sekali tidak peka terhadap semua jenis nyeri. Daerah ini meliputi parenkim hati dan alveoli paru. Walaupun begitu kapsul hati sangat peka terhadap trauma langsung dan peregangan, dan saluran empedu juga peka terhadap nyeri. Dalam paru, walaupun alveoli tidak sensitif, ternyata baik bronki maupun pleura parietalis sangat sensitif terhadap nyeri.

## "Nyeri Parietal" Akibat Penyakit Viseral

Bila suatu penyakit memengaruhi organ visera, sering kali proses penyakit itu menyebar ke peritoneum parietal, pleura, atau perikardium. Permukaan parietal ini, seperti kulit, dipersarafi oleh banyak sekali saraf nyeri yang berasal dari saraf-saraf spinal perifer. Oleh karena itu, nyeri yang berasal dari dinding parietal organ viseral sering kali bersifat nyeri tajam. Sebuah contoh dapat menegaskan perbedaan antara nyeri parietal dengan nyeri viseral yang sebenarnya: irisan pisau yang melalui peritoneum *parietal* terasa sangat nyeri, sementara irisan yang serupa melalui peritoneum viseral atau melalui dinding usus ternyata tidak begitu nyeri, bahkan dapat tidak tenyeri.

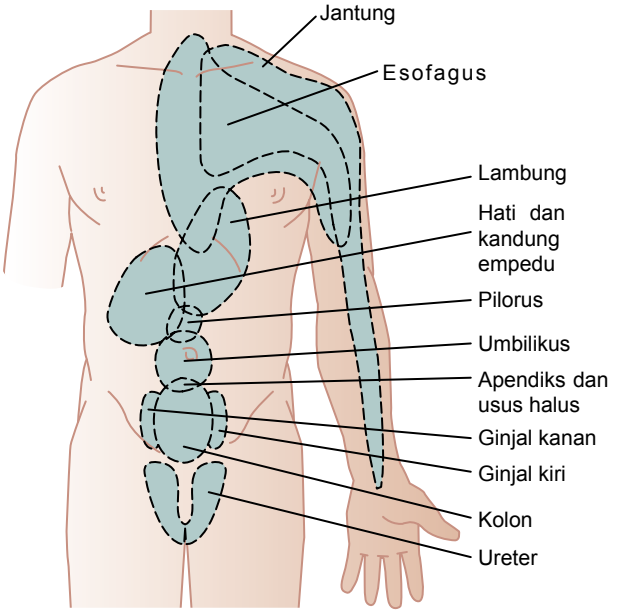
## Lokalisasi Nyeri Viseral—Jaras Pengiriman Nyeri "Viseral" dan "Parietal"

Nyeri yang berasal dari bermacam-macam organ visera sukar dilokalisasikan karena beberapa alasan. Pertama, otak pasien tidak tahu akan keberadaan organ internal yang berbeda; karena itu, setiap nyeri yang berasal dari bagian dalam akan dilokalisasi secara umum saja. Kedua, sensasi yang berasal dari abdomen dan toraks dihantarkan melalui dua jaras menuju sistem saraf pusat jaras *viseral yang sebenarnya* dan *jaras parietal.* Nyeri viseral yang sebenarnya dihantarkan melalui serat-serat sensorik nyeri di dalam berkas saraf otonom, dan sensasinya akan *dialihkan* ke daerah permukaan tubuh yang sering kali jauh dari organ yang menimbulkan nyeri. Sebaliknya, sensasi perietal dikirimkan *langsung* ke dalam saraf-saraf spinal setempat dari peritoneum parietalis, pleura atau perikardium, dan sensasi ini *biasanya dilokalisasikan tepat di daerah yang menimbulkan nyeri.*

### Lokalisasi Nyeri Alih yang Dihantarkan melalui Jaras Viseral.

Bila nyeri viseral dialihkan ke permukaan tubuh, biasanya nyeri itu akan dilokalisasi sesuai segmen dermatom dari mana organ visera itu berasal pada waktu embrio, dan belum tentu sesuai dengan di mana organ itu sekarang berada. Contohnya, jantung berasal dari leher dan dada bagian atas, akibatnya, serat nyeri viseral untuk jantung naik sepanjang saraf sensorik simpatis dan memasuki medula spinalis antara segmen C-3 dan T-5. Oleh karena itu, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 48-6, nyeri yang berasal dari jantung dialihkan ke bagian leher, melewati bahu, otot pektoralis, turun ke lengan, dan ke daerah substernal bagian dada atas. Ini semua adalah daerah permukaan tubuh yang mengirimkan serat saraf somatosensoriknya ke segmen C-3 sampai T-5 medula spinalis. Paling sering, nyeri timbul pada sisi kiri daripada sisi kanan, karena pada penyakit koroner, sisi kiri jantung jauh lebih sering terkena daripada sisi kanan.

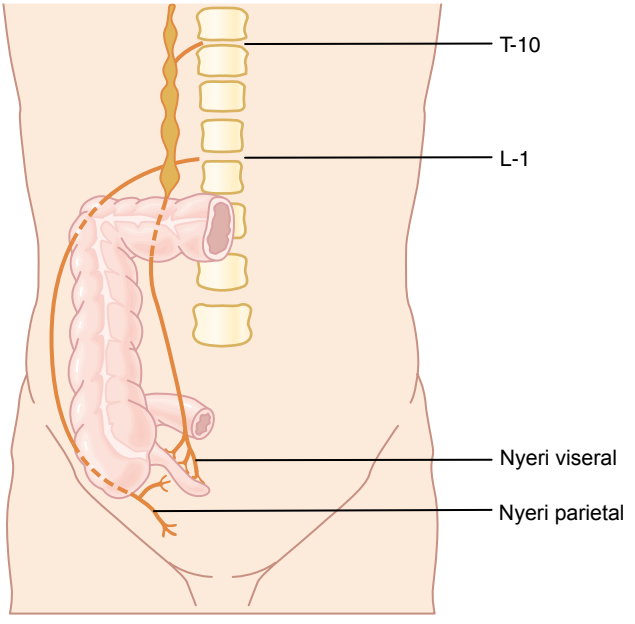
Semasa embrio, lambung kira-kira berasal dari segmen torakal ketujuh sampai kesembilan. Oleh karena itu, nyeri lambung dialihkan ke epigastrium anterior di atas umbilikus, yaitu daerah permukaan tubuh yang diinervasi oleh segmen torakal ketujuh sampai kesembilan. Pada Gambar 48-6 terlihat beberapa daerah permukaan lainnya, tempat




**Gambar 48-6** Daerah permukaan nyeri alih dari barbagai organ visera.

peralihan nyeri organ-organ viseral, yang secara umum memperlihatkan di daerah embrio mana organ yang bersangkutan berasal.

**Jaras Parietal untuk Pengiriman Nyeri Abdomen dan Torakal.** Nyeri dari visera sering kali secara bersamaan dilokalisasi di dua daerah permukaan tubuh karena nyeri dikirimkan melalui dua jaras, jaras visera alih dan jaras parietal langsung. Gambar 48-7 menggambarkan pengiriman ganda apendiks yang meradang. Impuls nyeri yang berasal dari apendiks pertama akan melewati serat-serat nyeri viseral yang berada dalam berkas saraf simpatis, dan kemudian masuk ke medula spinalis kira-kira setinggi T-10 atau T-11; nyeri ini akan dialihkan ke




**Gambar 48-7** Pengiriman viseral dan parietal sinyal nyeri yang berasal dari apendiks.

daerah sekeliling umbilikus dan merupakan nyeri tumpul dan kram. Impuls nyeri sering kali juga dimulai di peritoneum parietal tempat apendiks yang meradang menyentuh atau melekat pada dinding abdomen. Hal ini menyebabkan nyeri tajam di sekitar peritoneum yang teriritasi di kuadran kanan bawah abdomen

## Beberapa Nyeri Klinis Abnormal dan Sensasi Somatik Lainnya

### Hiperalgesia

Suatu jaras saraf nyeri kadang menjadi sangat mudah dirangsang; ini menghasilkan keadaan hiperalgesia, yaitu suatu keadaan hipersensitif terhadap nyeri. Kemungkinan penyebab hiperalgesia adalah (1) reseptor nyeri sendiri menjadi sangat peka, disebut *hiperalgesia primer,* dan (2) adanya fasilitasi pada pengiriman sensorik, yang disebut *hiperalgesia sekunder.*

Contoh keadaan hiperalgesia primer adalah keadaan sensitivitas ekstrem pada kulit yang terbakar sinar matahari; akibat sensitisasi ujung saraf nyeri pada kulit oleh metabolit jaringan lokal akibat proses terbakar mungkin histamin, prostaglandin, dan sebagainya. Hiperalgesia sekunder sering kali disebabkan oleh jejas pada medula spinalis atau talamus. Beberapa keadaan ini akan dibicarakan pada bagian selanjutnya.

### Herpes Zoster (Shingles)

Kadang-kadang *herpesvirus* menginfeksi ganglion radiks dorsalis. Hal ini menyebabkan nyeri hebat pada segmen dermatom yang dipersarafi ganglion tersebut, sehingga nyeri yang timbul merupakan nyeri tipe segmental yang mengelilingi setengah badan. Penyakit ini dikenal sebagai *herpes zoster* atau *"shingles"* karena sering terjadi erupsi kulit.

Penyebab nyeri diduga adalah infeksi sel-sel neuron nyeri dalam ganglia radiks dorsalis oleh virus. Selain sebagai penyebab nyeri, virus dibawa oleh sitoplasma neuron untuk mengalir keluar melalui akson perifer neuron ke tempat kutaneusnya. Di sini virus menyebabkan ruam-ruam yang menjadi vesikel dalam waktu beberapa hari lalu menjadi krusta dalam beberapa hari kemudian, semua ini terjadi dalam daerah dermatom yang dipersarafi oleh radiks dorsalis yang terinfeksi.

### Tic Douloureux

Pada beberapa orang, kadang dapat terjadi nyeri seperti tertusuk pada salah satu sisi wajah di daerah (atau sebagian daerah) distribusi serat sensorik saraf kelima atau kesembilan; fenomena ini disebut *tic douloureux* (atau *neuralgia trigeminal atau neuralgia glosofaringeal*). Nyeri ini terasa seperti kejutan listrik yang mendadak, dan mungkin timbul hanya selama beberapa detik pada satu saat atau mungkin juga terasa terus-menerus. Sering kali, nyeri ini timbul di daerah pencetus yang sangat sensitif pada permukaan wajah, mulut, atau di dalam tanggorokan hampir selalu oleh stimulus mekanoreseptif daripada oleh stimulus nyeri. Contohnya, bila seorang pasien mengunyah bolus makanan, sewaktu makanan itu menyentuh tonsil, mungkin akan timbul nyeri seperti tertusuk yang hebat di bagian mandibular saraf kelima.

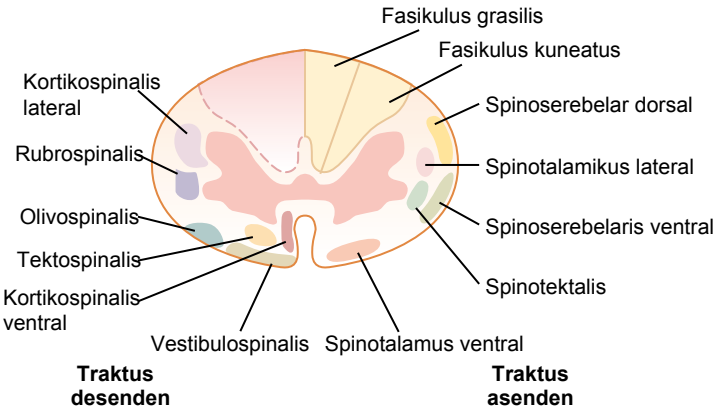
Biasanya nyeri pada *tic douloureux* dapat diblok dengan cara operasi pemotongan saraf perifer daerah yang hipersensitif. Cabang sensorik saraf kelima sering kali dipotong tepat di bawah kranium, karena pada tempat itu radiks motorik dan radiks sensorik saraf kelima terpisah, sehingga bagian motoriknya, yang dibutuhkan untuk gerakan rahang tidak akan terpengaruh sedangkan elemen sensoriknya akan rusak. Operasi ini akan mengakibatkan separuh wajah mengalami anestesia; dan keadaan ini mungkin akan mengganggu pasien. Selanjutnya, kadang kala operasi ini tidak berhasil; yang berarti bahwa jejas yang menyebabkan nyeri mungkin berada pada nuldeus sensorik di batang otak dan bukan di saraf perifer.

### Sindroma Brown-Séquard

Bila dilakukan pemotongan seluruh medula spinalis, seluruh sensasi dan fungsi motorik di bagian distal segmen yang dipotong akan terblok, tapi bila pemotongan tadi hanya dilakukan pada salah satu sisi medula spinalis, timbul *sindroma Brown-Sépard.* Akibat-akibat tindakan transeksi tadi dapat diramalkan dengan mempelajari jaras serat-serat medula spinalis seperti yang tampak pada Gambar 48-8. Semua fungsi motorik pada semua segmen di bawah tempat transeksi pada sisi yang sama akan diblok. Pada sisi pemotongan hanya beberapa modalitas sensasi yang hilang, dan yang lainnya hilang pada sisi yang berlawanan. Sensasi nyeri, panas, dan dingin sensasi yang dikirimkan oleh jaras spinotalamikus akan hilang *pada sisi tubuh yang berlawanan* pada semua dermatom dua sampai enam segmen di bawah tempat transeksi. Sebaliknya, sensasi-sensasi yang hanya dikirimkan pada kolumna dorsalis dan dorsolateral sensasi kinestetik dan posisi, sensasi getaran, sensasi lokalisasi yang jelas, dan diskrirninasi dua-titik akan *hilang pada sisi transeksi* pada semua dermatom di bawah tempat transeksi. Pada sisi transeksi, rasa "raba ringan" akan terganggu karena jaras utama untuk penghantaran raba ringan, kolumna dorsalis, terpotong. Namun, rasa "raba kasar", yang kurang baik dilokalisasi, tetap utuh karena sebagian penghantarannya melalui traktus spinotalamikus sisi yang lainnya.

## Sakit Kepala

Sakit kepala merupakan suatu jenis nyeri alih ke permukaan kepala yang berasal dari struktur bagian dalam. Beberapa sakit kepala disebabkan oleh stimulus nyeri yang berasal dari dalam kranium, tetapi yang lain mungkin juga dari luar kranium, misalnya dari sinus nasalis.




**Gambar 48-8** Potongan melintang medula spinalis, di sebelah kanan tampak traktus asenden utama dan di sebelah kiri tampak traktus desenden utama.

## Sakit Kepala dengan Sumber Intrakranial

Daerah Sensitif-Nyeri pada Tempurung Kepala. Jaringan otak sendiri hampir seluruhnya tidak peka terhadap nyeri. Bahkan pemotongan atau perangsangan listrik pada daerah sensorik korteks serebri hanya kadang menimbulkan nyeri; justru bila daerah sensorik korteks dirangsang akan timbul parestesia seperti tertusuk pada daerah tubuh yang sesuai dengan daerah otak yang dirangsang. Oleh karena itu, sebagian besar sakit kepala kemungkinan tidak disebabkan oleh kerusakan dalam otak itu sendiri.

Sebaliknya, *tarikan pada sinus venosus sekitar otak, kerusakan tentorium,* atau *regangan pada dura di basis otak* dapat menimbulkan nyeri hebat yang dikenal dengan sakit kepala. Juga, hampir setiap macam trauma. cedera *(crushing),* atau stimulus regangan *terhadappembuluh darah selaput otak* dapat menimbulkan sakit kepala. Struktur yang terutama sensitif adalah arteri meningeal media, dan para ahli bedah saraf sangat berhati-hati menganestesi arteri ini pada waktu melakukan operasi otak dengan anestesi lokal.

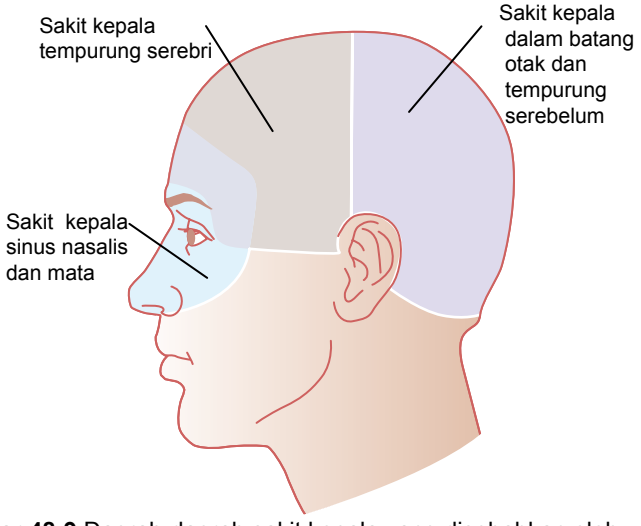
**Daerah Kepala Tempat Peralihan Sakit Kepala Intrakranial.** Perangsangan reseptor nyeri pada tempurung serebri di atas tentorium, meliputi bagian permukaan atas tentorium itu sendiri, akan menimbulkan impuls nyeri pada saraf kelima, sehingga akan menimbulkan sakit kepala alih di permukaan separuh bagian depan kepala pada daerah somatosensorik yang diinervasi nervus kranialis kelima, seperti yang digambarkan pada Gambar 48-9.

Sebaliknya, impuls nyeri yang berasal dari bagian bawah tentorium memasuki sistem saraf pusat terutama melalui saraf servikal kedua, glosofaringeal, dan vagus, yang juga menginervasi kulit kepala di atas, belakang, dan sedikit di bawah telinga. Nyeri subtentorial akan menimbulkan "sakit kepala oksipital" yang akan dialihkan ke bagian posterior kepala.

## Jenis Sakit Kepala tntrakranial

**Sakit Kepala Meningitis.** Salah satu sakit kepala yang paling hebat adalah akibat penyakit meningitis, yang menyebabkan peradangan pada semua selaput otak, termasuk daerah-daerah dura dan daerah di sekeliling sinus venosus yang sensitif. Kerusakan yang parah tersebut akan menimbulkan sakit kepala yang hebat yang akan dialihkan ke seluruh kepala.

**Sakit Kepala Akibat Rendahnya Tekanan Cairan Serebrospinal.** Pembuangan cairan dari kanalis spinal sebanyak 20 ml, khususnya bila pasien tetap dalam posisi berdiri, sering kali akan menyebabkan sakit kepala intrakranial yang hebat. Pembuangan cairan serebrospinal ini akan menghilangkan sebagian kemampuan mengambang otak yang dalam keadaan normal dapat dilaksanakan oleh adanya cairan serebrospinal. Berat otak akan meregang dan mengubah berbagai permukaan duramater sehingga timbul nyeri yang menyebabkan sakit kepala.




**Gambar 48-9** Daerah-daerah sakit kepala yang disebabkan oleh berbagai penyebab.

**Sakit Kepala Migren.** Sakit kepala migren adalah jenis sakit kepala khusus yang dapat diakibatkan oleh fenomena vaskular yang abnormal, walaupun mekanisme yang sebenarnya belum diketahui. Nyeri kepala migren ini sering kali didahului oleh bermacam-macam sensasi prodromal, misalnya nausea, hilangnya sebagian lapang pandang, aura visual, atau halusinasi tipe sensorik lainnya. Biasanya, gejala prodromal timbul 30 menit sampai 1 jam sebelum nyeri kepala. Setiap teori yang dapat menjelaskan sakit kepala migren harus juga dapat menjelaskan timbulnya gejala-gejala prodromal ini.

Salah satu teori penyebab sakit kepala migren ini adalah bahwa emosi atau ketegangan yang berlangsung lama akan menimbulkan refleks vasospasme beberapa pembuluh arteri kepala, termasuk pembuluh arteri yang memperdarahi otak. Secara teoretis, vasospasme akan menimbulkan iskemia sebagian otak, dan keadaan ini akan menyebabkan timbulnya gejala prodromal. Selanjutnya, akibat iskemia yang hebat, dinding pembuluh darah terpengaruh, barangkali kelelahan kontraksi otot polos, yang membuat pembuluh darah menjadi lembek dan tidak mampu mempertahankan tonus normal pembuluh darah selama 24 sampai 48 jam. Tekanan darah pada pembuluh darah akan menyebabkan pembuluh itu berdilatasi dan berdenyut secara hebat, dan ada dalil bahwa regangan yang hebat pada dinding arteri termasuk beberapa arteri ekstrakranial seperti arteri temporalis-menimbulkan sakit kepala migren. Teori lain mengatakan bahwa penyebab sakit kepala migren mencakup depresi kortikal yang menyebar, abnormalitas psikologis, dan vasospasme yang disebabkan oleh kadar kalium lokal yang berlebihan dalam cairan ekstrasel serebri.

Mungkin terdapat predisposisi genetik untuk sakit kepala migren, karena riwayat keluarga yang positif untuk migren telah dilaporkan terjadi pada 65 sampai 90 persen kasus. Sakit kepala migren juga dua kali lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria.

**Nyeri Kepala Alkoholik.** Seperti yang pernah dialami oleh banyak orang, sakit kepala sering timbul sesudah minum alkohol yang berlebihan. Hal ini mungkin disebabkan karena alkohol bersifat toksik terhadap jaringan, langsung mengiritasi selaput otak dan menyebabkan nyeri intrakranial. Dehidrasi juga mungkin berperan dalam "mabuk" *(hangover)* yang terjadi setelah konsumsi alkohol berlebihan; hidrasi biasanya mengurangi tetapi tidak menghilangkan sakit kepala dan gejala lain dari mabuk.

## Sakit Kepala Ekstrakranial

**Sakit Kepala Akibat Spasme Otot.** Ketegangan emosi sering kali menyebabkan spasme otot, khususnya otot-otot yang melekat pada kulit kepala dan otot-otot leher yang melekat pada tengkuk, dan ada dalil bahwa keadaan ini merupakan salah satu penyebab umum timbulnya sakit kepala. Diduga nyeri akibat spasme otot-otot kepala ini akan dialihkan ke daerah kepala yang lebih superfisial, sehingga sakit kepala yang timbul sama seperti jenis sakit kepala akibat lesi intrakranial.

**Sakit Kepala Akibat Iritasi Hidung dan Struktur-Struktur Sekitar Hidung.** Mukosa membran hidung serta sinus nasalis sensitif terhadap nyeri, namun tidak begitu hebat. Walaupun demikian, infeksi atau proses iritasi pada area struktur hidung yang luas sering dijumlahkan dan menimbulkan sakit

sakit kepala yang akan dialihkan ke daerah belakang mata atau, pada infeksi sinus frontalis, dialihkan ke permukaan frontal dahi dan kulit kepala, seperti yang tampak pada Gambar 48-9. Juga, nyeri yang berasal dari sinus bagian bawah, misalnya sinus maksilaris, dapat terasa di wajah.

**Sakit Kepala Akibat Kelainan Mata.** Kesulitan seseorang untuk memfokuskan mata agar timbul penglihatan yang jelas akan menimbulkan kontraksi yang berlebihan pada otot-otot siliaris. Walaupun ukurannya sangat kecil, kontraksi tonik otot-otot ini diduga dapat menimbulkan sakit kepala di daerah retro-orbital. Juga, usaha memfokuskan mata secara berlebihan dapat menimbulkan refleks spasme berbagai otot fasial dan ekstraokular, yang mungkin menimbulkan sakit kepala. Sakit kepala tipe kedua yang berasal dari mata dapat timbul bila mata terpajan cahaya secara berlebihan, terutama sinar ultraviolet. Melihat matahari atau bunga api *(arc-welder)* selama beberapa detik saja dapat menimbulkan sakit kepala yang berlangsung 24 sampai 48 jam lamanya. Kadang kala sakit kepala timbul karena iritasi konjungtiva oleh bahan "aktin", dan nyeri yang timbul akan dialihkan ke daerah permukaan kepala atau ke daerah retroorbital. Namun, pemusatan sinar yang banyak dari bunga api atau dari sinar matahari pada retina dapat membakar retina, dan keadaan ini mungkin menjadi penyebab sakit kepala.

## Sensasi Suhu

### Reseptor Suhu dan Perangsangannya

Manusia dapat merasakan bermacam-macam gradasi panas dan dingin, mulai dari suhu dingin yang membeku ke suhu dingin sampai *suhu sejuk,* selanjutnya dari *suhu hangat* sampai *panas* dan akhirnya sampai *panas yang membakar.*

Gradasi termal dapat dibedakan oleh paling sedikit tiga macam reseptor sensorik: reseptor dingin, reseptor hangat, dan reseptor nyeri. Reseptor nyeri hanya dirangsang oleh derajat panas atau dingin yang ekstrem, sehingga bersama dengan reseptor dingin dan reseptor hangat bertanggung jawab terhadap terjadinya sensasi "dingin membeku" *(freezing cold)* dan sensasi "panas membakar" *(burning hot).*

Reseptor dingin dan reseptor hangat terletak tepat di bawah kulit pada titik-titik yang berbeda dan terpisah-pisah. Pada sebagian besar daerah tubuh, jumlah titik dingin kira-kira 3 sampai 10 kali lipat titik hangat, dan jumlah reseptornya bervariasi di berbagai daerah tubuh, 15 sampai 25 titik dingin/$cm^2$ pada bibir, 3 sampai 5 titik dingin/$cm^2$ pada jari, dan kurang dari satu titik dingin $cm^2$ pada daerah permukaan batang tubuh yang luas.

Walaupun berdasarkan uji psikologis keberadaan ujung serat saraf hangat yang khas cukup meyakinkan, ujung serat saraf ini belum dapat diidentifikasi secara histologis. Ujung serat saraf ini dianggap sebagai ujung saraf bebas karena sinyal terutama dikirimkan pada serat saraf tipe C pada kecepatan pengiriman hanya 0,4 sampai 2 m/detik.

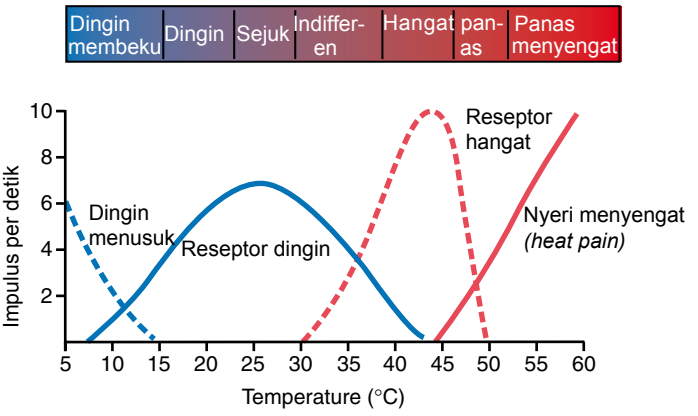
Namun, reseptor dingin yang definitif telah dapat diidentifikasi. Ujung saraf kecil khusus tipe AS yang bermielin, bercabang beberapa kali, ujungnya menembus ke bagian bawah permukaan sel-sel epidermis basal. Sinyal dari reseptor-reseptor ini akan dikirimkan melalui serat saraf tipe AS yang berkecepatan sekitar 20 m/detik. Sebagian sensasi dingin juga diduga dikirimkan melalui serat saraf tipe C, yang memberi kesan bahwa ujung saraf bebas mungkin juga berfungsi sebagai reseptor dingin.

**Perangsangan Reseptor Suhu—Sensasi Dingin, Sejuk, Indiferen, Hangat, dan Panas.** Gambar 48-10 menggambarkan akibat dari perbedaan suhu pada respons empat jenis serat saraf: (1) serat saraf nyeri yang dirangsang oleh dingin, (2) serat dingin, (3) serat hangat, dan (4) serat nyeri yang dirangsang oleh panas. Perhatikan secara khusus bahwa serat saraf berbeda berespons pada suhu yang berbeda pula. Contoh, pada daerah yang sangat dingin, serat saraf yang terangsang hanyalah serat saraf nyeri-dingin (jika kulit menjadi lebih dingin lagi sampai hampir membeku atau benar-benar membeku, serat-serat ini tidak dapat dirangsang). Bila suhu meningkat hingga +10 sampai 15°C, impuls nyeri-dingin akan menghilang, namun pada saat itu reseptor dingin mulai terangsang, mencapai puncak perangsangan pada suhu sekitar 24°C dan mulai menghilang secara perlahan sampai suhu 40°C. Di atas 30°C reseptor hangat mulai terangsang, tetapi juga akan menghilang pada suhu sekitar 49°C. Akhirnya, pada sekitar 45°C, serat nyeri-panas mulai terangsang oleh panas dan, anehnya, beberapa serat dingin mulai terangsang lagi, barangkali karena kerusakan ujung-ujung reseptor dingin yang disebabkan oleh panas yang berlebihan.

Dari Gambar 48-10 kita dapat mengerti bahwa kemampuan seseorang untuk dapat menentukan perbedaan gradasi sensasi suhu didapat melalui perangsangan relatif terhadap bermacam-macam tipe ujung saraf. Kita juga dapat mengerti mengapa suhu dingin atau suhu panas yang ekstrem dapat menyakitkan dan mengapa kedua sensasi ini, bila cukup tinggi, dapat juga memberikan kualitas sensasi yang sama yaitu, sensasi dingin membeku dan sensasi panas membakar yang terasa hampir sama.

**Pengaruh Rangsangan Kenaikan dan Penurunan Suhu—Adaptasi Reseptor Suhu.** Bila dengan tiba-tiba reseptor dingin dipajankan pada penurunan suhu, mula-mula reseptor akan terangsang dengan kuat sekali, namun rangsangan ini dengan cepat akan memudar dalam waktu beberapa detik pertama dan menjadi semakin lambat secara progresif selama 30 menit berikutnya atau lebih. Dengan kata lain, "adaptasi" reseptor ini sangat luas; tetapi tidak pernah 100 persen.

Jadi, jelaslah bahwa indra suhu ini dengan berespons secara bermakna terhadap perubahan suhu, di samping dapat berespons terhadap keadaan suhu yang tetap. Ini berarti bila suhu kulit secara aktif menurun, maka orang itu akan merasa lebih dingin




**Gambar 48-10** Frekuensi impuls serat nyeri-dingin, serat dingin, serat hangat, dan serat nyeri-panas pada suhu kulit yang berbeda.

daripada bila suhu itu dalam keadaan tetap dinginnya. Sebaliknya, bila suhu secara aktif naik maka orang itu akan merasa lebih hangat daripada bila suhu tetap konstan. Respons terhadap perubahan suhu dapat menjelaskan adanya rasa panas yang ekstrem ketika seseorang memasuki bak mandi berisi air panas dan akan merasa dingin yang ekstrem sewaktu keluar dari ruang yang panas.

### Mekanisme Perangsangan Reseptor Suhu

Diduga bahwa reseptor hangat dan dingin dirangsang oleh perubahan kecepatan metabolismenya, dan perubahan ini merupakan akibat dari kenyataan bahwa setiap perubahan suhu 10°C akan memengaruhi kecepatan reaksi kimia intraselular sebanyak dua kali lipat. Dengan kata lain, deteksi suhu mungkin bukan hasil dari pengaruh fisik panas atau dingin pada ujung-ujung saraf secara langsung tetapi dari perangsangan kimia pada ujung serat saraf yang telah dimodifikasi oleh suhu.

**Sumasi Spasial Sensasi Suhu.** Oleh karena jumlah ujung serat saraf dingin atau hangat yang terdapat di setiap permukaan tubuh seseorang sangat sedikit, sukar untuk menentukan gradasi suhu bila daerah kulit yang terangsang kecil. Namun, bila daerah kulit yang luas dirangsang bersamaan, maka sinyal suhu dari seluruh daerah akan dijumlahkan. Contohnya, perubahan suhu yang cepat sampai sekecil 0,01°C dapat dideteksi bila perubahan ini memengaruhi seluruh permukaan tubuh secara bersamaan. Sebaliknya, perubahan suhu sampai 100 kali lipat pun sering tidak akan terdeteksi bila luas daerah kulit yang terpengaruh hanya 1 $cm^2$.

### Pengiriman Sinyal Suhu dalam Sistem Saraf

Pada umumnya, sinyal suhu dikirimkan dalam jaras yang paralel dengan jaras untuk sinyal nyeri. Sewaktu memasuki medula spinalis, sinyal akan menyebar sebanyak beberapa segmen ke atas atau ke bawah dalam *traktus Lissauer,* dan selanjutnya akan berakhir terutama pada lamina I, II, III radiks dorsalis sama seperti untuk nyeri. Sesudah pemrosesan oleh satu atau lebih neuron dalam medula spinalis, sinyal akan dikirimkan ke serat termal asenden yang menyilang ke traktus sensorik anterolateral sisi berlawanan dan akan berakhir di (1) area retikular batang otak dan (2) kompleks ventrobasal talamus. Beberapa sinyal suhu dari kompleks ventrobasal akan disampaikan menuju korteks somatosensorik serebri. Terkadang dengan penelitian mikroelektroda ditemukan suatu neuron pada area somatosensorik kortikal I yang dapat langsung berespons terhadap stimulus dingin atau hangat pada daerah kulit yang spesifik. Namun, pengangkatan seluruh girus postsentralis kortikal pada manusia dapat mengurangi tapi tidak menghilangkan kemampuan untuk membedakan gradasi suhu.

## Daftar Pustaka


Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S: Afferent pain pathways: a neuroanatomical review, *Brain Res* 1000:40, 2004.

Ballantyne JC, Mao J: Opioid therapy for chronic pain, *N Engl J Med* 349:1943, 2003.

Bandell M, Macpherson LJ, Patapoutian A: From chills to chilis: mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs, *Curr Opin Neurobiol* 17:490, 2007.

Benarroch EE: Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance, *Neurology* 71:217, 2008.

Bingel U, Tracey I: Imaging CNS modulation of pain in humans, *Physiology (Bethesda)* 23:371, 2008.

Borsook D, Becerra L: Pain imaging: future applications to integrative clinical and basic neurobiology, *Adv Drug Deliv Rev* 55:967, 2003.

Bromm B: Brain images of pain, *News Physiol Sci* 16:244, 2001.

Franks NP: General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal, *Nat Rev Neurosci* 9:370, 2008.

Gebhart GF: Descending modulation of pain, *Neurosci Biobehav Rev* 27:729, 2004.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Lumpkin EA, Caterina MJ: Mechanisms of sensory transduction in the skin, *Nature* 445:858, 2007.

McKemy DD: Temperature sensing across species, *Pflugers Arch* 454:777, 2007.

Mendell JR, Sahenk Z: Clinical practice: painful sensory neuropathy, *N Engl J Med* 348:1243, 2003.

Milligan ED, Watkins LR: Pathological and protective roles of glia in chronic pain, *Nat Rev Neurosci* 10:23, 2009.

Montell C: Thermosensation: hot findings make TRPNs very cool, *Curr Biol* 13:R476, 2003.

Sanchez-del-Rio M, Reuter U: Migraine aura: new information on underlying mechanisms, *Curr Opin Neurol* 17:289, 2004.

Sandkühler J: Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia, *Physiol Rev* 89:707, 2009.

Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS: Mechanisms of pain in arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 966:343, 2002.

Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents, *Neurosci Biobehav Rev* 33:205, 2009.

Silberstein SD: Recent developments in migraine, *Lancet* 372:1369, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron, *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.

Watkins LR, Maier SF: Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states, *Physiol Rev* 82:981, 2002.

White FA, Jung H, Miller RJ: Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:20151, 2007.

Zubrzycka M, Janecka A: Substance P: transmitter of nociception (minireview), *Endocr Regul* 34:195, 2000.

Halaman ini sengaja dikosongkan

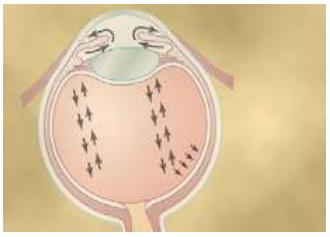
UNIT X

# Sistem Saraf: B. Indra Khusus


| | |
|---|---|
| 49. | Mata: I. Sifat Optik Mata |
| 50. | Mata: II. Reseptor dan Fungsi Neural Retina |
| 51. | Mata III. Neurofisiologi Penglihatan Sentral |
| 52. | Indra Pendengaran |
| 53. | Indra Kimia-Pengecapan dan Penghidu |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Mata: I. Sifat Optik Mata



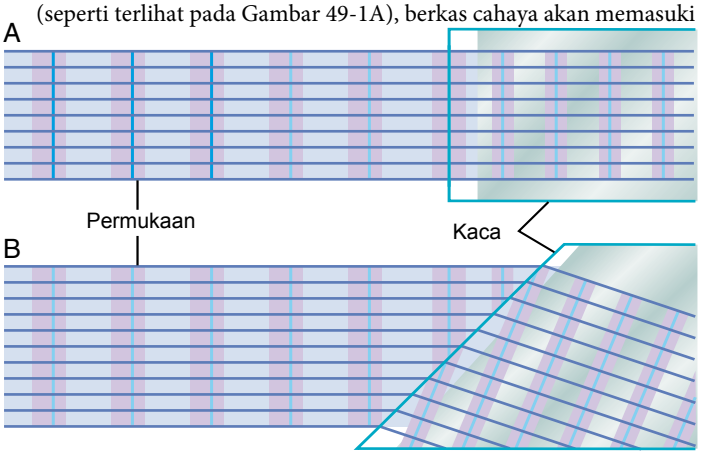
## Prinsip-Prinsip Fisika Alat Optik

Sebelum dapat memahami sistem optik mata, mahasiswa harus memahami dulu dengan baik prinsip-prinsip dasar alat-alat optik, termasuk ilmu fisika mengenai pembiasan cahaya, titik fokus, kedalaman fokus, dan sebagainya. Terlebih dahulu akan diuraikan secara singkat mengenai prinsip-prinsip fisika tersebut; kemudian baru dibahas mengenai sistem optik mata.

### Pembiasan Cahaya

**Indeks Bias Substansi Transparan.** Cahaya merambat melalui udara kira-kira dengan kecepatan 300.000 km/ detik, tetapi perambatannya melalui benda padat dan cairan yang transparan jauh lebih lambat. Indeks bias substansi transparan merupakan rasio dari kecepatan cahaya dalam udara dan kecepatan dalam substansi itu. Indeks bias udara adalah 1,00. Dengan demikian, bila cahaya menembus kaca jenis tertentu dengan kecepatan 200.000 km/detik, indeks bias kaca itu sama dengan 300.000 dibagi 200.000; atau 1,50.

**Pembiasan Cahaya di Tempat Peralihan Dua Media yang Berbeda Indeks Biasnya.** Bila suatu berkas cahaya membentur suatu permukaan yang terletak *tegak lurus* terhadap berkas itu (seperti terlihat pada Gambar 49-1A), berkas cahaya akan memasuki medium kedua tanpa mengalami pembelokan. Akibat yang terjadi hanya berupa penurunan kecepatan dan pemendekan panjang gelombang, seperti diperlihatkan pada gambar dengan semakin pendeknya jarak antara gelombang cahaya.



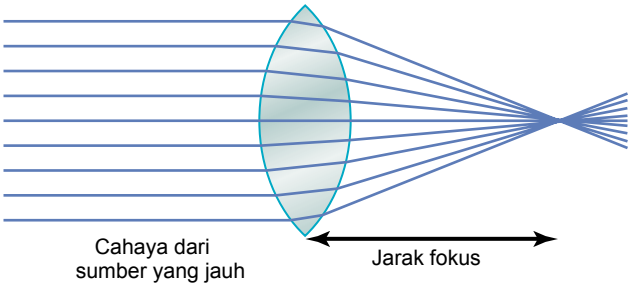

**Gambar 49-1** Gelombang cahaya memasuki permukaan kaca yang tegak lurus terhadap berkas cahaya (A), dan permukaan kaca miring terhadap berkas cahaya (8). Gambar ini memperlihatkan bahwa jarak antar gelombang cahaya sewaktu berada dalam kaca memendek menjadi dua pertiga dari jarak dalam udara. Gambar juga memperlihatkan bahwa cahaya yang membentur kaca miring akan dibelokkan.

Bila cahaya itu menembus permukaan yang miring, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 49-1*B*, berkas cahaya akan membelok bila indeks bias kedua media itu berbeda. Khusus pada gambar ini, berkas cahaya meninggalkan udara yang berindeks bias 1,00 dan masuk ke dalam kaca berindeks bias 1,50. Ketika berkas cahaya membentur bidang peralihan yang miring, berkas bagian bawah memasuki kaca lebih dahulu sebelum bagian atas. Berkas bagian atas masih berkecepatan 300.000 km/detik, sedangkan yang telah memasuki kaca berjalan dengan kecepatan 200.000 km/ detik. Peristiwa ini menyebabkan gelombang cahaya bagian atas berjalan mendahului bagian bawah, sehingga gelombang tidak berbentuk vertikal lagi melainkan membentuk sudut ke kanan. Oleh karena *arah rambat cahaya selalu tegak lurus terhadap bidang gelombang*, arah rambat berkas cahaya berbelok ke bawah.

Pembelokan berkas cahaya pada bidang peralihan yang miring disebut sebagai pembiasan. Ingatlah dengan baik bahwa derajat pembiasan akan meningkat sesuai dengan (1) rasio indeks bias dari kedua media transparan, dan (2) derajat kemiringan antara bidang peralihan dan permukaan gelombang yang datang.

### Penerapan Prinsip Pembiasan pada Lensa

**Lensa Konveks Memfokuskan Berkas Cahaya.** Gambar 49-2 memperlihatkan berkas cahaya sejajar yang memasuki sebuah lensa konveks. Berkas cahaya yang melalui bagian tengah menembus lensa tepat tegak lurus terhadap permukaan lensa dan dengan demikian cahaya tidak dibiaskan. Makin dekat ke bagian tepi lensa, berkas cahaya membentur permukaan media yang semakin bersudut.




**Gambar 49-2** Pembelokan cahaya di kedua permukaan lensa sferis konveks; menunjukkan bahwa cahaya sejajar difokuskan di satu titik fokus.

Cahaya yang terletak lebih ke tepi akan semakin dibelokkan ke arah tengah, yang dikenal dengan *konvergensi cahaya*. Separuh dari pembelokan terjadi sewaktu cahaya memasuki lensa, dan separuh lagi ketika cahaya keluar dan lensa. Bila lensa memiliki kelengkungan yang sempurna, berkas cahaya sejajar yang melalui berbagai bagian lensa akan dibelokkan sedemikian rupa sehingga seluruh berkas cahaya akan menuju suatu titik, yang disebut titik fokus.

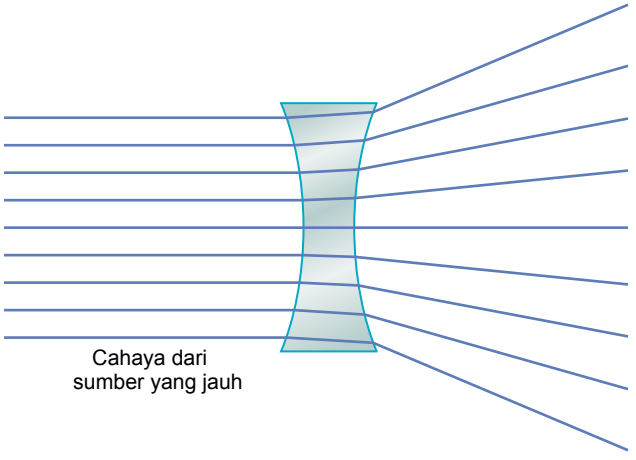
**Lensa Konkaf Menyebarkan Berkas Cahaya.** Gambar 49-3 memperlihatkan efek lensa konkaf terhadap berkas cahaya sejajar. Cahaya yang mengenai bagian sentral dari lensa membentur permukaan yang benar-benar tegak turus terhadap berkas, sehingga tidak dibiaskan. Cahaya di bagian tepi memasuki lensa lebih dulu dari cahaya yang masuk ke sentral. Hal ini berlawanan dengan efek pada lensa konveks, dan ini menyebabkan cahaya di bagian perifer mengalami divergensi atau menyebar menjauhi cahaya yang masuk ke sentral lensa. Jadi, lensa *konkaf inenyebarkan* (*divergensi*) berkas cahaya, sedangkan lensa konveks *memusatkan* (*konvergensi*) berkas cahaya.

**Lensa Silindris Membelokkan Berkas Cahaya Hanya dalam Satu Bidang—Pembandingan dengan Lensa Sferis.** Gambar 49-4 memperlihatkan lensa sferis konveks dan lensa *silindris* konveks. Perhatikanlah bahwa lensa silindris membelokkan cahaya yang datang dari kedua sisi lensa, tetapi tidak dari atas atau bawah. Artinya, pembelokan terjadi pada satu bidang tetapi tidak pada bidang yang lain. Jadi, cahaya sejajar dibelokkan pada suatu *garis fokus*. Sebaliknya, cahaya yang melalui lensa sferis dibiaskan pada semua sisi lensa (pada kedua bidang) ke arah sentral, sehingga seluruh cahaya menuju pada satu *titik fokus*.

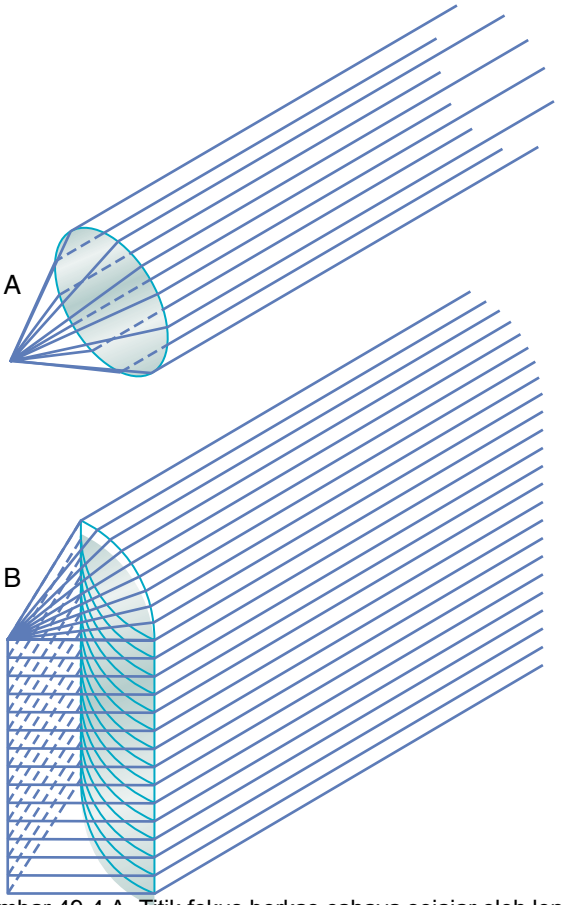
Lensa silindris dapat diilustrasikan dengan sebuah tabung reaksi yang berisi air. Bila tabung itu diletakkan di bawah cahaya matahari, dan secarik kertas didekatkan ke tabung itu pada sisi yang berlawanan, pada suatu jarak tertentu akan terlihat gambaran *garis fokus* pada kertas. Lensa sferis dapat diilustrasikan dengan sebuah kaca pembesar biasa. Jika lensa ini diletakkan di bawah cahaya matahari dan secarik kertas didekatkan di bawah lensa, cahaya akan sampai ke satu *titik fokus* pada jarak tertentu.

Lensa silindris *konkaf menyebarkan* berkas cahaya hanya pada satu bidang seperti halnya lensa silindris *konveks memusatkan* berkas cahaya hanya pada satu bidang.

**Kombinasi Dua Lensa Silindris yang Saling Tegak Lurus Setara dengan Lensa Sferis.** Gambar 49-5B memperlihatkan dua lensa silindris konveks yang terletak saling tegak lurus. Lensa silindris vertikal memusatkan cahaya yang datang melalui kedua sisinya, dan lensa horizontal memusatkan cahaya yang datang melalui sisi atas dan bawah. Dengan demikian, semua cahaya akan menuju ke satu titik fokus. Dengan perkataan lain, *dua lensa silindris yang diletakkan saling tegak lurus akan berfungsi seperti sebuah lensa sferis dengan daya bias yang sama.*




**Gambar 49-3** Pembelokan cahaya oleh setiap permukaan lensa konkaf sferis, memperlihatkan bahwa cahaya sejajar disebarkan.



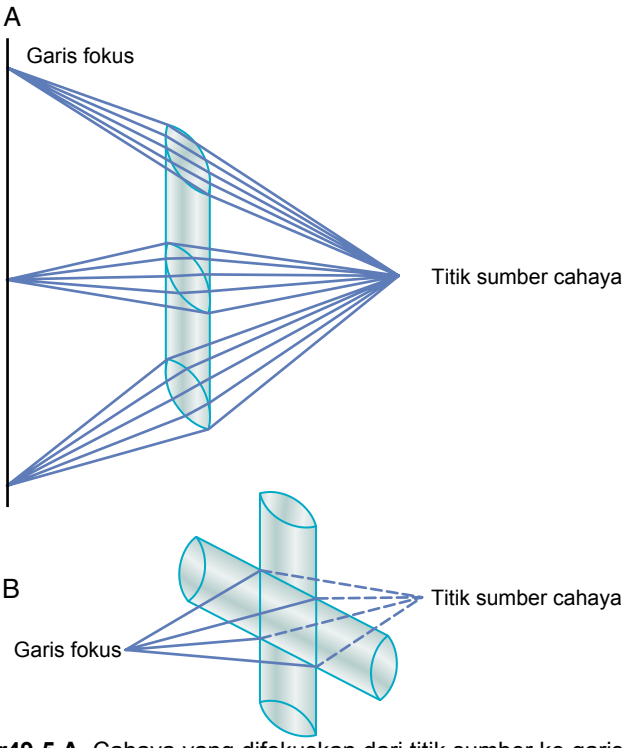

Gambar 49-4 A, Titik fokus berkas cahaya sejajar oleh lensa konveks sferis. B, Garis fokus berkas cahaya sejajar oleh lensa silindris konveks.

## Jarak Fokus Lensa

Jarak di belakang lensa konveks sampai ke tempat berkas cahaya *sejajar* menyatu menjadi satu titik fokus disebut jarak fokus lensa. Diagram pada bagian atas Gambar 49-6 memperlihatkan pemfokusan berkas cahaya sejajar ini.

Pada diagram tengah, cahaya yang datang ke lensa konveks tidak sejajar melainkan *menyebar* karena sumber cahayanya terletak tidak jauh dari lensa. Oleh karena cahaya yang datang bersifat menyebar dari titik sumber, tainpak pada diagram bahwa cahaya ini tidak terfokus pada jarak yang sama seperti pada cahaya sejajar. Dengan kata lain, bila berkas cahaya yang telah menyebar memasuki lensa konveks, jarak fokus yang dihasilkan akan lebih jauh dari lensa dari pada jarak fokus lensa pada cahaya sejajar.

Diagram paling bawah pada Gambar 49-6 memperlihatkan berkas cahaya menyebar yang berjalan menuju sebuah lensa konveks dengan kelengkungan yang jauh lebih besar dibanding kedua lensa di atasnya. Pada diagram ini, jarak fokus adalah sama dengan yang terdapat pada diagram pertama, dimana lensa kurang cembung namun berkas cahaya yang datang sejajar. Peristiwa ini memperlihatkan bahwa cahaya sejajar dan cahaya menyebar dapat difokuskan pada jarak yang sama di belakang lensa dengan cara mengubah kecembungan lensa.

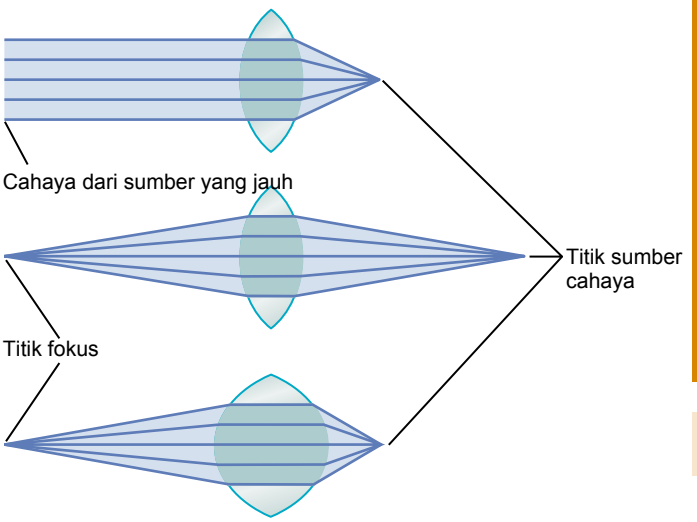



**Gambar49-5 A**, Cahaya yang difokuskan dari titik sumber ke garis fokus oleh lensa silindris. B, Dua lensa silindris konveks diletakkan saling tegak lurus satu sama lain, memperlihatkan bahwa satu Lensa memusatkan cahaya pada satu bidang, dan lensa yang lain memusatkan cahaya pada bidang yang tegak lurus terhadap bidang yang pertama. Gabungan kedua lensa menghasilkan satu titik fokus yang sama, seperti pada lensa konveks sferis tunggal.

Hubungan antara jarak fokus lensa, jarak sumber cahaya, dan jarak bayangan dinyatakan dengan rumus berikut.

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

dengan f adalah jarak fokus lensa untuk cahaya sejajar, a jarak sumber cahaya dan lensa, dan b jarak fokus lensa pada sisi yang lain.

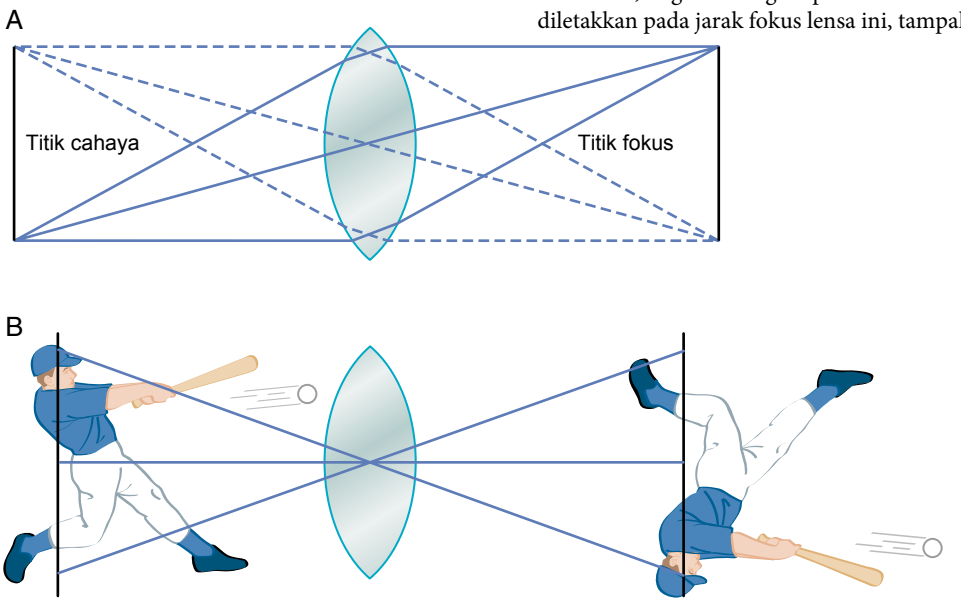



**Gambar 49-6** Kedua lensa bagian atas pada gambar ini mempunyai jarak fokus yang sama, tetapi berkas cahaya yang masuk lensa teratas berjalan sejajar, sedangkan yang masuk ke lensa kedua merupakan cahaya divergen; efek antara cahaya sejajar dan cahaya divergen terhadap jarak fokus tampak pada gambar ini. Lensa terbawah mempunyai daya bias jauh lebih besar daripada kedua lensa di atasnya (artinya mempunyai jarak fokus yang jauh lebih pendek), terlihat bahwa makin kuat lensa makin dekat jarak titik fokus ke lensa.

### Pembentukan Bayangan oleh Lensa Konveks

Gambar 49-7*A* memperlihatkan lensa konveks dengan dua titik sumber cahaya di sebelah kiri. Oleh karena cahaya yang melalui pusat lensa konveks tidak mengalami pembiasan maka cahaya dari setiap titik sumber cahaya terlihat menuju ke suatu titik fokus pada sisi lensa yang lain, *tepat di garis yang melalui titik sumber cahaya dan pusat lensa.*

Setiap benda yang terletak di depan lensa pada kenyataannya merupakan kumpulan dari beberapa titik sumber cahaya. Sebagian dari titik ini merupakan cahaya yang sangat kuat, sebagian lagi lagi sangat lemah, dengan warna yang beragam. Setiap titik sumber cahaya pada benda membentuk titik fokus yang terpisah pada sisi lain lensa, segaris dengan pusat lensa. Bila secarik kertas putih diletakkan pada jarak fokus lensa ini, tampak bayangan dari benda,




Gambar 49-7 *A*, Dua titik sumber cahaya difokuskan menjadi dua titik yang terpisah pada sisi lensa yang berlawanan. B, Pembentukan bayangan oleh lensa sferis konveks.

seperti yang terlihat dalam Gambar 49-7B. Namun, bayangan ini terbalik dibandingkan benda aslinya, demikian pula kedua sisi lateralnya. Ini adalah metode pada lensa kamera untuk memfokuskan bayangan pada film.

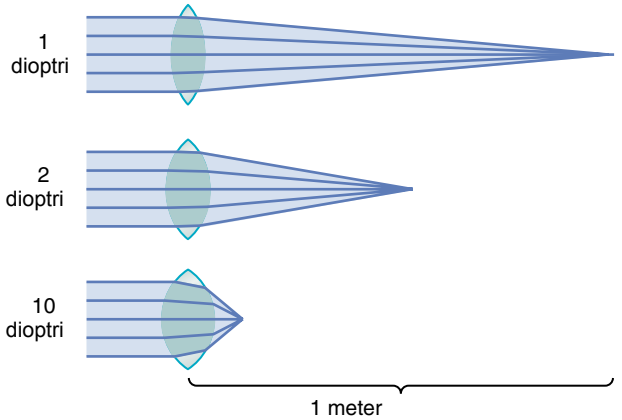
### Ukuran Daya Bias Lensa—"Dioptri"

Makin besar suatu lensa membelokkan cahaya, makin besar "daya bias" lensa tersebut. Ukuran daya bias lensa disebut *dioptri*. Daya bias lensa konveks dalam dioptri sama dengan 1 meter dibagi jarak fokusnya. Jadi, sebuah lensa sferis mempunyai daya bias +1 dioptri bila lensa itu memusatkan cahaya sejajar menuju satu titik fokus 1 meter di belakang lensa, seperti yang dilukiskan dalam Gambar 49-8. Bila mampu membelokkan berkas cahaya sejajar sebesar dua kali kekuatan lensa yang berdaya bias +1 dioptri, maka lensa itu disebut berkekuatan +2 dioptri, dan berkas cahaya akan difokuskan 0,5 meter di belakang lensa. Lensa yang mampu memusatl<an cahaya sejajar ke titik fokus hanya 10 cm (0,10 meter) di belakang lensa disebut mempunyai daya bias +10 dioptri.

Daya bias lensa konkaf tidak dapat dinyatakan dengan jarak fokus di belakang lensa, karena cahaya menyebar, dan bukan terfokus pada satu titik. Namun, jika suatu lensa konkaf menyebarkan berkas cahaya dengan kekuatan yang sama dengan lensa konveks berkekuatan 1 dioptri, lensa konkaf itu disebut mempunyai daya bias —1 dioptri. Demikian pula, bila lensa konkaf tersebut menyebarkan berkas cahaya sekuat pemusatan cahaya oleh lensa konveks berkekuatan +10 dioptri, lensa konkaf itu disebut berkekuatan—10 dioptri.

Lensa konkaf dapat "menetralkan" daya bias lensa konveks. Jadi, dengan meletakkan lensa konkaf berkekuatan 1 dioptri tepat di depan lensa konveks berkekuatan 1 dioptri akan menghasilkan sistem lensa berdaya bias nol.

Kekuatan lensa silindris diukur dengan cara yang sama seperti mengukur kekuatan lensa sferis, namun selain kekuatan lensa, *sumbu* lensa silindris juga harus dinyatakan. Jika suatu lensa silindris memfokuskan cahaya sejajar pada suatu garis fokus 1 meter di belakang lensa, lensa ini disebut mempunyai kekuatan +1 dioptri. Sebaliknya. jika lensa silindris konkaf *menyebarkan* cahaya dengan kekuatan sama seperti *pemusatan* cahaya oleh lensa silindris berkekuatan +1 dioptri, lensa ini disebut mempunyai kekuatan—1 dioptri. Jika garis fokusnya horizontal, sumbunya dikatakan 0 derajat. Jika garis ini vertikal, sumbunya disebut 90 derajat.




**Gambar 49-8** Efek kekuatan lensa terhadap jarak fokus.

## Susunan Optik Mata

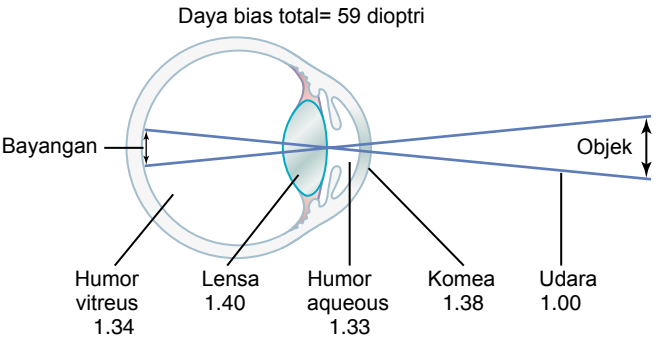
### Mata sebagai Kamera

Mata, seperti terlukis dalam Gambar 49-9, secara optik dapat disamakan dengan sebuah kamera fotografi biasa. Mata mempunyai sistem lensa, diafragma yang dapat berubah-ubah (pupil), dan retina yang dapat disamakan dengan film. Sistem lensa mata terdiri atas empat perbatasan refraksi: (1) perbatasan antara permukaan anterior kornea dan udara, (2) perbatasan antara permukaan posterior kornea dan humor aqueous, (3) perbatasan antara humor aqueous dan permukaan anterior lensa mata, dan (4) perbatasan antara permukaan posterior lensa dan humor vitreous. Indeks internal udara adalah 1; kornea 1,38; humor aqueous 1,33; lensa kristalina (rata-rata) 1,40; dan humor vitreous 1,34.

**Mempertimbangkan Seluruh Permukaan Refraksi Mata sebagai Lensa Tunggal—Mata "Sederhana".** Bila seluruh permukaan refraksi mata dijumlahkan secara aljabar dan dianggap sebagai satu lensa tunggal, susunan optik mata normal dapat disederhanakan dan ditampilkan secara skematis sebagai "mata sederhana" (*reduced eye*). Skema ini berguna untuk perhitungan sederhana. Pada "mata sederhana" (*reduced eye*) tersebut dianggap terdapat suatu permukaan refraksi tunggal dengan titik pusat 17 mm di depan retina, dengan daya bias total 59 dioptri pada saat lensa berakomodasi untuk melihat jauh.

Sekitar dua pertiga dari daya bias mata 59 dioptri dihasilkan oleh permukaan anterior kornea (*bukan* oleh lensa mata). Alasan utamanya ialah karena indeks bias kornea sangat berbeda dari indeks bias udara, sementara indeks bias lensa mata tidak jauh berbeda dengan indeks bias humor aqueous dan humor vitreous.

Daya bias total lensa dalam mata, karena normal terletak di dalam mata dikelilingi cairan, hanya 20 dioptri, kira-kira sepertiga dari daya bias total mata. Namun, pentingnya lensa dalam ini adalah karena sebagai respons terhadap sinyal saraf dari otak, *lengkung permukaannya dapat makin cembung* sehingga memungkinkan terjadinya "akomodasi"; yang akan dibahas kemudian dalam bab ini.




**Gambar 49-9** Mata sebagai sebuah kamera. Angka-angka di atas adalah indeks bias.

**Pembentukan Bayangan di Retina.** Sama seperti pembentukan bayangan oleh lensa kaca pada secarik kertas, sistem lensa mata juga dapat membentuk bayangan di retina. Bayangan ini terbalik dibandingkan bendanya. Namun demikian, persepsi otak terhadap benda tetap dalam keadaan tegak, meskipun terdapat orientasi terbalik di retina, karena otak sudah dilatih menangkap bayangan yang terbalik itu sebagai keadaan normal.

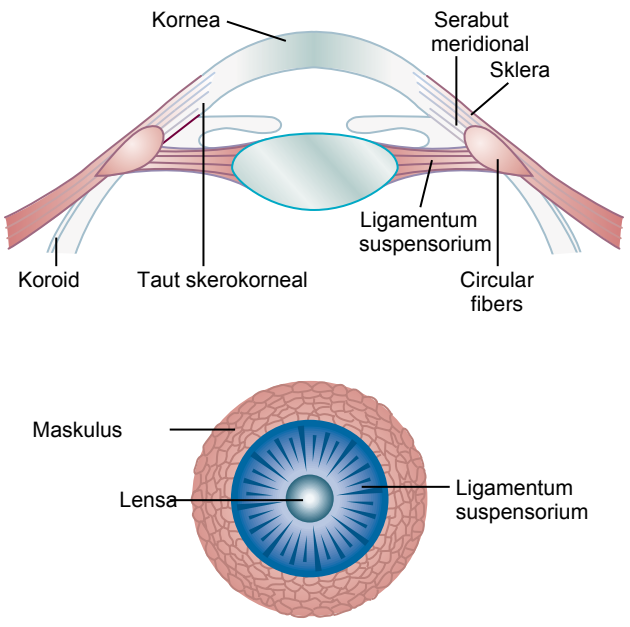
## Mekanisme "Akomodasi"

Pada anak-anak, daya bias lensa mata dapat ditingkatkan dari 20 dioptri menjadi kira-kira 34 dioptri; ini berarti terjadi "akomodasi" sebesar 14 dioptri. Untuk itu, bentuk lensa diubah dari yang tadinya konveks-sedang menjadi lensa yang sangat konveks. Mekanismenya adalah sebagai berikut.

Pada orang muda, lensa terdiri atas kapsul elastis yang kuat berisi cairan kental yang mengandung banyak protein namun transparan. Bila berada dalam keadaan relaksasi tanpa tarikan terhadap kapsulnya, lensa akan berbentuk hampir sferis, terutama akibat retraksi elastis kapsul lensa. Namun, seperti terlihat dalam Gambar 49-10, terdapat kira-kira 70 *ligamen suspensorium* yang melekat di sekeliling lensa secara radial, menarik tepi lensa ke arah lingkar luar bola mata. Ligamen ini secara konstan diregangkan oleh pelekatannya pada tepi anterior koroid dan retina. Regangan pada ligamen ini menyebabkan lensa tetap relatif datar dalam keadaan mata istirahat.

Walaupun demikian, di tempat pelekatan lateral ligamen lensa pada bola mata juga terdapat *otot siliaris*, yang memiliki dua set serat otot polos yang terpisah *serat meridional dan serat sirkular*. Serat meridional membentang dari ujung perifer ligamen suspensorium sampai peralihan kornea-sklera. Bila serat otot ini berkontraksi, insersi perifer dari ligamen lensa tadi akan tertarik ke medial ke arah tepi kornea, sehingga mengurangi regangan ligamen terhadap lensa. Serat sirkular tersusun melingkar mengelilingi pelekatan ligamen, sehingga pada waktu berkontraksi terjadi gerak seperti sfingter, mengurangi diameter lingkaran pelekatan ligamen; hal ini juga menyebabkan tarikan ligamen terhadap kapsul lensa berkurang.

Jadi, kontraksi salah satu set serat otot polos dalam otot siliaris akan mengendurkan ligamen kapsul lensa, dan lensa akan berbentuk lebih cembung, seperti balon, akibat sifat elastisitas alami kapsul lensa.




**Gambar 49-10** Mekanisme akomodasi (memfokus)

**Akomodasi Diatur oleh Saraf Parasimpatis.** Otot siliaris hampir seluruhnya diatur oleh sinyal saraf parasimpatis yang dihantarkan ke mata melalui saraf kranial III dan nukleus saraf III pada batang otak, seperti yang dijelaskan dalam Bab 51. Perangsangan saraf parasimpatis menimbulkan kontraksi kedua set serat otot siliaris, yang akan mengendurkan ligamen lensa, sehingga menyebabkan lensa menjadi lebih tebal dan meningkatkan daya biasnya. Dengan meningkatnya daya bias, mata mampu melihat objek lebih dekat dibanding sewaktu daya biasnya rendah. Akibatnya, dengan mendekatnya objek ke arah mata, jumlah impuls parasimpatis yang sampai ke otot siliaris harus ditingkatkan secara progresif agar objek tetap dapat dilihat dengan jelas. (Perangsangan simpatis memberikan efek tambahan terhadap relaksasi otot siliaris, tapi efek ini sangat kecil sehingga hampir tidak berperan dalam mekanisme akomodasi normal; mekanisme neurologis mengenai hal ini dibahas dalam Bab 51.)

**Presbiopia—Hilangnya Daya Akomodasi Lensa.** Dengan meningkatnya usia, lensa semakin besar dan menebal serta menjadi kurang elastis, sebagian disebabkan oleh denaturasi progresif protein lensa. Kemampuan lensa untuk berubah bentuk akan berkurang seiring dengan bertambahnya usia. Daya akomodasi berkurang dari 14 dioptri pada usia anak-anak menjadi kurang dari 2 dioptri pada saat kita mencapai usia 45 sampai 50 tahun; kemudian daya akomodasi berkurang menjadi 0 dioptri pada usia 70 tahun. Sesudah itu, dapat dikatakan lensa hampir sama sekali tidak dapat berakomodasi, dan keadaan itu disebut"presbiopia"

Segera setelah mencapai keadaan presbiopia, mata akan terfokus secara permanen pada suatu jarak yang konstan; jarak ini bergantung pada keadaan fisik mata orang tersebut. Mata tidak dapat berakomodasi lagi untuk penglihatan dekat maupun jauh. Agar dapat melihat dekat maupun jauh dengan jelas, seorang tua harus memakai kacamata bifokus, bagian atas untuk penglihatan jauh dan bagian bawah untuk penglihatan dekat (misalnya, untuk membaca).

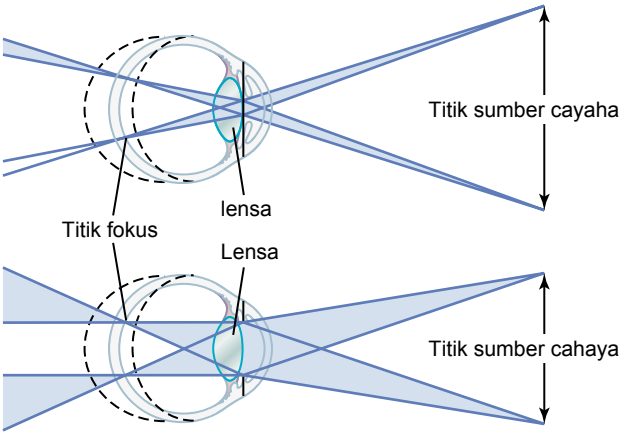
## Diameter Pupil

Fungsi utama iris ialah untuk meningkatkan jumlah cahaya yang masuk ke dalam mata pada waktu gelap, dan untuk mengurangi jumlah cahaya yang masuk ke dalam mata pada waktu terang. Refleks-refleks untuk mengatur mekanisme ini akan dibahas pada bagian neurologi mata dalam Bab 51.

Jumlah cahaya yang memasuki mata melalui pupil sebanding dengan luas pupil atau kuadrat diameter pupil. Diameter pupil manusia dapat mengecil sampai 1,5 mm dan membesar sampai 8 mm. Jumlah cahaya yang memasuki mata dapat berubah sekitar 30 kali lipat sebagai akibat dari perubahan pupil.

**"Kedalaman Ftkus" Sistem Lensa Meningkat dengan Menurunnya Diameter Pupil.** Gambar 49-11 memperlihatkan dua mata yang sama kecuali diameter pupilnya. Pada mata atas, pupilnya kecil, sedangkan pada mata bawah, pupilnya besar. Di depan setiap mata terdapat dua titik sumber cahaya yang kecil; cahaya dari setiap titik sumber cahaya masuk melalui pupil dan difokuskan di retina. Akibatnya, di kedua mata, retina melihat dua titik cahaya dengan fokus baik. Namun, terlihat pada diagram, bila retina dipindahkan ke depan atau ke belakang pada posisi tidak-fokus, maka pada mata atas, besar tiap titik cahaya tidak akan berubah banyak, tetapi pada mata bawah, ukuran tiap titik cahaya akan sangat membesar, menjadi "lingkaran kabur": Dengan kata lain, sistem lensa atas mempunyai *kedalaman fokus* jauh lebih besar dibanding sistem lensa yang di bawah. Bila sistem lensa mempunyai kedalaman fokus yang besar, retina dapat dipindahkan jauh dari bidang fokus atau kekuatan lensanya dapat sangat berubah dari normal dan bayangan tetap akan tegas; sebaliknya bila sistem lensa memiliki kedalaman fokus yang "dangkal'; perpindahan retina sedikit saja dari bidang fokus akan sangat mengaburkan bayangan.

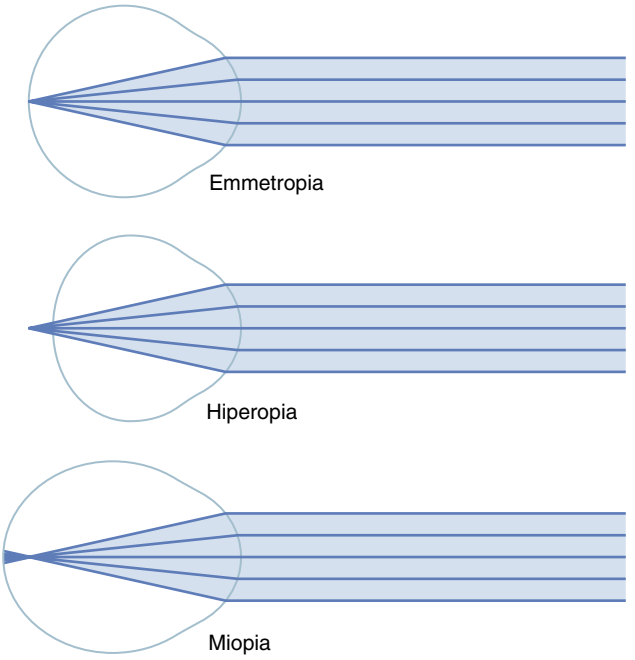
Kedalaman fokus terbesar dapat terjadi bila pupil sangat kecil. Alasannya ialah dengan pupil yang sangat kecil, hampir seluruh berkas cahaya melalui bagian tengah lensa, dan cahaya sentral selalu terfokus baik, seperti telah dijelaskan sebelumnya.




**Gambar 49-11** Pengaruh pupil yang kecil (atas) dan besar (bawah) terhadap "kedalaman fokus".

### Kelainan Refraksi

**Emetropia (Penglihatan Normal).** Seperti terlihat dalam Gambar 49-12, mata akan dianggap normal atau "emetrop" bila cahaya sejajar *dari objek jauh* difokuskan di retina *pada keadaan otot siliaris relaksasi total*. Ini berarti bahwa




**Gambar 49-12** Berkas cahaya sejajar difokuskan di retina pada emetropia, difokuskan di belakang retina pada hiperopia, dan di depan retina pada miopia.

mata emetrop dapat melihat semua objek jauh secara jelas dengan otot siliaris yang relaks. Namun untuk melihat objek dekat, otot siliaris harus berkontraksi agar mata dapat berakomodasi dengan baik.

**Hiperopia (Penglihatan Jauh).** Hiperopia dikenal pula sebagai "penglihatan jauh'; biasanya akibat bola mata tertalu pendek, atau kadang-kadang karena sistem lensa terlalu lemah. Pada keadaan ini, seperti yang ditunjukkan oleh Gambar 49-12 bagian tengah, terlihat bahwa cahaya sejajar kurang dibelokkan oleh sistem lensa yang relaks sehingga tidak terfokus di retina. Untuk mengatasi kelainan ini, otot siliaris berkontraksi untuk meningkatkan kekuatan lensa. Dengan menggunakan mekanisme akomodasi, pasien hiperopia dapat memfokuskan bayangan dari objek jauh di retina. Bila pasien hanya menggunakan sebagian dari kekuatan otot siliarisnya untuk melakukan akomodasi jarak jauh, ia masih mempunyai sisa daya akomodasi, dan objek yang semakin mendekati mata dapat juga terfokus jelas saat otot siliaris telah berkontraksi maksimum. Pada orang tua, sewaktu lensa menjadi "presbiop; seorang dengan mata jauh sering tidak dapat berakomodasi cukup kuat untuk memfokuskan objek jauh sekali pun, apalagi untuk objek dekat.

**Miopia (Penglihatan Dekat).** Pada miopia atau "penglihatan dekat'; sewaktu otot siliaris relaksasi total, cahaya dari objek jauh difokuskan di depan retina, seperti terlihat pada Gambar 49-12 bagian bawah. Keadaan ini biasanya akibat bola mata terlalu panjang, tetapi dapat disebabkan daya bias sistem lensa yang terlalu kuat.

Tidak ada mekanisme bagi mata miopia untuk mengurangi kekuatan lensanya sampai lebih kecil dari kekuatannya bila otot siliaris dalam keadaan relaksasi sempurna. Pasien miopia tidak mempunyai mekanisme untuk memfokuskan bayangan dari objek jauh dengan jelas di retina. Namun, bila objek didekatkan ke mata, benda tersebut akhirnya menjadi cukup dekat sehingga bayangannya dapat difokuskan. Kemudian, bila objek terus didekatkan ke mata, pasien miopia dapat menggunakan mekanisme akomodasi agar bayangan yang terbentuk tetap terfokus dengan jelas. Seorang dengan miopia mempunyai "titik jauh" yang terbatas untuk penglihatan jelas.

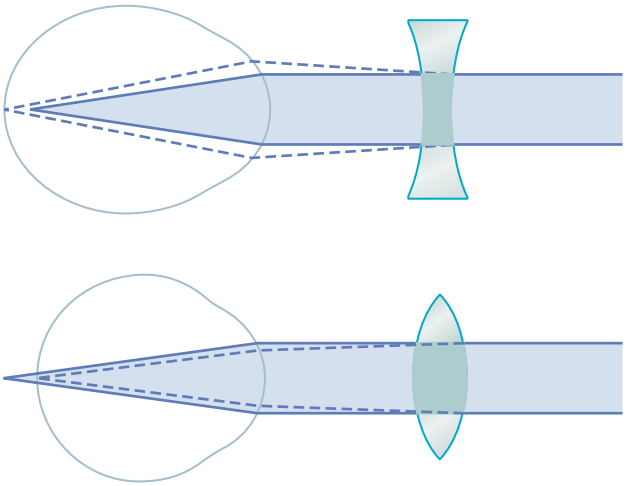
**Koreksi Miopia dan Hiperopia dengan Menggunakan Lensa.** Perlu diingat lagi bahwa cahaya yang melalui lensa konkaf akan disebarkan. Bila permukaan refraksi mata mempunyai daya bias yang terlalu besar, seperti pada miopia, kelebihan daya bias ini dapat dikorelcsi dengan meletakkan lensa sferis konkaf di depan mata, yang akan menyebarkan berkas cahaya. Koreksi seperti ini tampak pada diagram bagian atas Gambar 49-13.

Sebaliknya, pada orang dengan *hiperopia* yang mempunyai sistem lensa terlalu lemah penglihatan abnormalnya dapat dikoreksi dengan menambahkan daya bias menggunakan lensa konveks di depan mata. Koreksi ini diperlihatkan pada diagram bagian bawah Gambar 49-13.

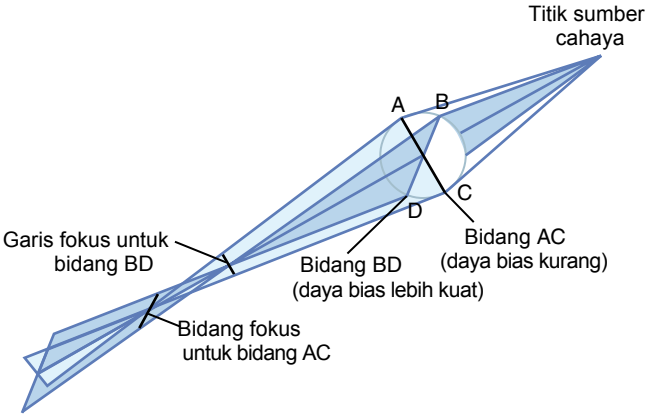
Biasanya kekuatan lensa konkaf atau konveks yang diperlukan seseorang untuk penglihatan jelas, ditentukan dengan cara *"trial and error"* yaitu mula-mula meletakkan sebuah lensa kuat dan kemudian diganti dengan lensa yang lebih kuat atau lebih lemah sampai diperoleh lensa yang memberikan tajam penglihatan terbaik.

**Astigmatisma.** Astigmatisma merupakan kelainan refraksi mata yang menyebabkan bayangan penglihatan pada satu bidang difokuskan pada jarak yang berbeda dari bidang yang tegak lurus terhadap bidang tersebut. Hal ini paling sering disebabkan oleh terlalu besarnya lengkung kornea pada salah satu bidang di mata. Contoh lensa astigmatis adalah permukaan lensa seperti telur yang terletak pada sisi datangnya cahaya. Derajat kelengkungan bidang yang melalui sumbu panjang telur tidak sama besar dengan derajat kelengkungan pada bidang yang melalui sumbu pendek.

Oleh karena lengkung lensa astigmatis pada satu bidang lebih kecil daripada lengkung pada bidang yang lain, cahaya yang membentur bagian perifer lensa pada satu sisi tidak dibelokkan sama kuatnya dengan cahaya yang membentur bagian perifer bidang yang lain. Hal tersebut ditunjukkan pada Gambar 49-14, yang memperlihatkan berkas cahaya yang berasal dari titik sumber dan berjalan melalui lensa astigmatis yang lonjong. Cahaya dalam bidang vertikal, yang ditandai oleh bidang BD, dibisskan dengan kuat oleh lensa astigmatis karena kelengkungan pada bidang vertikal lebih besar daripada pada bidang horizontal. Sebaliknya, cahaya dalam bidang horizontal, yang ditandai oleh bidang AC



**Gambar 49-13** Koreksi miopia dengan lensa konkaf, dan koreksi hiperopia dengan lensa konveks.



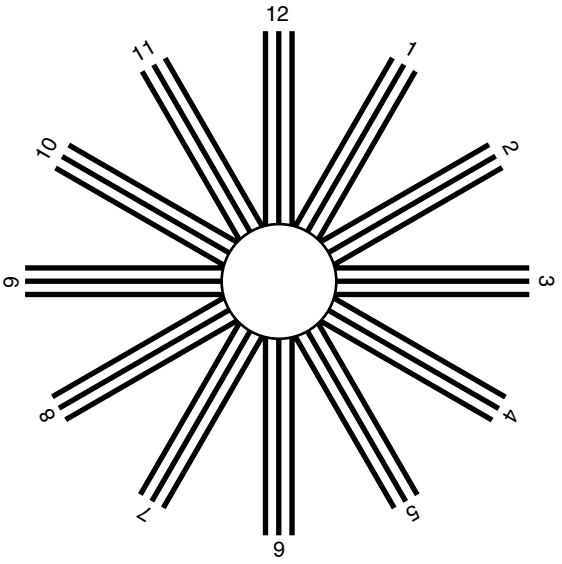

**Gambar 49-14** Astigmatisma, memperlihatkan berkas cahaya difokuskan pada satu jarak fokus pada satu bidang (bidang AC), dan pada jarak fokus lain pada bidang yang tegak lurus terhadap bidang pertama (bidang BD).

dibelokkan tidak sekuat cahaya yang melewati bidang vertikal BD. Jelaslah bahwa cahaya yang melalui lensa astigmatik tidak seluruhnya dibiaskan menuju satu titik fokus, karena cahaya yang melalui satu bidang lensa terfokus lebih jauh di depan dari cahaya yang melalui bidang yang lain.

Daya akomodasi mata tidak dapat mengompensasi kelainan astigmatisma karena selama akomodasi, lengkung lensa mata berubah kurang lebih sama kuatnya di kedua bidang; oleh karena itu, pada astigmatisma, kedua bidang memerlukan derajat akomodasi yang berbeda. Dengan demikian, tanpa bantuan kacamata, seorang dengan astigmatisma tidak pernah melihat dengan fokus tajam.

**Koreksi Astigmatisma dengan Lensa Silindris.** Kita dapat menganggap mata astigmatis mempunyai sistem lensa yang terdiri atas dua lensa silindris dengan kekuatan berbeda yang diletakkan saling tegak lurus. Untuk mengoreksi astigmatisma, prosedur yang biasanya digunakan ialah secara "*trial and error*" menemukan lensa sferis yang cocok untuk mengoreksi fokus pada salah satu bidang lensa astigmatisma. Setelah itu lensa silindris tambahan digunakan untuk mengoreksi kelainan pada bidang yang lain. Untuk hal ini, sumbu dan kekuatan lensa silindris yang diperlukan harus ditetapkan.

Ada beberapa cara untuk menentukan sumbu dari komponen silindris yang abnormal pada sistem lensa mata. Salah satu cara ialah dengan menggunakan alat yang bergambar garis-garis hitam paralel seperti terlihat dalam Gambar 49-15. Garis-garis paralel ini ada yang vertikal dan ada yang horizontal, dan sisanya terletak antara yang vertikal dan horizontal. Setelah mencoba mengoreksi dengan berbagai lensa sferis, diperoleh kekuatan lensa yang sesuai sehingga salah satu garis menjadi jelas terlihat oleh mata yang astigmatis, tetapi tidak mengoreksi ketidakjelasan pada garis yang tegak lurus terhadap garis yang terlihat tegas ini. Dari prinsip-prinsip fisika optik yang telah dibahas sebelumnya pada bab ini, terlihat bahwa *sumbu* bidang silindris mata yang *tidak terfokus* sejajar dengan garis yang terlihat kabur. Setelah sumbu ini ditemukan, pemeriksa mencari lensa silindris positif atau negatif yang kekuatannya sesuai, dan kemudian sumbu lensa ini diletakkan sejajar dengan garis yang tidak terfokus, sampai pasien dapat melihat semua garis sama jelasnya. Setelah ini tercapai, pemeriksa meminta ahli optik untuk membuat lensa khusus yang menggabungkan koreksi sferis dan koreksi silindris pada sumbu yang tepat.




**Gambar 49-15** Gambar berupa garis-garis hitam paralel pada berbagai orientasi sudut untuk menentukan sumbu astigmatisma.

Koreksi Kelainan Optik dengan Penggunaan Lensa Kontak

Kontak Lensa kontak dari kaca atau plastik yang pas dapat diletakkan di permukaan depan kornea. Lensa-lensa ini dipertahankan di tempatnya oleh lapisan tipis air mata yang mengisi ruang antara lensa kontak dan permukaan depan mata.

Sifat khusus lensa kontak dapat menghilangkan hampir semua pembiasan yang terjadi di permukaan anterior kornea. Sebabnya ialah air mata di antara lensa kontak dan kornea mempunyai indeks bias hampir sama dengan kornea sehingga permukaan anterior kornea tidak lagi berperan penting pada sistem optik mata. Dengan demikian, permukaan luar lensa kontaklah yang berperan penting. Jadi, pembiasan oleh permukaan lensa kontak ini menggantikan pembiasan yang biasanya dilakukan oleh kornea. Hal ini penting terutama pada kelainan refraksi mata yang disebabkan oleh kelainan bentuk kornea, misalnya bentuk kornea yang tidak lazim dan menonjol yang disebut keratokonus. Tanpa lensa kontak, kornea yang menonjol menimbulkan abnormalitas penglihatan yang berat sehingga hampir tidak ada kacamata yang dapat mengoreksi penglihatan dengan memuaskan; walaupun demikian, dengan menggunakan lensa kontak, pembiasan kornea ditiadakan, dan sebagai gantinya pembiasan normal dilaksanakan oleh permukaan luar lensa.

Lensa kontak juga mempunyai beberapa keuntungan lain, termasuk (1) lensa kontak ikut serta dengan pergerakan mata dan memberikan penglihatan jelas dengan lapang pandang yang lebih luas dibanding kacamata, dan (2) lensa kontak berpengaruh kecil terhadap ukuran objek yang dilihat seseorang melalui lensa, sedangkan lensa yang diletakkan kurang lebih 1 cm di depan mata memengaruhi besar bayangan selain mengoreksi fokus.

## Katarak Daerah Keruh di Lensa

Katarak" adalah kelainan mata yang terutama terjadi pada orang tua. Katarak adalah area berkabut atau keruh di dalam lensa. Pada stadium dini pembentukan katarak. Protein dalam sebagian serat-serat lensa mengalami denaturasi. Lebih lanjut, protein tadi berkoagulasi membentuk area keruh menggantikan serat-serat protein normal yang transparan.

Bila katarak telah sangat menghalangi cahaya sehingga sangat mengganggu penglihatan, dapat diperbaiki dengan mengangkat lensa melalui operasi. Bila ini dilakukan, mata kehilangan sebagian besar daya biasnya, dan harus digantikan dengan lensa konveks yang kuat di depan mata; namun, biasanya sebuah lensa plastik buatan ditanam di dalam mata sebagai pengganti lensa yang dikeluarkan.

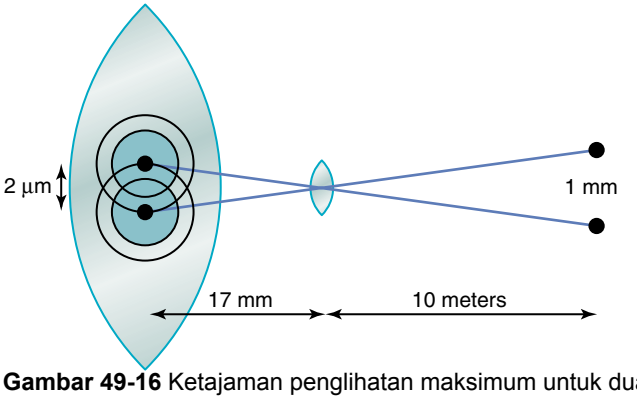
## Ketajaman Penglihatan

Secara teoretis, cahaya yang datang dari sumber titik jauh, ketika difokuskan di retina seharusnya menjadi yang sangat kecil. Namun, karena sistem lensa mata tidak pernah sempurna, bintik di retina semacam itu biasanya mempunyai diameter total kira-kira 11 μm, walaupun dengan resolusi maksimal dari sistem optik mata yang normal. Bintik itu paling terang di bagian sentral dan berangsur mengabur ke arahtepi, sepertiyang diperlihatkan melalui bayangan dua bintik pada Gambar 49-16.

Diameter rata-rata sel kerucut di fovea retina bagian sentral retina tempat terbentuknya penglihatan yang paling tajam besarnya kira-kira 1,5 μm; yakni sepertujuh diameter titik cahaya. Namun, karena titik cahaya itu mempunyai titik sentral yang terang dan bagian tepi yang gelap, kita dapat membedakan dua titik yang terpisah bila bagian sentral dari kedua titik itu terpisah sampai 2 μm di retina, sedikit lebih besar daripada lebar sel kerucut fovea. Pembedaan kedua titik ini juga diperlihatkan pada Gambar 49-16.

Ketajaman penglihatan normal pada mata manusia untuk membedakan titik sumber cahaya adalah sekitar 25 detik busur derajat. Artinya, bila berkas cahaya dari dua titik terpisah membentur mata dengan sudut antara kedua titik tersebut paling sedikit 25 detik, biasanya kedua titik itu dapat dikenali sebagai dua titik bukan sebagai satu titik. Ini berarti bahwa orang dengan ketajaman penglihatan normal sewaktu melihat dua titik terang sejauh 10 meter, hampir tidak dapat membedakan kedua titik itu sebagai dua titik yang terpisah bila kedua titik itu terpisah 1,5 sampai 2 mm.

Fovea berdiameter kurang dari 0,5 mm (< 500 μm), yang berarti bahwa ketajaman penglihatan yang maksimal terjadi pada kurang dari 2 derajat lapang pandang. Di luar area fovea, ketajaman penglihatan berkurang secara progresif, semakin ke perifer semakin menurun sampai sepuluh kali lipat. Hal ini disebabkan oleh adanya hubungan antara makin banyak sel batang dan kerucut dengan setiap serat saraf optik di bagian non




**Gambar 49-16** Ketajaman penglihatan maksimum untuk dua titik sumber cahaya.

fovea, yaitu bagian retina yang lebih perifer, seperti yang dibahas pada Bab 51.

Metode Klinis untuk Menyatakan Besarnya Ketajaman Penglihatan. Diagram untuk memeriksa mata biasanya terdiri atas huruf-huruf dengan berbagai ukuran diletakkan 20 kaki jauhnya dari orang yang diuji. Bila dapat melihat dengan baik huruf-huruf dengan ukuran yang seharusnya dapat dilihat pada jarak 20 kaki, orang tersebut dikatakan memiliki penglihatan 20/20—artinya, penglihatan normal. Bila hanya dapat melihat huruf-huruf yang seharusnya mampu dilihat pada jarak 200 kaki, dikatakan orang itu mempunyai penglihatan sebesar 20/200. Dengan kata lain, metode klinis yang dipakai untuk menyatakan besarnya ketajaman penglihatan adalah dengan menggunakan angka pecahan matematis yang menyatakan rasio antara dua jarak, yang juga merupakan rasio ketajaman penglihatan seseorang dibandingkan dengan ketajaman penglihatan orang normal.

### Penentuan Jarak Suatu Objek dari Mata— "Persepsi Kedalaman"

Secara normal, seseorang merasakan jarak melalui tiga cara: (1) ukuran bayangan dari objek yang telah dikenali pada retina, (2) fenomena pergerakan paralaks, dan (3) fenomena stereopsis. Kemampuan menentukan jarak ini disebut *persepsi kedalaman.*

**Penentuan Jarak melalui Ukuran Bayangan Retina dari Objek yang Telah Dikenali.** Bila telah diketahui bahwa orang yang diamati memiliki tinggi 6 kaki, dapat ditentukan jaraknya melalui besar bayangan orang tersebut pada retina. Ia tidak secara sadar memikirkan ukuran orang itu, namun otaknya telah belajar menghitung secara otomatis jarak objek melalui ukuran bayangan bila dimensinya telah diketahui.

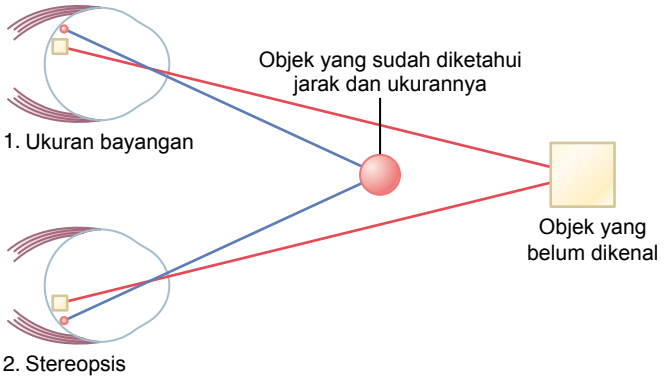
**Penentuan Jarak melalui Pergerakan Paralaks.** Cara penting lain yang dipakai mata untuk menentukan jarak adalah pergerakan paralaks. Bila melihat dari kejauhan dengan kedua matanya dalam keadaan benar-benar diam, ia tidak merasakan pergerakan paralaks, namun bila orang itu menggerakkan kepalanya ke satu sisi atau sebaliknya, bayangan objek yang dekat dengannya bergerak dengan cepat menyilang retina, sedangkan bayangan objek yang jauh cenderung menetap. Contoh, dengan menggerakkan kepala 1 inci ke samping ketika jarak suatu objek hanya 1 inci di depan mata, bayangan itu bergerak melewati retina, sedangkan bayangan objek yang letaknya 200 kaki dari mata tampak seperti tidak bergerak. Jadi, dengan menggunakan mekanisme pergerakan paralaks ini, kita dapat mengetahui *jarak relatif* dari berbagai objek, meskipun hanya menggunakan satu mata.

**Penentuan Jarak melalui Stereopsis—Penglihatan Binokular.** Cara lain yang dapat dipakai untuk memahami paralaks adalah dengan "penglihatan binokular" Oleh karena mata yang satu berjarak kurang lebih 2 inci dari mata yang lain, maka bayangan di kedua retina berbeda satu sama lain. Sebagai contoh, sebuah objek yang letaknya 1 inci di depan hidung akan membentuk suatu bayangan di sisi kiri dari retina mata kiri tetapi di sisi kanan dari retina mata kanan, sedangkan suatu objek kecil yang berjarak 20 kaki di depan hidung akan membentuk bayangan pada titik yang sangat berdekatan di bagian sentral kedua retina. Paralaks macam ini diperlihatkan dalam Gambar 49-17, yang memperlihatkan adanya bayangan suatu bulatan merah dan bujur sangkar kuning yang sebenarnya terbalik di kedua retina karena jarak kedua bentuk tersebut berbeda di depan mata. Keadaan ini akan menghasilkan suatu paralaks yang akan muncul pada setiap kali kedua mata digunakan. Paralaks binokular (atau stereopsis) inilah yang memungkinkan seseorang dengan dua mata jauh lebih mampu menentukan jarak relatif bila objek terletak dekat daripada orang yang hanya mempunyai satu mata. Namun, stereopsis tidak berguna pada persepsi kedalaman yang berjarak lebih dari 50 hingga 200 kaki.

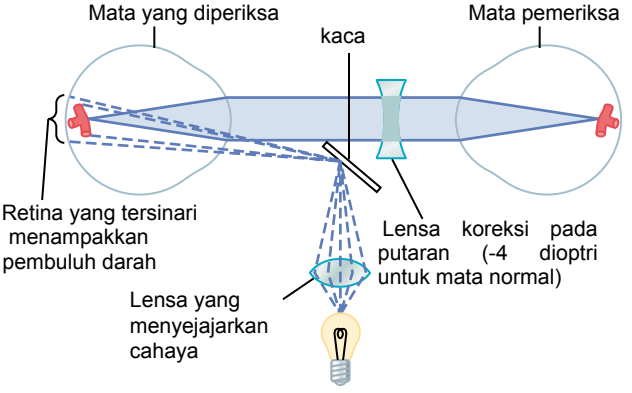
## Oftalmoskop

Oftalmoskop merupakan alat yang dipakai pemeriksa untuk melihat ke dalam mata orang lain dan melihat retina dengan jelas. Walaupun oftalmoskop merupakan alat yang relatif rumit, prinsipnya sederhana. Komponen dasarnya diperlihatkan dalam Gambar 49-18 dan dapat dijelaskan sebagai berikut.

Bila suatu titik cahaya yang terang jatuh pada retina *mata emetrop*, cahaya akan menyebar melalui sistem lensa mata. Sesudah melewati sistem lensa, cahaya ini akan berjalan sejajar satu sama lainnya sebab retina terletak tepat pada jarak panjang fokal di belakang sistem lensa. Selanjutnya, sewaktu melewati mata emetrop orang lain, cahaya paralel ini akan difokuskan lagi pada suatu




**Gambar 49-17** Persepsi jarak (1) melalui ukuran bayangan pada retina, dan (2) sebagai akibat dari stereopsis.




**Gambar 49-18** Sistem optik oftalmoskop.

titik retina orang kedua sebab retina orang kedua juga mempunyai jarak satu panjang fokal di belakang lensa. Setiap titik cahaya pada retina mata yang diperiksa, menjadi suatu titik fokus di retina mata pemeriksa. Demikian juga, bila titik terang cahaya dipindahkan ke berbagai titik retina yang diperiksa, titik fokus pada retina pemeriksa juga akan bergerak dengan jumlah yang sesuai. Jadi, bila retina seseorang dibuat memancarkan cahaya, bayangan retinanya akan difokuskan pada retina pemeriksa, dengan syarat kedua mata emetrop dan saling melihat satu sama lain.

Untuk membuat sebuah oftalmoskop, hanya perlu membuat alat untuk menyinari retina yang akan diperiksa. Selanjutnya, cahaya yang dipantulkan dari retina dapat dilihat oleh pemeriksa dengan mendekatkan kedua mata satu sama lain. Untuk menerangi mata yang diperiksa, digunakan kaca bersudut atau prisma yang diletakkan di depan mata yang diperiksa, dengan cara yang sedemikian rupa seperti yang tampak dalam Gambar 49-18, sehingga cahaya yang berasal dari bola lampu dipantulkan ke mata yang diperiksa. Jadi, retina disinari melalui pupil, dan pemeriksa melihat ke dalam pupil subjek dengan cara melihat tepi kaca atau prisma, atau melalui suatu prisma yang dibuat sedemikian rupa.

Jelaslah bahwa prinsip ini hanya dapat diterapkan pada orang yang matanya benar-benar emetrop. Bila daya bias kedua mata yang diperiksa atau pemeriksa itu abnormal, perlu dikoreksi agar pemeriksa dapat melihat bayangan retina yang diperiksa dengan jelas. Oftalmoskop biasa mempunyai rangkaian lensa sangat kecil yang disusun pada suatu putaran sehingga dapat diputar dari satu lensa ke lensa lain, dan koreksi daya bias abnormal dapat dilakukan dengan cara memilih lensa dengan kekuatan lensa yang sesuai. Pada orang dewasa muda normal, terjadi refleks akomodasi yang alamiah sehingga menyebabkan peningkatan kekuatan lensa kurang lebih sebesar +2 dioptri pada tiap mata. Untuk mengoreksi keadaan ini, lensa harus diputar sampai koreksi kira-kira –4 dioptri.

## Sistem Cairan Mata—Cairan Intraokular

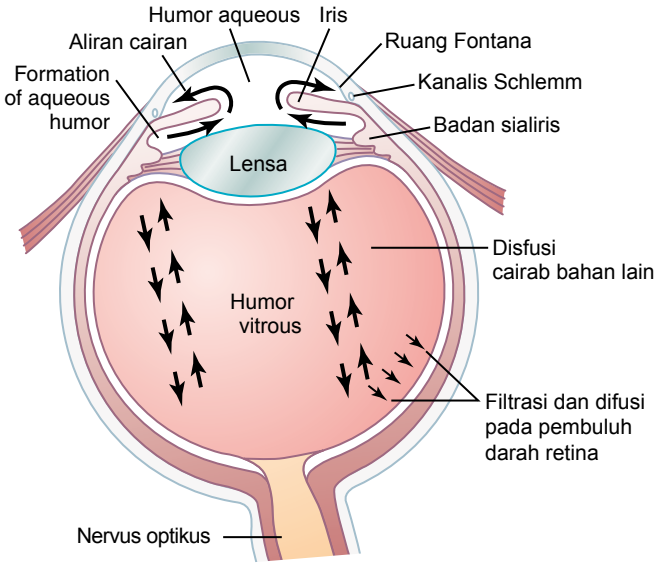
Mata diisi dengan cairan intraokular, yang mempertahankan tekanan yang cukup pada bola mata untuk menjaga distensinya. Gambar 49-19 menggambarkan bahwa cairan ini dapat dibagi atas dua bagian humor aqueous, yang berada di depan lensa, dan humor vitreous, yang berada di antara permukaan posterior lensa dan retina. Humor aqueous adalah cairan yang mengalir bebas, sedangkan humor vitreus, kadang-kadang disebut sebagai badan vitreus, adalah sebuah massa dari gelatin, dilekatkan oleh sebuah jaringan fibriler halus yang terutama tersusun dari molekul proteoglikan yang sangat panjang. Air dan substansi yang terlarut dapat berdifusi secara perlahan-lahan dalam humor vitreus, tetapi hanya ada sedikit aliran cairan.

Humor aqueous secara terus-menerus dibentuk dan direabsorbsi. Keseimbangan antara pembentukan dan reabsorpsi mengatur volume total dan tekanan cairan intraokular.

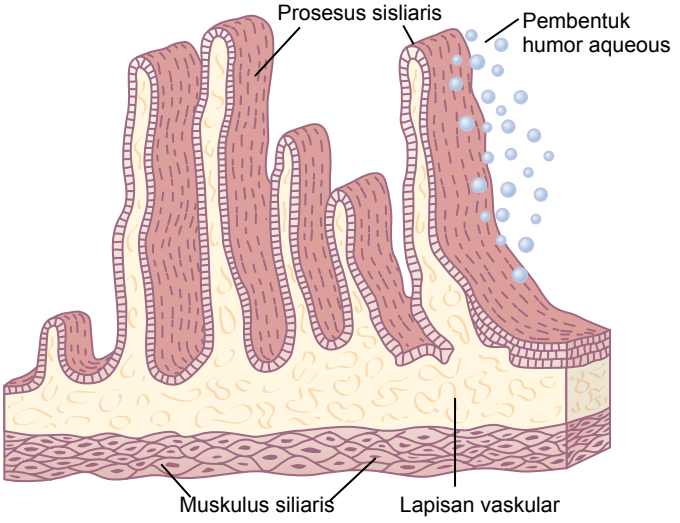
### Pembentukan Humor Aqueous oleh Korpus Siliaris

Humor aqueous dibentuk dalam mata dengan *kecepatan rata-rata 2 sampai 3 mikroliter tiap menit*. Pada dasarnya, seluruh cairan ini dibentuk oleh *prosesus siliaris*, yang merupakan sebuah lipatan linier yang menonjol dari korpus siliaris ke ruang di belakang iris tempat ligamen-ligamen lensa dan otot-otot siliaris melekat pada bola mata. Irisan melintang prosesus siliaris ini diperlihatkan pada Gambar 49-20, dan hubungan prosesus ini dengan ruang cairan mata dapat dilihat pada Gambar 49-19. Oleh karena struktur lipatan prosesus tersebut, daerah permukaan prosesus siliaris mempunyai luas kurang lebih 6 $cm_2$ pada setiap mata suatu area yang besar bila dibandingkan dengan ukuran korpus siliaris yang kecil. Permukaan prosesus ini ditutupi oleh sel epitel yang bersifat sangat sekretorik, dan tepat di bawahnya, terdapat daerah yang memiliki banyak pembuluh darah.

Humor aqueous hampir seluruhnya terbentuk sebagai sekresi aktif dari lapisan epitel prosesus siliaris. Sekresi dimulai dengan transpor aktif ion natrium ke dalam ruangan di antara sel-sel epitel. Ion natrium kemudian menarik ion klorida dan bikarbonat, dan bersama-sama mempertahankan sifat netralitas listrik. Kemudian semua ion ini bersama-sama menyebabkan osmosis air dari kapiler darah yang terletak di bawahnya ke dalam ruang interselular epitel yang sama, dan larutan yang dihasilkan membersihkan ruangan prosesus siliaris sampai ke kamera okuli anterior mata. Selain itu, beberapa nutrien juga dibawa melalui epitel-epitel dengan transpor aktif atau difusi terfasilitasi; nutrien ini termasuk asam amino, asam askorbat, dan glukosa.




**Gambar 49-19** Pembentukan dan pengaliran cairan dalam mata.




**Gambar 49-20** Anatomi prosesus siliaris. Humor aqueous dibentuk pada permukaan.

### Aliran Keluar HumorAqueous dan Mata

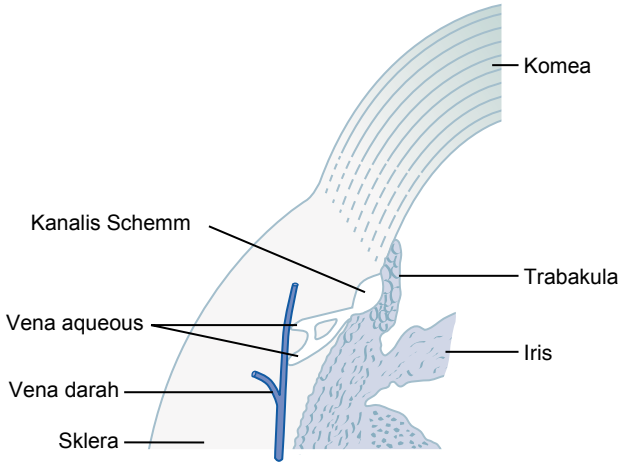
Setelah dibentuk oleh prosesus siliaris, humor aqueous mengalir, seperti diperlihatkan pada Gambar 49-19, *melalui pupil ke dalam kamera okuli anterior*. Dari sini, cairan mengalir *ke bagian depan lensa* dan ke dalam *sudut antara kornea dan iris,* kemudian melalui retikulum *trabekula*, dan akhirnya masuk ke dalam *kanalis Schlemm*, yang kemudian dialirkan ke dalam vena ekstraokular. Gambar 49-21 menggambarkan struktur anatomis pada sudut kornea iris, memperlihatkan bahwa ruang antara trabekula-trabekula meluas dari kamera okuli anterior ke kanalis Schlemm. Kanalis Schlemm sebaliknya adalah sebuah vena yang berdinding tipis yang meluas secara sirkumferensial ke seluruh arah pada mata. Membran endotelnya berpori-pori sehingga bahkan molekul protein yang besar, dan juga partikel kecil sampai seukuran sel darah merah, dapat lewat dari ruang anterior ke dalam kanalis Schlemm. Walaupun kanalis Schlemm sebetulnya adalah sebuah pembuluh darah vena, normalnya humor aqueous yang mengalir ke dalamnya sangat banyak sehingga kanalis ini terisi lebih banyak oleh humor aqueous dibandingkan dengan darah. Vena kecil yang berasal dari kanalis Schlemm ke vena yang lebih besar pada mata biasanya hanya berisi humor aqueous, dan disebut *vena aqueous*.

## Tekanan Intraokular

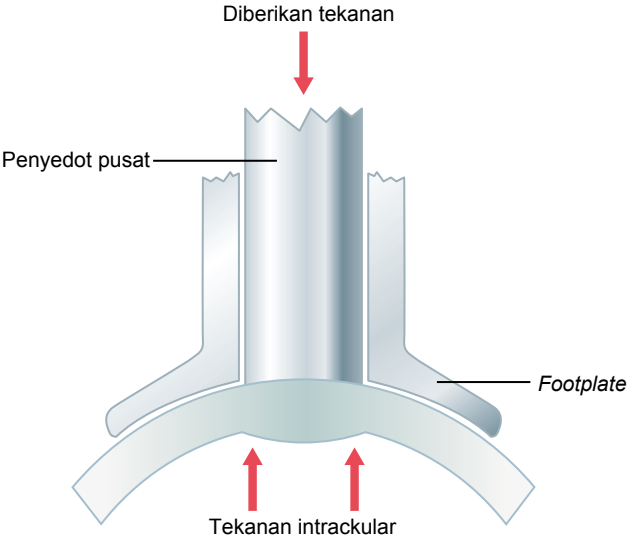
Tekanan intraokular normal rata-rata sekitar 15 mm Hg, dengan kisaran antara 12 sampai 20 mm Hg.

**Tonometri.** Oleh karena tidak praktis untuk memasukkan jarum ke dalam mata pasien guna pengukuran tekanan intraokular, tekanan ini diukur secara klinis dengan menggunakan sebuah "tonometer", dasar-dasarnya dilukiskan pada Gambar 49-22. Kornea mata dianestesi dengan anestesi lokal, dan *footplate* dari tonometer diletakkan pada kornea. Kemudian diberikan sedikit tekanan ke sebuah alat pengisap yang berada di tengah, yang menyebabkan bagian kornea yang di bawah alat pengisap dipindah ke dalam. Banyaknya perpindahan tersebut akan direkam pada skala tonometer, kemudian dikalibrasikan dengan ketentuan-ketentuan tekanan intraokular.

**Pengaturan Tekanan Intraokular.** Tekanan intraokular tetap konstan pada mata yang normal, biasanya sampai ± 2 mm Hg dari nilai normalnya, yang rata-rata sekitar 15 mm Hg. Besarnya tekanan ini ditentukan terutama oleh tahanan terhadap aliran keluar humor aqueous dari kamera okuli anterior ke dalam kanalis Schlemm. Tahanan aliran keluar ini dihasilkan dari retikulum




**Gambar 49-21** Anatomi sudut iridokornea, memperlihatkan sistem untuk pengaliran keluar humor aqueous ke dalam vena konjungtiva.




**Gambar49-22** Prinsip-prinsiptonometer.

trabekula yang dilewati, tempat penyaringan cairan yang mengalir dari sudut lateral ruang anterior ke dinding kanalis Schlemm. Trabekula ini mempunyai celah terbuka yang sangat kecil, yaitu antara 2 sampai 3 µm. Kecepatan aliran cairan ke dalam kanalis meningkat secara nyata karena tekanan yang meningkat. Dengan tekanan kurang lebih 15 mm Hg pada mata normal, biasanya jumlah cairan yang meninggalkan mata melalui kanalis Schlemm rata-rata 2,5 µl/menit dan begitu juga dengan jumlah aliran masuk cairan dari korpus siliaris. Normalnya tekanan menetap pada tingkat sekitar 15 mm Hg.

**Mekanisme untuk Pencucian Ruang Trabekula dan Cairan Intraokular.** Bila ditemukan sejumlah besar debris dalam humor aqueous, seperti setelah terjadi perdarahan dalam mata atau selama infeksi intraokular, debris tersebut kemungkinan diakumulasi dalam ruang trabekula yang berasal dan kamera okuli anterior menuju kanalis Schlemm; debris ini dapat mencegah reabsorpsi cairan yang adekuat dari kamera okuli anterior dan kadang-kadang menyebabkan "glaukoma"; seperti yang akan diterangkan kemudian. Begitu juga, pada permukaan retikulum trabekula, ada banyak sel fagosit. Juga, tepat di luar kanalis Schlemm ada sebuah lapisan gel interstisial yang berisi sejumlah besar sel retikuloendotelial yang memililci kapasitas luar biasa untuk menelan debris dan mencernanya menjadi substansi-substansi molekul kecil yang kemudian dapat diabsorbsi. Jadi, sistem fagositik ini menjaga agar ruang trabekula tetap bersih. Permukaan iris dan permukaan lain dari mata di belakang iris dilapisi oleh epitel yang mampu memfagosit protein dan partikel kecil dari humor aqueous, sehingga membantu mempertahankan cairan agar bersih.

**"Glaukoma"—Penyebab Utama Kebutaan.** Glaukoma adalah salah satu penyebab kebutaan yang paling sering. Glaukoma adalah penyakit mata yang ditandai dengan meningkatnya tekanan intraokular secara patologis, kadang-kadang meningkat secara cepat sampai 60 hingga 70 mm Hg. Tekanan yang meningkat di atas 25 sampai 30 mm Hg dapat menyebabkan hilangnya penglihatan bila dipertahankan untuk jangka waktu lama. Tekanan yang sangat tinggi dapat menyebabkan kebutaan dalam beberapa hari atau bahkan beberapa jam. Seiring dengan meningkatnya tekanan, pada tempat akson saraf optik meninggalkan bola mata melalui lempeng optik akan mengalami kompresi.

Kompresi ini diduga menghambat aliran aksonal sitoplasma dari badan sel neuron retina ke serat saraf optik yang selanjutnya memasuki otak. Akibatnya adalah tidak adanya nutrisi yang memadai bagi serat-serat, yang pada akhirnya mengakibatkan kematian serat yang terkena. Mungkin pula bahwa kompresi arteri retina, yang juga memasuki bola mata melalui lempeng optik, menambah kerusakan neuron dengan menurunkan nutrisi ke retina.

Pada sebagian besar kasus glaukoma, tekanan tinggi yang abnormal disebabkan oleh peningkatan tahanan terhadap aliran keluar cairan yang melalui ruang trabekula ke dalam kanalis Schlemm pada taut iridokorneal. Sebagai contoh, pada peradangan mata akut, sel darah putih dan jaringan mati dapat menghambat ruang trabekula ini dan menyebabkan peningkatan tekanan intraokular secara akut. Pada keadaan yang kronis, terutama pada pasien lanjut usia, oklusi fibrosa ruang trabekula tampaknya cenderung menjadi penyebab

Glaukoma kadang-kadang dapat diobati dengan memberi tetesan mata yang mengandung obat yang berdifusi ke dalam bola mata dan menurunkan sekresi atau meningkatkan absorpsi humor aqueous. Bila terapi obat gagal, teknik operasi untuk membuka ruang trabekula atau membuat saluran untuk mengalirkan cairan secara langung dari ruang cairan bola mata menuju ruang subkonjungtiva di luar bola mata, sering kali dapat menurunkan tekanan secara efektif.

## Daftar Pustaka


Buisseret P: Influence of extraocular muscle proprioception on vision,
Physiol Rev 75:323, 1995.

Buznego C, Trattler WB: Presbyopia-correcting intraocular lenses, *Curr Opin Ophthalmol* 20:13, 2009.

Candia OA, Alvarez LJ: Fluid transport phenomena in ocular epithelia, *Prog Retin Eye Res* 27:197, 2008.

Congdon NG, Friedman DS, Lietman T: Important causes of visual impairment in the world today, *JAMA* 290:2057, 2003.

Doane JF: Accommodating intraocular lenses, *Curr Opin Ophthalmol* 15:16, 2004.

Khaw PT, Shah P, Elkington AR: Glaucoma-1: diagnosis, *BMJ* 328:97, 2004. Krag S, Andreassen TT: Mechanical properties of the human lens capsule, *Prog Retin Eye Res* 22:749, 2003.

Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al: Primary open-angle glaucoma, *N Engl J Med* 360:1113, 2009.

Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Physiological properties of the normal lens, *Physiol Rev* 77:21, 1997.

Sakimoto T, Rosenblatt MI, Azar DT: Laser eye surgery for refractive errors, *Lancet* 367:1432, 2006.

Schaeffel F, Simon P, Feldkaemper M, et al: Molecular biology of myopia, *Clin Exp Optom* 86:295, 2003.

Schwartz K, Budenz D: Current management of glaucoma, *Curr Opin Ophthalmol* 15:119, 2004.

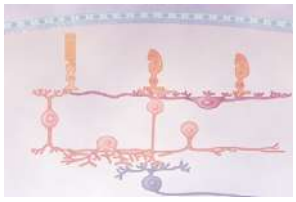
Smith G: The optical properties of the crystalline lens and their significance, *Clin Exp Optom* 86:3, 2003.

Tan JC, Peters DM, Kaufman PL: Recent developments in understanding the pathophysiology of elevated intraocular pressure, *Curr Opin Ophthalmol* 17:168, 2006.

Weber AJ, Harman CD, Viswanathan S: Effects of optic nerve injury, glaucoma, and neuroprotection on the survival, structure, and function of ganglion cells in the mammalian retina, *J Physiol* 586:4393, 2008.

Weinreb RN, Khaw PT: Primary open-angle glaucoma, *Lancet* 363:1711, 2004.

# Mata: II. Reseptor dan Fungsi Neural Retina



Retina merupakan bagian mata yang peka terhadap cahaya, mengandung (1) *sel-sel kerucut,* yang berfungsi untuk penglihatan warna, dan (2) s*el-sel batang* yang dapat mendeteksi cahaya redup dan terutama berfungsi untuk penglihatan hitam dan putih dan penglihatan di dalam gelap. Bila sel batang ataupun kerucut terangsang, sinyal akan dihantarkan melalui lapisan sel saraf yang berurutan dalam retina dan, akhirnya ke dalam serat nervus optikus dan korteks serebri. Tujuan bab ini adalah untuk menjelaskan mengenai mekanisme yang digunakan oleh sel batang dan kerucut untuk mendeteksi cahaya putih dan cahaya berwarna serta selanjutnya mengubah bayangan visual menjadi sinyal serat optikus.

## Anatomi dan Fungsi Unsur Struktural Retina

Lapisan Retina. Gambar 50-1 menunjukkan komponen fungsional retina yang disusun dalam lapisan dari luar ke dalam sebagai berikut: (1) lapisan pigmen, (2) lapisan batang dan kerucut yang menonjol pada lapisan pigmen, (3) lapisan nukleus luar yang mengandung badan sel batang dan kerucut, (4) lapisan pleksiform luar, (5) lapisan nnukleusdalam, (6) lapisan pleksiform dalam, (7) lapisan ganglion, (8)lapisan serat saraf optikus, dan (9) membran limitan dalam.

Sesudah melewati susunan lensa mata dan selanjutnya melalui humor vitreous, cahaya *memasuki retina dari sebelah dalam mata* (lihat Gambar 50-1): jadi, cahaya itu akan melewati sel-sel ganglion, lapisan pleksiform, dan lapisan nukleus sebelum akhirnya sampai pada lapisan batang dan kerucut yang terletak di sepanjang sisi luar retina. Jarak yang ditempuh ini merupakan ketebalan yang besarnya beberapa ratus um; ketajaman penglihatan jelas berkurang karena perjalanan melalui jaringan non-homogen ini. Namun, di *bagian fovea sentralis retina,* seperti yang akan dibahas kemudian, lapisan dalam akan tersingkap ke samping guna mengurangi hilangnya tajam penglihatan ini.

**Daerah Fovea Retina dan Perannya dalam Ketajaman penglihatan.** *Fovea* merupakan suatu daerah yang sangat kecil di bagian tengah retina, seperti terlihat dalam Gambar 50-2, yang menempati suatu daerah yang luasnya kurang dari 1 mm persegi; terutama berfungsi untuk penglihatan cepat dan detail. Fovea sentralis, dengan diameter hanya 0,3 mm; hampir seluruhnya terdiri atas sel-sel kerucut: sel-sel kerucut ini mempunyai struktur khusus yang membantu mendeteksi bayangan penglihatan secara lebih detail. Sel-sel kerucut yang terletak di fovea sentralis ini memiliki bentuk yang panjang dan ramping, berbeda dengan sel kerucut yang berbentuk lebih gemuk yang terletak pada retina di bagian yang lebih perifer. Selain itu, di bagian fovea, pembuluh-pembuluh darah, sel-sel ganglion, lapisan sel-sel inti dalam, dan lapisan pleksiform tersingkap ke samping dan tidak terletak tepat di atas kerucut. Keadaan ini memungkinkan cahaya sampai di kerucut tanpa hambatan.

**Sel Batang dan Kerucut.** Gambar 50-3 merupakan gambaran diagramatik komponen utama fotoreseptor (baik sel batang atau kerucut). Seperti diperlihatkan pada Gambar 50-4, segmen luar kerucut berbentuk meruncing. Pada umumnya, sel batang lebih pipih dan lebih panjang daripada kerucut, namun tidak selalu demikian. Pada bagian perifer retina, sel batang berdiameter 2 sampai 5 sedangkan diameter sel kerucut 5 sampai 8 um pada bagian tengah retina, yakni di dalam fovea, terdapat sel batang, dan sel kerucutnya lebih ramping dan memiliki diatemer hanya 1,5 mm.

Segmen fungsional utama sel batang atau kerucut dapat dilihat pada Gambar 50-3: (1) *segmen luar,* (2) *segmen dalam,* (3) *nukleus,* dan (4) *badan sinaps.* Fotokimia yang peka cahaya ditemukan pada segmen luar. Dalam sel batang terdapat *rodopsin*, dan dalam sel kerucut terdapat satu dari tiga fotokimia "warna", biasanya disebut *pigmen warna* saja, yang fungsinya hampir sama dengan rodopsin kecuali adanya perbedaan dalam kepekaan terhadap spektrum cahaya.

Perhatikan sel-sel batang dan kerucut pada *segmen luar* di dalam Gambar 50-3 dan 50-4 terdapat lempengan dalam jumlah besar. Tiap lempengan tersebut sebenarnya suatu susunan lipatan dan membran sel. Terdapat 1.000 piringan dalam setiap sel batang atau kerucut

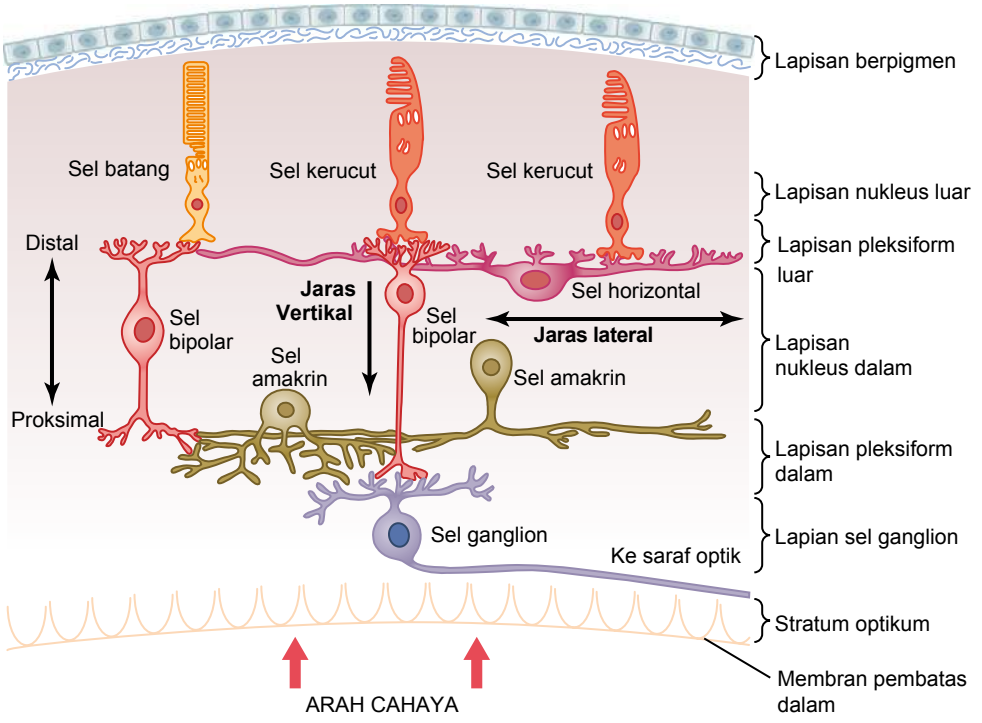
Rodopsin dan pigmen warna merupakan protein terkonjugasi. Keduanya bergabung dalam membran lempengan dalam bentuk protein transmembran. Di dalam lempengan, konsentrasi pigmen fotosensitif ini begitu besar sehingga pigmen itu sendiri kira-kira 40 persen dari seluruh massa segmen luar.

*Segmen dalam* batang dan kerucut mengandung sitoplasma biasa dengan organel sitoplasmik. Bagian yang terpenting adalah mitokondria; sebagaimana akan dijelaskan kemudian, mitokondria sangat berperan dalam menyediakan energi untuk berfungsinya fotoreseptor.

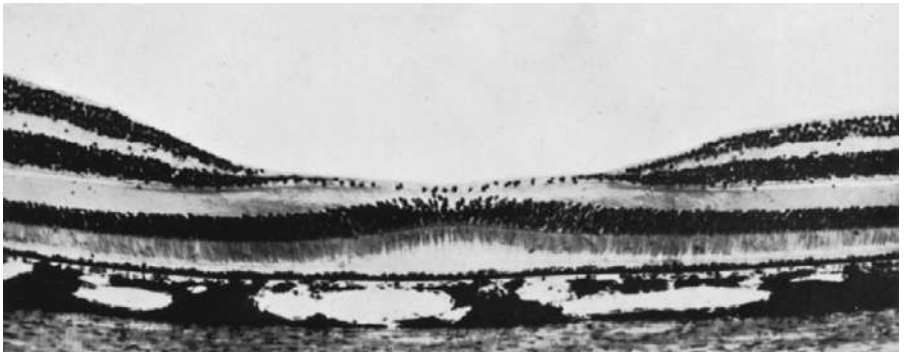
*Badan sinaps* merupakan bagian dari sel batang dan kerucut yang berhubungan dengan sel neuron berikutnya. yakni sel horizontal dan sel bipolar, yang berperan dalam tahap selanjutnya pada rantai penglihatan.

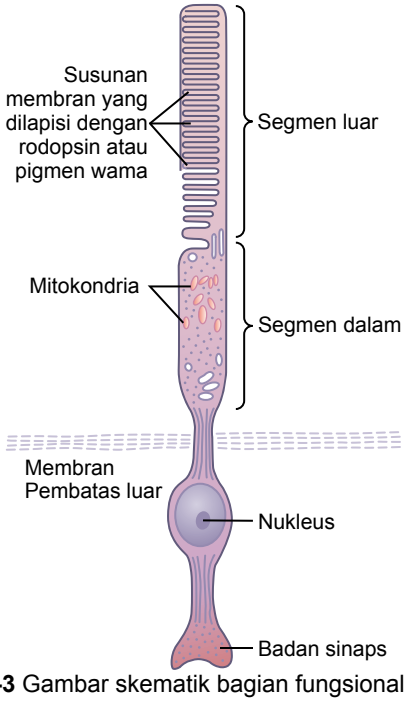
**Lapisan Pigmen Retina.** Pigmen hitam *melanin* dalam lapisan pigmen mencegah pantulan cahaya dari bagian lengkung bola mata; ini sangat berguna untuk penglihatan yang jelas. Di dalam mata,

**Gambar 50-1** Lapisan retina.

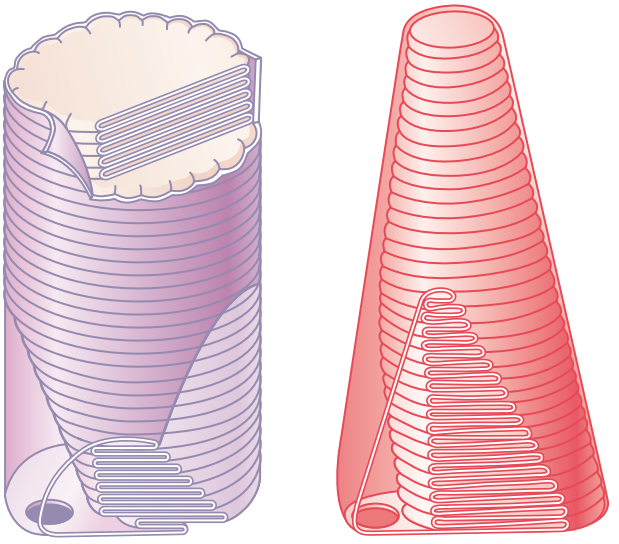



**Gambar 50-2** Fotomikrograf makula dengan fovea di tengahnya. Perhatikan bahwa lapisan dalam retina tersingkap ke samping guna mengurangi hambatan perjalanan cahaya. (Dari Fawcett OW: *Bloom and Fawcett: A Textbook at Histology,* 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986; sumbangan H. Mizoguchi.)






**Gambar 50-3** Gambar skematik bagian fungsional sel batang dan kerucut.



**Gambar 50-4** Struktur membran segmen luar sebuah sel batang (*kiri*) dan sel kerucut (*kanan*). (Sumbangan Dr. Richard Young.)

pigmen ini mempunyai fungsi yang sama dengan warna hitam yang ada di bagian dalam sebuah kamera. Tanpa pigmen ini, cahaya akan dipantulkan ke semua jurusan dalam bola mata dan menyebabkan penyebaran sinar di retina sehingga tidak menimbulkan kontras titik gelap dan terang yang dibutuhkan untuk membentuk bayangan yang tepat.

Pentingnya melanin dalam lapisan pigmen diperlihatkan dengan jelas pada keadaan tiadanya pigmen ini pada *albino*, yakni orang-orang yang secara herediter kekurangan pigmen melanin di seluruh bagian tubuhnya. Sewaktu seorang albino memasuki suatu ruang yang terang, cahaya yang mengenai retina dipantulkan ke segala arah di dalam bola mata oleh permukaan retina yang tidak berpigmen dan oleh lapisan sklera, sehingga sebuah titik cahaya yang normalnya hanya merangsang beberapa sel batang atau kerucut, akan dipantulkan ke segala arah dan merangsang banyak reseptor. Oleh karena itu, ketajaman penglihatan seorang albino, walaupun dengan koreksi optik yang terbaik, jarang lebih baik dari 20/100 sampai 20/200 dibandingkan dengan nilai normal 20/20.

Lapisan pigmen juga menyimpan sejumlah besar *vitamin A*. Vitamin A ini mengalami pertukaran keluar masuk melewati membran sel pada segmen luar sel batang dan kerucut; sel batang dan kerucut ini sendiri tertanam di dalam lapisan pigmen. Kita akan melihat kemudian bahwa vitamin A merupakan prekursor penting bagi bahan kimia sel-sel batang dan kerucut yang fotosensitif.

**Suplai Darah Retina—Arteri Retina Sentralis dan Koroid.** Suplai darah bernutrisi untuk lapisan dalam retina berasal dan arteria retina sentralis, yang memasuki bola mata melalui pusat saraf optikus dan selanjutnya *mempercabangkan diri untuk menyuplai seluruh permukaan dalam retina*. Jadi, lapisan dalam retina mempunyai suplai darah sendiri yang terlepas dari struktur lain pada mata.

Namun, lapisan terluar retina melekat pada *koroid,* yang juga merupakan jaringan kaya pembuluh darah di antara retina dan sklera. Juga, lapisan luar retina, terutama segmen luar sel batang dan kerucut, sangat bergantung terutama pada difusi pembuluh darah koroid untuk nutrisinya, terutama untuk oksigen.

**Ablasio Retina.** Kadangkala saraf *retina terlepas dari epitelium pigmen*. Pada beberapa kasus, penyebab ablasio retina adalah rudapaksa pada bola mata yang menyebabkan cairan atau darah berkumpul di antara saraf retina dan epitelium pigmen. Ablasio kadang-kadang juga disebabkan oleh kontraktur dan serat-serat halus kolagen dalam humor vitreous, yang menarik retina ke arah bagian dalam bola mata.

Sebagian disebabkan oleh difusi yang melintasi celah ablasi dan sebagian oleh adanya suplai darah tersendiri ke saraf retina melalui arteri retina, bagian retina yang terlepas dapat bertahan terhadap degenerasi selama beberapa hari dan dapat berfungsi kembali bila dihubungkan kembali dengan epitelium pigmen melalui pembedahan. Namun, bila tidak segera dikembalikan, akhirnya retina akan rusak dan selanjutnya tak mampu berfungsi lagi walaupun setelah dilakukan bedah perbaikan.

## Fotokimia Penglihatan

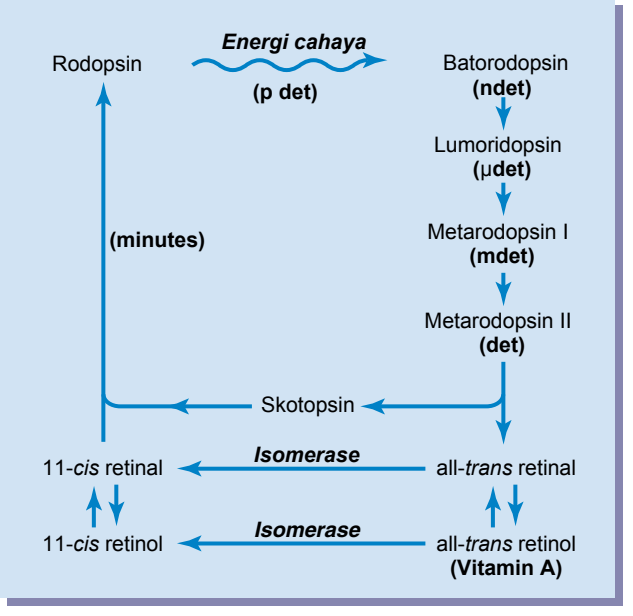
Baik sel batang maupun kerucut mengandung bahan kimia yang akan terurai bila terpajan cahaya dan, dalam prosesnya, akan merangsang serat-serat saraf yang berasal dan mata. Bahan kimia peka cahaya di dalam *sel batang* disebut *rodopsin*; bahan kimia peka cahaya di dalam *sel kerucut*, disebut p*igmen kerucut,* atau *pigmen warna,* memiliki komposisi sedikit berbeda dari rodopsin,

Pada bagian ini, kita akan membicarakan terutama mengenai fotokimia rodopsin, namun prinsip-prinsip yang sama dapat pula diterapkan pada pigmen kerucut.

### Siklus Penglihatan Rodopsin-Retina, dan Perangsangan Sel Batang

**Rodopsin dan Penguraiannya oleh Energi Cahaya.** Segmen luar sel batang yang menonjol ke lapisan pigmen retina mengandung sekitar 40 persen pigmen peka cahaya yang disebut *rodopsin*, atau *visual purple*. Substansi ini merupakan kombinasi protein *skotopsin* dengan pigmen karotenoid *retinal* (juga disebut "retinene"). Selanjutnya, retinal tersebut merupakan tipe khusus yang disebut 11-*cis* retinal. Bentuk *cis* dan retinal adalah bentuk yang penting sebab hanya bentuk ini saja yang dapat berikatan dengan skotopsin agar dapat bersintesis menjadi rodopsin.

Bila sudah mengabsorbsi energi cahaya, seperti yang tampak di bagian atas Gambar 50-5, rodopsin segera terurai dalam waktu sepersekian detik. Penyebabnya adalah fotoaktivasi elektron pada bagian retinal dan rodopsin, yang menyebabkan perubahan segera pada bentuk cis dan retinal menjadi bentuk *all-trans,* yang tetap mempunyai struktur kimiawi yang sama dengan bentuk cis namun struktur fisiknya berbeda merupakan molekul yang berbentuk lurus bukan molekul yang berbentuk lengkung. Oleh karena orientasi tiga dimensi dan tempat reaksi retinal *all-trans* tidak lagi sesuai dengan tempat reaksi protein *skotopsin*, maka *all-trans* retinal mulai terlepas dari skotopsin. Produk yang segera terbentuk adalah batoro- *dopsin*, yang merupakan kombinasi terpisah sebagian dan all-trans retinal dan skotopsin. Batorodopsin sendiri merupakan senyawa yang sangat tidak stabil dan dalam waktu sekian nanodetik akan rusak menjadi lumirodopsin. Dalam waktu sekian mikrodetik senyawa ini lalu akan rusak lagi dan menjadi *metarodopsin I*, yang selanjutnya dalam waktu kira-kira satu milidetik akan menjadi *metarodopsin IL* dan akhirnya, dalam




**Gambar 50-5** Siklus penglihatan rodopsin-retina pada sel batang, memperlihatkan dekomposisi rodopsin selama terpajan cahaya dan pembentukan kembati rodopsin lambat selanjutnya melalui proses kimia .

waktu yang jauh lebih lambat (dalam beberapa detik) akan menjadi produk pecahan akhir, *skotopsin* dan *all-trans* retinal.

Metarodopsin II, yang juga disebut rodopsin teraktivasi, merangsang perubahan listrik dalam sel batang yang kemudian menghantarkan bayangan penglihatan ke sistem saraf pusat dalam bentuk potensial aksi nervus optikus, yang akan kita bahas kemudian.

**Pembentukan Kembali Rodopsin.** Seperti yang tampak dalam Gambar 50-5, tahap pertama dalam pembentukan kembali rodopsin adalah mcngubah kembali *all-trans* retinal menjadi 11-cis retinal. Proses ini memerlukan energi metabolik dan dikatalisis oleh enzim *retinal isomerase*. Ketika 11-*cis* retinal terbentuk, maka secara otomatis akan bergabung kembali dengan skotopsin untuk membentuk kembali rodopsin, yang selanjutnya tetap stabil sampai terurai kembali oleh adanya absorpsi energi cahaya.

**Peran Vitamin A untuk Pembentukan Rodopsin.** Pada Gambar 50-5 hendaknya diperhatikan bahwa terdapat reaksi kimia kedua yang merubah *all-trans* retinal menjadi 11-*cis* retinal. Hal ini didapat mula-mula dengan mengubah *all-trans* retinal menjadi *all-trans* retinol, yang merupakan salah satu bentuk vitamin A. Selanjutnya, di bawah pengaruh enzim isomerase, *all-trans* retinol ini diubah menjadi 11-*cis* retinol. Akhirnya, 11-*cis* retinol diubah menjadi 11-*cis* retinal yang bergabung dengan skotopsin untuk membentuk rodopsin baru.

Vitamin A dapat dijumpai baik di dalam sitoplasma sel batang maupun di dalam lapisan pigmen retina. Oleh karena itu, secara normal vitamin A selalu tersedia bila diperlukan untuk pembentukan retinal yang baru. Sebaliknya, bila di dalam retina terdapat kelebihan retinal, kelebihan ini akan diubah kembali menjadi vitamin A, sehingga akan mengurangi jumlah pigmen peka cahaya di dalam retina. Kita akan melihat nanti bahwa perubahan-perubahan antara retinal dan vitamin A ini berguna, terutama dalam adaptasi retina jangka panjang terhadap berbagai intensitas cahaya.

**Rabun Senja.** Rabun senja dapat terjadi pada setiap orang yang mengalami defisiensi berat vitamin A. Penyebab terjadinya rabun senja adalah sangat menurunnya jumlah retinal dan rodopsin yang dapat dibentuk tanpa vitamin A. Keadaan ini disebut *rabun senja* sebab jumlah cahaya pada waktu malam terlalu sedikit untuk dapat menimbulkan penglihatan yang adekuat bagi orang-orang yang mengalami defisiensi vitamin A.

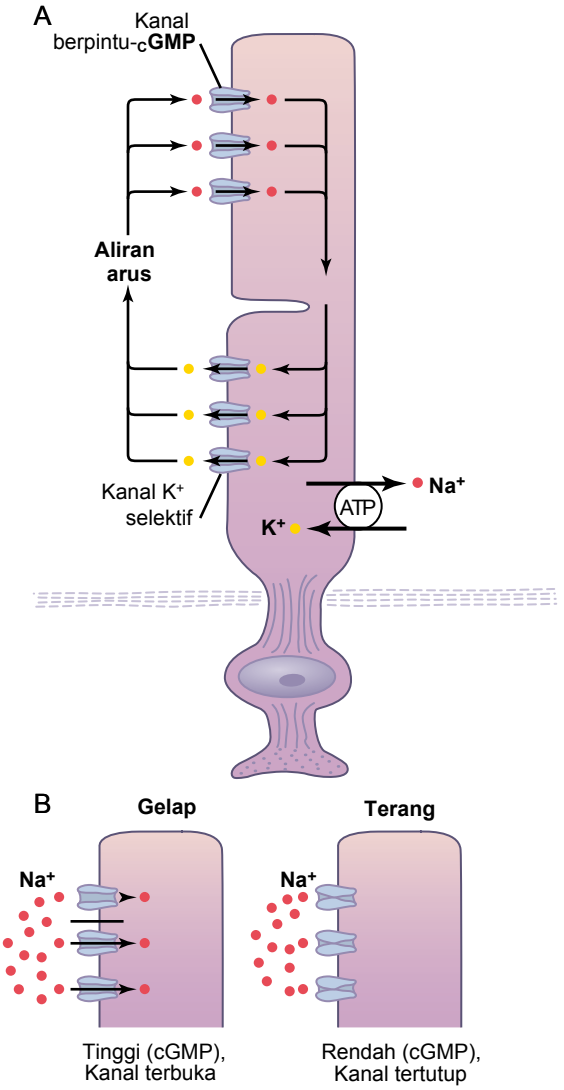
Untuk terjadinya rabun senja, seseorang biasanya harus mengalami diet defisiensi vitamin A selama beberapa bulan, terutama karena sejumlah besar vitamin A dalam keadaan normal disimpan di hati dan dapat digunakan untuk mata. Bila telah terjadi rabun senja, terkadang dapat disembuhkan dalam waktu kurang dari I jam melalui pemberian vitamin A intravena.

## Perangsangan Sel Batang Sewaktu Rodopsin Diaktivasi oleh Cahaya

**Potensial Reseptor Sel Batang Berhiperpolarisasi, Tidak Berdepolarisasi.** Bila sel batang terpajan cahaya, hasil potensial reseptornya berbeda dan potensial reseptor pada hampir semua reseptor sensorik lainnya. Perangsangan sel batang menyebabkan *peningkatan negativitas* dari potensial membran, yang merupakan suatu keadaan *hiperpolarisasi,* yang berarti bahwa terdapat negativitas yang lebih besar *di dalam* membran sel batang. Hal ini berlawanan dengan penurunan negativitas (proses "depolarisasi") yang terjadi pada hampir semua reseptor sensorik.

Bagaimana aktivasi rodopsin menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi? Jawabannya adalah bahwa *ketika rodopsin terurai, penguraiannya menurunkan konduktans membran sel batang untuk ion-ion natrium di segmen luar sel batang.* Keadaan ini menyebabkan hiperpolarisasi di seluruh membran sel batang dengan cara sebagai berikut.

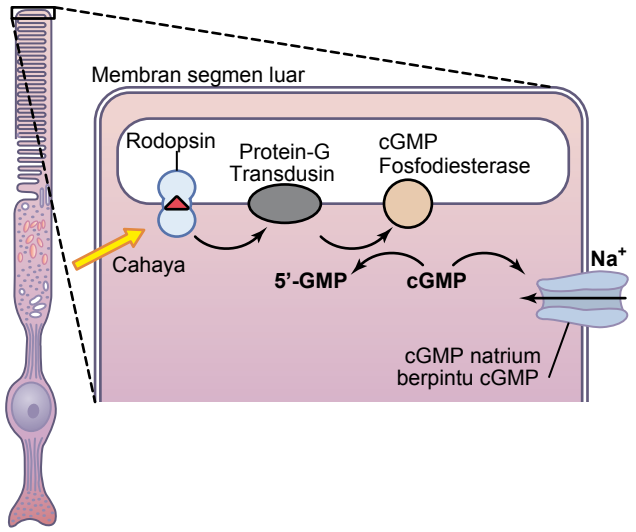
Dalam Gambar 50-6 dijelaskan pergerakan ion natrium dan kalium dalam sirkuit listrik yang lengkap melewati segmen dalam dan segmen luar sel batang. Segmen dalam secara terus-menerus memompa natrium dari sisi dalam sel batang menuju sisi luar dan kalium dipompa ke dalam sel. Ion kalium bocor ke




**Gambar 50-6** Natrium mengatur ke dalam fotoreseptor (misalnya batang) melalui kanal berpintu cGMP. Kalium mengalir keluar sel melalui kanal kalium yang tak berpintu. Pompa natrium-kalium mempertahankan kadar natrium dan kalium mantap di dalam sel. Dalam keadaan gelap, kadar cGMP tinggi dan kanal natrium terbuka. Dalam keadaan terang, kadar cGMP berkurang dan kanal natrium tertutup, menyebabkan sel hiperpolarisasi.

luar sel melalui kanal kalium tak berpintu yang terbatas di segmen luar batang. Seperti pada sel lainnya, pompa natrium-kalium membentuk potensial negatif di sisi dalam seluruh sel. Namun, segmen luar batang, tempat lempengan fotoreseptor berada, seluruhnya berbeda; pada keadaan gelap, membran batang bocor untuk ion natrium yang mengalir melalui kanal berpintu cGMP. Pada keadaan gelap, kadar cGMP tinggi, memungkinkan ion natrium secara terus-menerus bocor kembali ke dalam sel batang dan dengan demikian menetralkan sebagian besar negativitas di dalam seluruh sel. Jadi, *pada keadaan gelap normal, bila sel batang tidak dirangsang terjadipengurangan muatan elektronegativitas* di sisi dalam membran sel batang, yang besarnya kira-kira –40 milivolt, sedangkan pada kebanyakan reseptor sensorik biasanya sebesar –70 sampai –80 milivolt.

Kemudian, sewaktu rodopsin yang ada di segmen luar batang terpajan cahaya, akan teraktivasi dan mulai terurai, kanal natrium berpintu cGMP tertutup dan konduktans natrium membran segmen luar ke dalam sel batang berkurang melalui proses tiga langkah (Gambar 50-7): (1) cahaya diabsorpsi oleh rodopsin, menyebabkan fotoaktivasi elektron pada bagian retinal, seperti yang telah dibahas sebelumnya; (2) aktivasi rodopsin merangsang suatu G-protein yang disebut transdusin, yang kemudian mengaktivasi fosfodiestrase cGMP; enzim ini mengatalisis pemecahan cGMP menjadi 5'-cGMP; dan (3) penurunan cGMP ini menutup kanal natrium berpintu cGMP dan mengurangi arus natrium ke dalam. Natrium terus dipompa ke luar mejalui membran dan segmen dalam. Jadi, sekarang lebih banyak ion natrium yang meninggalkan sel batang daripada yang kembali masuk. Oleh karena ion natrium bermuatan positif, berkurangnya ion-ion ini dani dalam sel batang menciptakan peningkatan negativitas di dalam membran;




**Gambar 50-7** Fototransduksi di segmen luar membran fotoreseptor (batang atau kerucut). Bila cahayanya mengenai fotoreseptor (misalnya sel batang), bagian retinal rodopsin teraktivasi. Hal ini merangsang transdusin, suatu G-protein, yang kemudian akan mengaktifkan fotodiestrase cGMP. Enzim ini mengatalisis pemecahan cGMP menjadi 5'-GMP. Penurunan cGMP menyebabkan penutupan kanal natrium, yang kemudian menimbulkan hiperpolarisasi fotoreseptor.

dan semakin banyak jumlah energi cahaya yang mengenai sel batang, semakin besar muatan elektronegatifnya jadi, semakin besar pula derajat *hiperpolarisasinya*. Pada intensitas cahaya maksimum, potensial membran mendekati –70 sampai -80 milivolt, yang mendekati potensial ekuilibrium agar ionkalium dapat melewati membran.

**Durasi Potensial Reseptor dan Hubungan Logaritma antara Potensial Reseptor dengan Intensitas Cahaya.** Bila retina mendadak terkena cahaya, hiperpolarisasi sementara yang timbul dalam sel batang yaitu *potensial reseptor* yang timbul mencapai puncaknya dalam waktu kurang lebih 0,3 detik dan berlangsung lebih dari satu detik. Pada sel kerucut, perubahan ini terjadi empat kali lebih cepat dari sel batang. Bayangan visual yang mengenai sel batang di retina hanya selama sepersejuta detik, terkadang dapat menimbulkan sensasi penglihatan bayangan selama lebih dari satu detik.

Ciri lain potensial reseptor adalah bahwa potensial ini kira-kira sebanding dengan logaritma intensitas cahaya. Hal ini sangat penting, karena membuat mata mampu membedakan intensitas cahaya melalui kisaran ribuan kali dari yang mungkin terjadi.

**Mekanisme Penurunan Konduktans Membran Natrium akibat Penguraian Rodopsin—"Kaskade" Perangsangan.** Dalam keadaan yang optimal, satu foton cahaya, unit kuantal yang paling kecil dari energi cahaya, dapat menimbulkan potensial reseptor yang dapat terukur pada sel-sel batang kurang lebih 1 milivolt. Dengan hanya 30 foton cahaya dapat menyebabkan separuh saturasi pada sel-sel batang. Bagaimana sejumlah kecil cahaya seperti itu dapat menimbulkan perangsangan yang sedemikian besar? Jawabannya adalah bahwa fotoreseptor memiliki kaskade kimiawi yang sangat sensitif yang memperkuat efek perangsangan sekitar sejuta kali, yaitu sebagai berikut.

1. *Foton mengaktivasi elektron* pada bagian 11-*cis* retinal pada rodopsin; hal ini menimbulkan pembentukan *metarodopsin II*, yang merupakan bentuk aktif rodopsin, seperti yang telah dibahas dan diperlihatkan pada Gambar 50-5.
2. Fungsi *rodopsin teraktivasi* adalah sebagai enzim yang berguna untuk mengaktivasi banyak molekul *transdusin*, yaitu protein yang terdapat dalam bentuk inaktif pada membran lempeng optik dan membran sel batang.
3. *Transdusin teraktivasi* akan mengaktivasi banyak sekali molekul fosfodiesterase.
4. *Fosfodiesterase teraktivasi* adalah bentuk enzim lain; enzim ini dengan segera menghidrolisis banyak sekali molekul *guanosin monofosfat siklik* (*cGMP*), sehingga menghancurkannya. Sebelum dihancurkan, cGMP telah berikatan dengan protein kanal natrium dan membran luar sel-sel batang untuk "menyangganya" agar tetap terbuka. Tetapi pada keadaan terang, ketika fosfodiesterase menghidrolisis cGMP, hal ini akan menghilangkan penyanggaan tersebut dan menyebabkan kanal natrium tertutup. Beratus-ratus kanal tertutup pada saat setiap kali molekul rodopsin teraktivasi. Oleh karena aliran natrium yang melalui kanal-kanal ini terjadi sedemikian cepat, aliran dari sejuta atau lebih ion

natrium dihambat oleh penutupan kanal ini sampai kanal terbuka lagi. Penurunan aliran natrium inilah yang mengeksitasi sel-sel batang, seperti yang telah dibahas.

5. Dalam waktu sekitar satu detik, enzim lain, *rodopsin kinase*, yang selalu terdapat pada sel-sel batang, membuat rodopsin teraktivasi (metarodopsin II) menjadi tidak teraktivasi dan seluruh kaskade kembali ke keadaan normal dengan pembukaan kanal natrium.

Jadi, sel-sel batang merupakan kaskade kimiawi penting yang memperkuat efek satu foton cahaya untuk menyebabkan pergerakan jutaan ion natrium. Hal ini dapat menjelaskan mengenai sensitivitas sel-sel batang yang ekstrem dalam keadaan gelap.

Sel kerucut kurang lebih 30 sampai 300 kali kurang sensitif daripada sel-sel batang, tetapi sel-sel ini memungkinkan penglihatan warna pada setiap keadaan dengan intensitas cahaya yang lebih kuat daripada cahaya remang-remang.

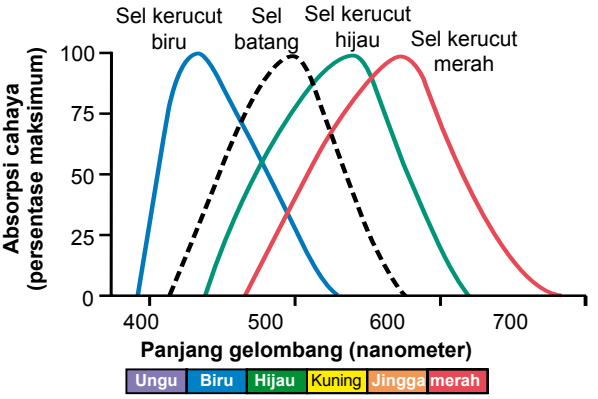
## Fotokimia Penglihatan Warna oleh Kerucut

Di bagian permulaan pembahasan ini telah ditekankan bahwa fotokimiawi dalam sel kerucut memiliki komposisi kimiawi yang hampir sama dengan rodopsin dalam sel batang. Perbedaannya hanya terletak pada bagian protein, atau opsin yang disebut *fotopsin* dalam sel kerucut sedikit berbeda dengan skotopsin dalam sel batang. Bagian *retinal* semua pigmen visual yang ada dalam sel kerucut sama dengan sel batang. Oleh karena itu, pigmen peka terhadap warna dan sel kerucut menupakan kombinasi antara retinal dan fotopsin.

Dalam pembicaraan mengenai penglihatan warna dalam bab ini nanti, akan jelas bahwa hanya satu dan ketiga jenis pigmen warna yang terdapat dalam setiap sel kerucut yang berbeda, jadi menyebabkan sel kerucut mempunyai kepekaan yang selektif terhadap berbagai warna seperti warna biru, hijau, dan merah. Masing-masing pigmen warna ini disebut *pigmen peka warna biru, pigmen peka warna hijau,* dan *pigmen peka warna merah*. Sifat absorpsi dan pigmen yang terdapat di dalam ketiga macam kerucut itu menunjukkan bahwa puncak absorpsi adalah pada panjang gelombang cahaya, berturut-turut sebesar 445, 535, dan 570 nanometer. Panjang gelombang ini juga merupakan panjang gelombang untuk puncak sensitivitas cahaya untuk setiap tipe sel kerucut, yang dapat mulai digunakan untuk menjelaskan bagaimana retina dapat membedakan warna. Perkiraan kurva absorpsi untuk ketiga pigmen ini dilukiskan dalam Gambar 50-8. Gambar ini juga menunjukkan kurva absonpsi untuk rodopsin dan sel

## Pengaturan Otomatis Sensitivitas Retina-Adaptasi dalam Gelap dan Terang

**Adaptasi Gelap dan Terang.** Bila seseorang berada di tempat yang sangat terang untuk waktu yang lama, banyak sekali fotokimiawi yang terdapat di dalam sel batang dan kerucut menjadi berkurang karena diubah menjadi retinal dan opsin. Selanjutnya, sebagian besar retinal dalam sel batang dan kerucut akan diubah menjadi vitamin A. Oleh karena kedua efek in konsentrasi bahan kimia fotosensitif yang menetap dalam sel batang dan kerucut akan banyak sekali berkurang, akibatnya sensitivitas mata terhadap cahaya juga turut berkurang. Keadaan ini disebut *adaptasi terang*.

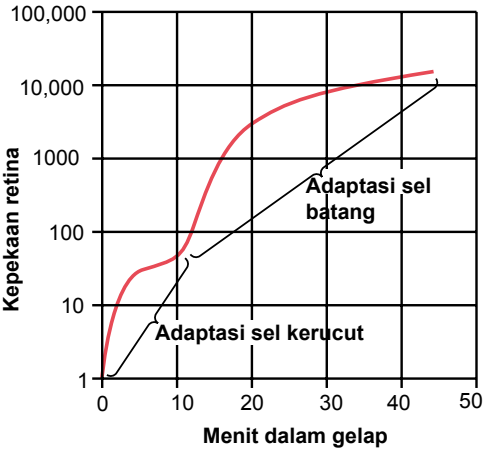



**Gambar 50-8** Absorpsi cahaya oteh pigmen sel batang dan ketiga pigmen sel kerucut penerima warna dalam retina manusia. (Dilukis dari kurva yang direkam ()Leh Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr.: Visual pigments of single primate cones. Science, 143:1181, 1964; dan oleh Brown PIC,Waid C: *Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurement reveal mechanisms of human night and color vision. Science,* 144:45, 1964. American Association for the Advancement of Science.)

Sebaliknya, bila orang tersebut terus berada di tempat gelap untuk waktu yang lama, retinal dan opsin yang ada di dalam sel batang dan kerucut diubah kembali menjadi pigmen yang peka terhadap cahaya. Selanjutnya, vitamin A diubah kembali menjadi retinal untuk menambah pigmen peka cahaya; batas akhirnya ditentukan oleh jumlah opsin yang ada di dalam sel batang dan kerucut untuk bergabung dengan retinal. Keadaan ini disebut *adaptasi gelap*.

Gambar 50-9 melukiskan proses adaptasi gelap sewaktu seseorang berada pada tempat yang benar-benar gelap sesudah berada di tempat yang terang untuk beberapa jam lamanya. Perhatikan bahwa sensitivitas retina sangat rendah sewaktu mula-mula memasuki tempat gelap, namun dalam waktu 1 menit, sensitivitasnya meningkat sampai 10 kali lipat jadi, retina dapat bereaksi terhadap cahaya dengan sepersepuluh intensitas dan yang sebelumnya diperlukan. Pada akhir menit ke-20, sensitivitas ini akan meningkat sampai kira-kira 6.000 kali lipat, dan pada akhir menit ke-40 menjadi sekitar 25.000 kali lipat.

Kurva yang tergambar dalam Gambar 50-9 disebut sebagai *kurva adaptasi gelap*. Namun, perhatikanlah adanya infleksi pada




**Gambar 50-9** Adaptasi dalam gelap, menggambarkan hubungan adaptasi sel kerucut dengan sel batang.

kurva mi. Bagian awal kurva ini disebabkan oleh adaptasi sel kerucut, karena semua peristiwa kimia pada penglihatan, termasuk adaptasi, terjadi kurang lebih empat kali lebih cepat di sel kerucut daripada sel batang. Walaupun demikian, sel kerucut tidak dapat mencapai derajat sensitivitas yang mendekati sensitivitas sel batang dalam keadaan gelap. Oleh karena itu, walaupun adaptasinya cepat, sel kerucut berhenti beradaptasi setelah beberapa menit saja, sedangkan adaptasi oleh batang secara perlahan berlangsung terus selama beberapa menit dan bahkan berjam-jam, sensitivitasnya akan meningkat secara hebat. Selain itu, masih banyak sensitivitas sel batang yang disebabkan oleh menyatunya sinyal neuron dari 100 atau lebih sel batang menjadi satu sel ganglion tunggal di dalam retina; sel-sel batang ini mengadakan sumasi untuk meningkatkan sensitivitasnya, seperti yang akan dibahas nanti dalam bab mi.

Mekanisme Lain Adaptasi Terang dan Gelap. Selain proses adaptasi yang disebabkan oleh perubahan konsentrasi rodopsin atau fotokimiawi warna, mata mempunyai dua mekanisme lain untuk adaptasi terang dan gelap. Hal yang pertama adalah *adanya perubahan pada ukuran pupil,* seperti yang dibahas dalam Bab 49. Ini dapat menyebabkan timbulnya tingkat adaptasi sekitar 30 kali lipat dalam waktu sepersekian detik karena adanya perubahan pada jumlah cahaya yang masuk melalui pelebaran pupil tersebut.

Mekanisme yang lain adalah *adaptasi saraf* yang melibatkan sel saraf yang bekerja pada rangkaian tahap penglihatan di dalam retina sendiri dan otak. Jacli, bila mula-mula intensitas cahaya meningkat, sinyal yang dihantarkan oleh sel-sel bipolar, sel horizontal, sel amakrin, dan sel ganglion tersebut sangat besar. Namun, sebagian besar sinyal ini akan berkurang dengan cepat pada berbagai tingkat dihantarkan dalam sirkuit saraf. Walaupun besarnya adaptasi ini hanya beberapa kali lipat dibandingkan dengan ribuan kali lipat yang terjadi selama adaptasi sistem fotokimia. Adaptasi saraf hanya terjadi dalam sepersekian detik, berbeda dengan adaptasi penuh oleh fotokimiawi yang membutuhkan waktu bermenit-menit hingga berjam-jam.

**Makna Adaptasi Terang dan Gelap bagi Penglihatan.** Antara batas adaptasi gelap maksimal dan adaptasi terang maksimal, mata dapat mengubah sensitivitasnya terhadap cahaya sebesar 500.000 sampai 1 juta kali, sensitivitas ini secara otomatis berubah sesuai dengan perubahan iluminasi.

Oleh karena perekaman bayangan oleh retina membutuhkan pengenalan titik gelap dan titik terang dani bayangan tersebut, sensitivitas retina perlu selalu diatur sehingga reseptornya dapat merespons area yang lebih terang tetapi tidak terhadap area yang lebih gelap. Contoh adaptasi retina yang salah adalah bila seseorang baru meninggalkan gedung bioskop dan memasuki tempat dengan cahaya matahari yang sangat terang. Selanjutnya, bahkan titik gelap dalam bayanganpun menjadi terlihat sangat terang, dan akibatnya seluruh bayangan visual tersebut akan memutih, sehingga hanya sedikit kontras di antara bagian-bagiannya. Ini adalah penglihatan yang buruk, dan akan tetap buruk sampai retina telah cukup beradaptasi sehingga daerah gelap pada bayangan tidak lagi merangsang reseptor secara berlebihan.

Sebaliknya, bila seseorang mula-mula memasuki tempat yang lebih gelap, sensitivitas retina biasanya menjadi sangat rendah sehingga bahkan titik terang dalam bayanganpun tidak dapat merangsang retina. Setelah adaptasi gelap, titik terang akan mulai terekam. Contoh dan adaptasi terang dan gelap yang ekstrem adalah, intensitas cahaya matahari kira-kira 10 miliar kali daripada intensitas cahaya bintang, namun mata dapat berfungsi dengan baik pada cahaya matahari yang terang sesudah adaptasi terang dan pada cahaya bintang sesudah adaptasi gelap.

## Penglihatan Warna

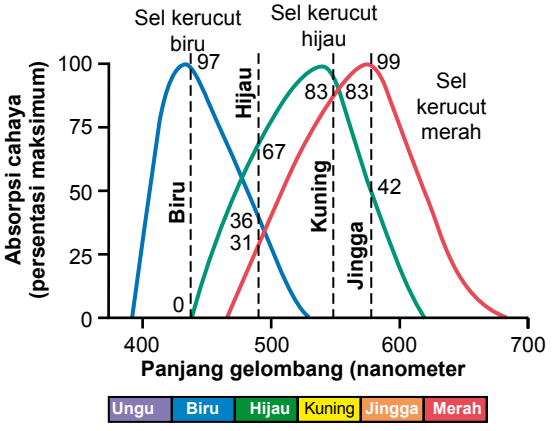
Dari bagian bab yang terdahulu, kita telah mempelajari bahwa sel kerucut yang berbeda-beda peka terhadap warna cahaya yang berbeda-beda pula. Bagian bab ini akan membicarakan mekanisme yang dipakai oleh retina untuk mendeteksi perbedaan gradasi warna dalam spektrum penglihatan.

### Mekanisme Pengenalan Tiga Warna

Semua teori mengenai penglihatan warna berdasarkan pada observasi yang telah dikenal secara baik, yakni bahwa mata manusia sebenarnya dapat mendeteksi hampir semua gradasi warna bila cahaya monokromatik dan warna merah, hijau, dan biru dipersatukan dalam bermacam-macam kombinasi.

**Sensitivitas Sensitivitas Spektrum dari Ketiga Tipe Sel Kerucut.** Berdasarkan uji penglihatan warna, sensitivitas spektrum ketiga tipe sel kerucut pada manusia telah terbukti pada dasarnya sama seperti kurva absorpsi cahaya untuk ketiga tipe pigmen yang ditemukan di dalam sel kerucut. Kurva-kurva ml digambarkan dalam Gambar 50-8 dan sedikit berbeda dalam Gambar 50-10. Kurva ini dapat menjelaskan hampir semua fenomena penglihatan warna.

**Interpretasi Warna dalam Sistem Saraf.** Dengan melihat kembali Gambar 50-10, kita dapat melihat bahwa cahaya monokromatik berwarna jingga tua dengan panjang gelombang sebesar 580 nanometer itu akan merangsang sel kerucut merah dengan nilai yang besarnya kira-kira 99 (99 persen rangsangan puncak pada panjang gelombang yang optimum); sedangkan sel kerucut hijau akan terangsang oleh nilai kira-kira 42, tetapi sel kerucut biru tidak terangsang sama sekali. Jadi, perbandingan rangsangan dari ketiga tipe sel kerucut pada contoh di atas adalah 99:42:0. Sistem saraf akan menginterpretasikan susunan rasio ini sebagai suatu sensasi jingga. Sebaliknya, cahaya biru monokromatik dengan panjang gelombang sebesar 450 nanometer merangsang sel kerucut dengan rangsangan sebesar




**Gambar 50-10** Peragaan besarnya rangsangan yang timbut pada berbagai sel kerucut yang peka terhadap warna oleh cahaya monokromatik dan empat warna berikut: biru, hijau, kuning, dan jingga.

0, kerucut hijau sebesar 0, dan kerucut biru dengan rangsangan sebesar 97. Maka susunan perbandingannya-0:0:97 akan diinterpretasikan oleh sistem saraf sebagai warna biru. Demikian juga, perbandingan sebesar 83:83:0 akan diinterpretasikan sebagai wama kuning dan 31:67:36 sebagai warna hijau.

**Persepsi terhadap Cahaya Putih.** Rangsangan yang kurang lebih sama besar pada sel kerucut merah, hijau, dan biru akan memberikan sensasi penglihatan warna putih. Namun, tidak ada satu panjang gelombang cahaya pun yang sesuai dengan warna putih; warna putih justru merupakan suatu kombinasi dan semua panjang gelombang spektrum cahaya. Selanjutnya, persepsi terhadap warna putih ini dapat ditimbulkan bila retina dirangsang oleh kombinasi tiga warna terpilih secara tepat yang akan merangsang masing-masing sel kerucut tersebut hampir sama besar.

### Buta Warna

**Buta Warna Merah-Hijau.** Bila mata tak mempunyai sekelompok sel kerucut penerima warna, orang itu tak akan dapat membedakan beberapa warna dari warna lainnya. Sebagai contoh, seperti yang dapat dilihat pada Gambar 50-10, bahwa warna hijau, kuning, jingga tua, dan merah adalah warna-warna dengan panjang gelombang antara 525 sampai 675 nanometer, yang secara normal dibedakan oleh sel kerucut merah dan hijau. Jika salah satu dari kedua sel kerucut ini hilang, seseorang tidak dapat lagi menggunakan mekanisme ini untuk membedakan keempat warna tersebut; orang ini khususnya tidak dapat membedakan warna merah dan hijau, sehingga, dia dikatakan *buta warna merah-hijau.*

Orang yang tak mempunyai sel kerucut merah disebut protano- pia; seluruh spektrum penglihatannya akan memendek secara nyata pada akhir panjang gelombang yang panjang karena kurangnya sel kerucut merah mi. Penyandang buta warna yang tidak mempunyai sel kerucut hijau disebut deuteranopia; orang ini mempunyai lebar spektrum panjang gelombang yang benar-benar normal sebab tersedia sel kerucut merah untuk mendeleksi panjang gelombang warna merah yang panjang

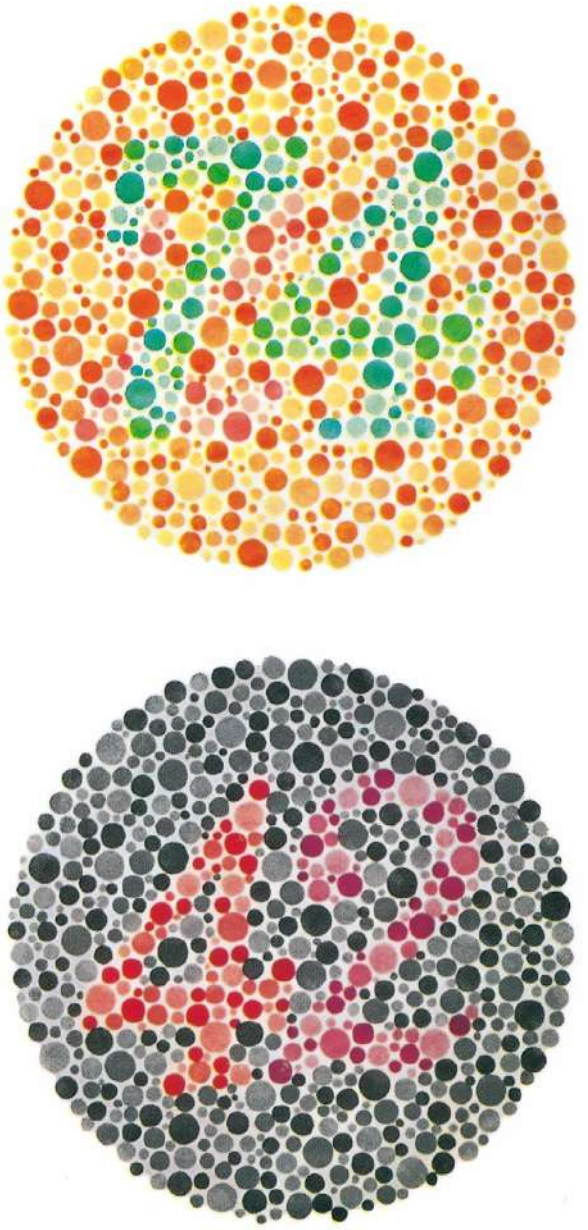
Buta warna merah-hijau adalah kelainan genetik yang timbul hampir hanya pada laki-laki. Gen-gen pada kromosom X perempuan menyandi untuk masing-masing sel kerucut. Namun buta warna hampir tidak pernah terjadi pada perempuan karena setidaknya satu dan dua kromosom X akan hampir selalu memiliki gen normal untuk setiap jenis sel kerucut. Oleh karena laki-laki hanya memiliki satu kromosom X, gen yang hilang dapat menyebabkan buta warna.

Oleh karena kromosom X pada laki-laki selalu diturunkan dari ibu, dan tidak pernah dari ayahnya, buta warna diturunkan dari ibu ke anak laki-lakinya, dan ibu tersebut dikatakan sebagai *carrier buta warna*; keadaan tersebut terjadi pada sekitar 8 persen dari semua perempuan.

**Kelemahan Warna Biru.** Jarang terjadi kekurangan sel kerucut biru saja, meskipun mungkin kurang terwakili, yang merupakan keadaan genetik turunan dengan fenomena *kelemahan biru*.

**Kartu Uji Warna.** Metode cepat untuk menentukan suatu kelainan buta warna didasarkan pada penggunaan kartu bertitik-titik seperti yang terlihat dalam Gambar 50-11. Kartu ini disusun dengan menyatukan titik-titik yang mempunyai bermacam-macam warna. Pada kartu yang atas, orang dengan penglihatan warna yang normal akan membaca angka "74", sedangkan penyandang buta warna merah-hijau akan membaca angka "21': Pada kartu yang bawah, orang dengan penglihatan warna yang normal akan membaca angka "42" sedangkan penyandang buta warna merah akan membaca angka "2", dan penyandang buta warna hijau akan membaca angka "4':

Bila kita pelajari kartu ini sambil pada saat yang sama memperhatikan kurva sensitivitas spektrum dan berbagai sel kerucut yang tampak dalam Gambar 50-10, kita akan dapat dengan mudah mengerti mengapa penyakit buta warna memberikan penekanan berlebihan pada titik-titik dengan warna yang tertentu dibandingkan dengan orang normal.



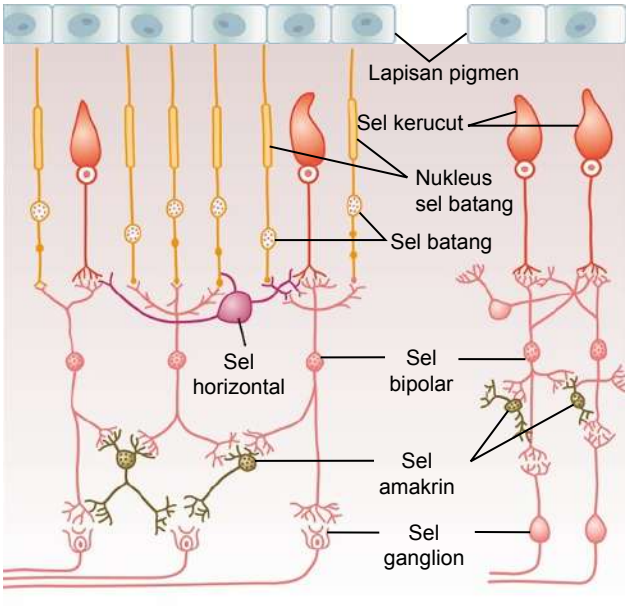
**Gambar 50-11** Dua kartu Ishihara. Atas: pada kartu ini, orang normal akan membaca angka "74" sedangkan penyandang buta warna merah-kuning akan membaca angka "21". *Bawah:* Dalam kartu ini, penyandang buta warna merah (protanopia) akan membaca angka "2", sedangkan penyandang buta warna hijau (deuteranopia) akan membaca angka "4" Orang normal akan membaca angka "42." Direproduksi dart Ishihara's Tests for Colour-Blindness. Tokyo: Kanehara & Co., namun tes untuk buta warna tidak dapat dilakukan dengan menggunakan gambar ini. Untuk tes yang akurat, harus digunakan gambar yang asli.

## Fungsi Neural Retina

### Sirkuit Saraf di Retina

Gambar 50-12 memperlihatkan dasar-dasar hubungan saraf retina, di sebelah kiri adalah sirkuit dalam retina bagian perifer dan di sebelah kanan sirkuit di fovea retina. Jenis-jenis sel saraf tersebut adalah sebagai berikut.

1. Fotoreseptor itu sendiri *sel batang* dan *sel kerucut* yang menghantarkan sinyal ke lapisan pleksiform luar, tempat sel ba-




**Gambar 50-12** Susunan saraf pada retina: daerah perifer tampak di sebelah kin, daerah fovea tampak di sebelah kanan.

tang dan sel kerucut bersinaps dengan sel bipolar dan sel horizontal.

2. *Sel horizontal,* yang menghantarkan sinyal secara horizontal pada lapisan pleksiform luar dari sel batang dan sel kerucut ke sel bipolar.
3. Sel bipolar, yang menghantarkan sinyal secara vertikal dan sel batang, sel kerucut, dan sel horizontal ke lapisan pleksiform dalam, tempat sel-sel itu bersinaps dengan sel ganglion dan sel amakrin.
4. *Sel amakrin,* yang menghantarkan sinyal dalam dua arah, baik secara langsung dan sel bipolar ke sel ganglion atau secara horizontal dalam lapisan pleksiform dalam dan akson sel bipolar ke dendrit sel ganglion atau sel amakrin lainnya.
5. *Sel ganglion,* yang menghantarkan sinyal keluar dani retina melalui saraf optikus ke otak.

Jenis sel saraf keenam di dalam retina, yang tidak terlalu menonjol dan tidak diperlihatkan dalam gambar, adalah sel interpleksiform. Sel ini menghantarkan sinyal dalam arah retrograd dari lapisan pleksiform dalam ke lapisan pleksiform luar. Sinyal ini bersifat menghambat dan diduga untuk mengendalikan penyebaran lateral dani sinyal penglihatan oleh sel horizontal di lapisan pleksiform luar. Peran sinyal tersebut mungkin dapat membantu mengatur derajat kontras dalam bayangan penglihatan.

**Jaras Penglihatan yang Berasal dari Sel Kerucut menuju Sel Ganglion Berbeda dengan Jaras yang Berasal dari Sel Batang.** Seperti banyak sistem sensorik lain yang kita miliki, retina memiliki jenis penglihatan lama yang berdasarkan pada penglihatan sel batang dan jenis penglihatan baru yang didasarkan pada penglihatan sel kerucut. Neuron dan serat saraf yang menghantarkan sinyal penglihatan untuk penglihatan kerucut bersifat lebih besar daripada yang digunakan untuk menghantarkan sinyal penglihatan untuk penglihatan batang, dan sinyal-sinyal ini dihantarkan ke otak dua sampai lima kali lebih cepat. Selain itu, sirkuit untuk kedua sistem ini sedikit berbeda sebagai berikut.

Bagian paling kanan pada Gambar 50-12 memperlihatkan jaras penglihatan dari *bagian fovea retina*, menggambarkan sistem kerucut yang baru dan cepat. Gambar ini memperlihatkan tiga neuron dalam jaras langsung: (1) kerucut, (2) sel bipolar, dan (3) sel ganglion. Selain itu, sel horizontal menghatarkan sinyal inhibisi secara lateral di lapisan pleksiform luar, dan sel amakrin menghantarkan sinyal secara lateral di lapisan pleksiform dalam.

Bagian sebelah kiri pada Gambar 50-12 memperlihatkan hubungan saraf untuk retina bagian perifer tempat terdapatnya sel batang dan sel kerucut. Diperlihatkan tiga sel bipolar; yang tengah dari ketiga ini hanya berhubungan dengan sel batang, menggambarkan jenis sistem penglihatan yang terdapat pada banyak hewan tingkat rendah. Keluaran dari sel bipolar hanya dihantarkan ke sel amakrin, yang meneruskan sinyal ke sel ganglion. Jadi, untuk penglihatan sel batang yang murni, terdapat empat neuron dalam jaras penglihatan langsung: (1) sel batang, (2) sel bipolar, (3) sel amakrin, dan (4) sel ganglion. Selain itu, masih ada sel horizontal dan sel amakrin yang memungkinkan hubungan lateral.

Dua sel bipolar lainnya yang diperlihatkan pada sirkuit retina bagian perifer pada Gambar 50-12 berhubungan dengan sel batang dan sel kerucut; hasil keluaran dari sel bipolar ini langsung menuju sel ganglion dan juga melalui jalur dari sel amakrin.

**Neurotransmiter yang Dilepaskan oleh Neuron Retina.** Neurotransmiter yang digunakan untuk penghantaran sinaps di retina tidak seluruhnya dibedakan. Namun, baik sel batang maupun sel kerucut melepaskan *glutamat* pada tempatnya bersinaps dengan sel bipolar.

Dari penelitian histologis dan farmakologis telah dibuktikan terdapat banyak jenis sel amakrin yang enyekresi paling sedikit delapan jenis substansi transmiter, antara lain asam gamma-aminobutirat, glisin, dopamin, asetilkolin, dan indolamin, semua ini secara normal berfungsi sebagai transmiter inhibitor. Transmiter sel bipolar, sel horizontal, dan sel interpleksiform belum jelas, tetapi paling sedikit beberapa sel horizontal melepaskan transmiter inhibitor.

**Penjalaran Sebagian Besar Sinyal yang Timbul dalam Neuron Retina melalui Konduksi Elektrotonik dan Bukan melalui Potensial Aksi.** Satu-satunya neuron retina yang selalu menjalarkan sinyal penglihatan melalui potensial aksi adalah sel ganglion yang mengirimkan sinyalnya menuju ke otak melalui saraf optik. Kadang-kadang potensial aksi juga tercatat di dalam sel amakrin, walaupun peran potensial aksi ini masih dipertanyakan. Namun demikian, semua neuron retina menghantarkan sinyal penglihatannya melalui *konduksi elektrotonik,* yang dapat dijelaskan sebagai berikut.

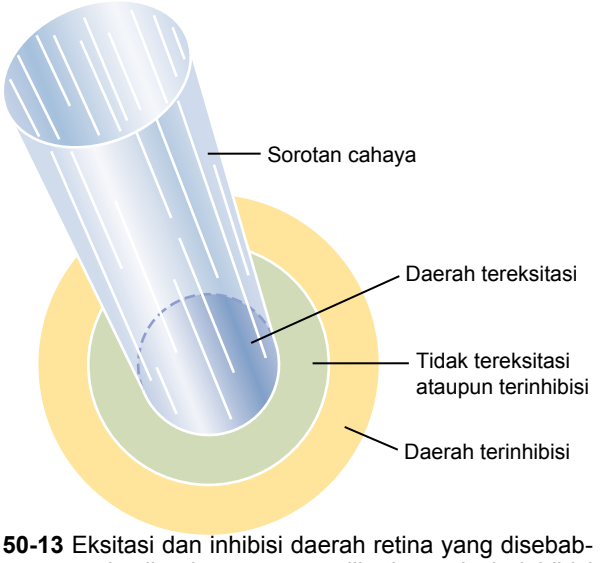
Konduksi elektrotonik berarti aliran arus listrik secara langsung, bukan potensial aksi, dalam sitoplasma neuron dan saraf akson dari titik eksitasi melalui semua jalur ke sinaps-sinaps keluaran. Bahkan pada batang maupun kerucut, penghantaran dari segmen luar, tempat pembentukan sinyal penglihatan, sampai ke sinaps terjadi melalui konduksi elektrotonik. Artinya, ketika terjadi hiperpolarisasi akibat respon terhadap ca-

cahaya pada segmen luar sel batang atau kerucut, hiperpolarisasi dengan derajat yang hampir sama dihantarkan oleh aliran arus listrik langsung dalam sitoplasma di sepanjang jalur menuju badan sinaps, dan tidak memerlukan potensial aksi. Kemudian, ketika transmiter yang berasal dari sel batang atau sel kerucut merangsang sel bipolar atau sel horizontal, sekali lagi sinyal dijalarkan dan input ke output oleh aliran arus listrik langsung, bukan oleh potensial aksi.

Peran konduksi elektrotonik adalah menimbulkan *konduksi berjenjang* dan kekuatan sinyal. Jadi, untuk sel batang dan sel kerucut, kekuatan sinyal *output* yang berhiperpolarisasi secara langsung berkaitan dengan intensitas iluminasi; sinyal tidak bersifat gagal atau tuntas sama sekali, seperti yang berlaku pada setiap potensial aksi.

## Inhibisi Lateral untuk Memperkuat Kontras Penglihatan—Fungsi Sel Horizontal

Sel horizontal, seperti yang terlihat pada Gambar 50-12, menghubungkan badan-badan sinaps sel batang dan sel kerucut secara lateral dan juga menghubungkan dendrit-dendrit sel bipolar. Apa yang keluar dari sel horizontal *selalu bersifat inhibisi*. Oleh karena itu, hubungan lateral ini memberikan fenomena inhibisi lateral yang sama yang bersifat penting pada semua sistem sensorik lain yaitu, untuk membantu memastikan penghantaran pola penglihatan dengan kontras penglihatan yang sesuai. Fenomena ini ditunjukkan pada Gambar 50-13, yang memperlihatkan setitik kecil cahaya yang difokuskan pada retina. Jaras penglihatan yang berasal dan daerah paling tengah tempat cahaya datang, tereksitasi, sedangkan daerah lebih ke samping, dihambat. Dengan kata lain, penghantaran melalui sel horizontal berhenti sampai di sini akibat adanya inhibisi lateral di daerah sekitarnya, berbeda dengan sinyal eksitatorik yang menyebar secara luas dalam retina akibat penyebaran jalur dendritik dan aksonal dalam lapisan pleksiform. Hal ini penting untuk menghasilkan penglihatan yang sangat akurat pada waktu penghantaran batas-batas kontras pada bayangan penglihatan.




**Gambar 50-13** Eksitasi dan inhibisi daerah retina yang disebabkan ()Leh sorotan kecil cahaya, memperlihatkan prinsip inhibisi lateral.

Beberapa sel amakrin mungkin memberi inhibisi lateral tambahan dan penguatan kontras penglihatan lebih lanjut di lapisan pleksiform dalam pada retina.

## Eksitasi Beberapa Sel Bipolar dan Inhibisi Sel Lainnya—Sel Bipolar yang Berdepolarisasi dan Berhiperpolarisasi

Ada dua jenis sel bipolar yang memberi sinyal berlawanan, berupa eksitatorik dan inhibitorik di jaras penglihatan, yaitu (1) *sel bipolar yang berdepolarisasi* dan (2) *sel bipolar yang berhiperpolarisasi*. Artinya, beberapa sel bipolar berdepolarisasi ketika sel batang dan sel kerucut tereksitasi, dan yang lain berhiperpolarisasi.

Terdapat dua penjelasan kemungkinan terhadap perbedaaan ini. Penjelasan pertama adalah, bahwa kedua sel bipolar merupakan jenis yang seluruhnya berbeda yang satu merespons dengan berdepolarisasi akibat neurotransmiter glutamat yang dilepaskan oleh sel batang dan sel kerucut, dan yang lainnya merespons dengan berhiperpolarisasi. Kemungkinan yang lain adalah bahwa salah satu dari kedua sel bipolar tersebut menerima rangsangan langsung dari sel batang dan sel kerucut, sedangkan yang lain menerima sinyalnya secara tidak langsung melalui sel horizontal. Oleh karena sel horizontal merupakan sel inhibitor, sel ini akan membalikkan polaritas dan respons listrik.

Tanpa memperhatikan kedua jenis mekanisme respons bipolar in fenomena tersebut memiliki makna bahwa hal ini dapat mengakibatkan separuh sel-sel bipolar menghantarkan sinyal positif dan separuh yang lain menjalarkan sinyal negatif. Kita akan lihat nanti bahwa kedua sinyal positif dan negatif dapat digunakan dalam menghantarkan informasi penglihatan ke otak.

Aspek penting lainnya dari hubungan timbal balik antara sel bipolar yang berdepolarisasi dan berhiperpolarisasi ini adalah bahwa hal ini menimbulkan mekanisme kedua untuk inhibisi lateral selain mekanisme sel horizontal. Oleh karena sel bipolar yang berdepolarisasi dan yang berhiperpolarisasi terletak tepat saling berhadapan satu sama lain, akan menyebabkan timbulnya mekanisme pemisahan batas kontras pada bayangan penglihatan meskipun bila batas tersebut terletak tepat di antara dua fotoreseptor yang saling berdekatan. Sebaliknya, mekanisme sel horizontal untuk inhibisi lateral bekerja pada jarak yang lebih jauh.

## Sel Amakrin dan Fungsinya

Sekitar 30 jenis sel amakrin telah diidentifikasi secara morfologis atau histokimiawi. Fungsi sekitar setengah lusin tipe sel amakrin telah dicirikan, dan semua itu berbeda satu sama lain. Salah satu jenis sel amakrin adalah bagian dari jaras langsung untuk penglihatan sel batang yaitu, dari sel batang ke sel bipolar lalu ke sel amakrin dan kemudian ke sel ganglion.

Jenis sel amakrin lain memberi respons kuat pada onset sinyal penglihatan yang kontinu tetapi responsnya menghilang dengan cepat.

Sel amakrin lain berespons dengan kuat pada hilangnya (*offset*) sinyal penglihatan, tetapi lagi-lagi responsnya menghilang dengan cepat.

Masih ada sel amakrin lain yang berespons saat cahaya dinyalakan maupun saat dimatikan, dengan memberikan sinyal secara sederhana mengenai perubahan ilminasi tanpa memperhatikan arah

Masih ada sel amakrin tipe lain yang berespons terhadap gerakan cahaya yang melintasi retina pada arah yang spesifik; karena itu, sel amakrin ini disebut sebagai *peka arah*.

Selanjutnya, dalam pengindraan, banyak atau sebagian besar sel amakrin merupakan interneuron yang membantu menganalisis sinyal penglihatan sebelum meninggalkan retina.

## Sel Ganglion dan Serat Saraf Optik

Setiap retina mengandung kira-kira 100 juta sel batang dan 3 juta sel kerucut; namun jumlah sel ganglion hanya sekitar 1,6 juta. Jadi, rata-rata terdapat 60 sel batang dan 2 sel kerucut yang berkumpul pada setiap sel ganglion dan serat saraf optikus yang berasal dari sel ganglion menuju ke otak.

Walaupun demikian, terdapat perbedaan yang besar antara retina perifer dan retina sentralis. Oleh karena semakin dekat dengan fovea, lebih sedikit sel batang dan sel kerucut yang berkonvergensi pada setiap serat optikus, dan sel batang serta sel kerucut menjadi lebih tipis. Kedua efek ini secara progresif meningkatkan ketajaman penglihatan di retina sentralis. Pada bagian yang tengah, di *fovea sentralis*, hanya terdapat sel-sel kerucut yang tipis kira-kira 35.000 dan tidak ada sel batang. Lalu juga, jumlah serat saraf optikus yang keluar dan bagian retina ini hampir sama dengan jumlah sel kerucut, seperti yang diperlihatkan pada bagian kanan Gambar 50-12. Hal ini menjelaskan mengenai derajat ketajaman penglihatan yang tinggi di retina sentralis dibandingkan dengan ketajaman penglihatan yang lebih buruk di bagian perifer.

Perbedaan lain antara retina bagian perifer dan bagian sentral adalah adanya sensitivitas yang jauh lebih besar pada retina bagian perifer terhadap cahaya yang lemah. Hal ini sebagian disebabkan oleh kenyataan bahwa sel batang 30 sampai 300 kali lebih sensitif terhadap cahaya daripada sel kerucut, tetapi hal ini selanjutnya diperkuat oleh kenyataan bahwa terdapat sebanyak 200 sel batang berkumpul pada satu serat saraf optikus di bagian retina yang lebih. perifer, sehingga sinyal yang berasal dan sel batang bersumasi untuk memberi rangsangan yang lebih kuat terhadap sel ganglion perifer dan serat saraf optikusnya.

## Tiga Jenis Sel Ganglion Retina dan Lapangannya

Terdapat tiga kelompok sel ganglion yang berbeda jelas, disebut sebagai sel W, X, dan Y. Tiap-tiap sel ini melakukan fungsi yang berbeda.

**Penghantaran Penglihatan Sel Batang oleh Sel W.** Se! W, kurang lebih merupakan 40 persen dari seluruh sel ganglion, merupakan sel kecil dan memiliki diameter kurang dari 10 lirn serta menghantarkan sinyal dalam serat saraf optikusnya dengan kecepatan lambat, yaitu hanya 8 m/detik. Sel-sel ganglion ini menerima sebagian besar eksitasinya dari sel batang, dihantarkan melalui jalur sel bipolar kecil dan sel amakrin. Sel ganglion ini memiliki lapangan yang terluas di retina karena dendrit sel ganglion menyebar secara luas di lapisan pleksiform dalam, yang menerima sinyal dan daerah yang luas.

Berdasarkan percobaan histologis maupun tampaknya sel W sangat sensitif untuk mendeteksi arah pergerakan di lapang pandangan, dan sel W tersebut mungkin juga penting untuk sebagian besar penglihatan batang yang kasar dalam keadaan gelap.

**Penghantaran Bayangan Penglihatan dan Warna oleh Sel X.** Sebagian besar sel ganglion adalah sel X, merupakan 55 persen dari keseluruhan. Sel ini memiliki diameter sedang, antara 10 sampai 15 u.tm, dan menghantarkan sinyal dalam serabut saraf optikusnya dengan kecepatan sekitar 14 m/detik.

Sel X memiliki lapangan yang sempit karena dendritnya tidak menyebar secara luas dalam retina. Oleh karena hal in sinyal sel X memperlihatkan lokasi-lokasi retina tersendiri. Oleh karena itu, perincian bayangan penglihatan yang halus terutama dihantarkan melalui sel X. Juga, karena setiap sel X menerima masukan (input) paling sedikit dan satu sel kerucut, penghantaran sel X kemungkinan bertanggung jawab untuk penglihatan seluruh warna.

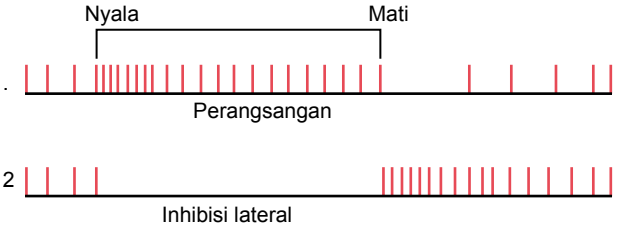
**Fungsi SelY untuk Menghantarkan Peru bahan Seketika pada Bayangan Penglihatan.** Sel Y adalah sel yang paling besar, diameter mencapai 35 rim, dan menghantarkan sinyalnya ke otak dengan kecepatan 50 m/detik atau lebih cepat. Sel-sel ini berjumlah paling sedikit dan semua sel ganglion, hanya sekitar 5 persen dari keseluruhan. Selain itu, sel Y memiliki lapangan dendritik yang luas, sehingga sinyal yang dibawa oleh sel ini berasal dan daerah retina yang luas.

Seperti kebanyakan sel amakrin, sel ganglion Y berespons terhadap perubahan bayangan penglihatan yang cepat, baik berupa gerakan cepat maupun perubahan intensitas cahaya yang cepat dengan mengirimkan rentetan sinyal hanya dalam waktu sepersekian detik. Sel ganglion ini kiranya dapat memberitahukan sistem saraf pusat hampir dengan segera ketika timbul penglihatan baru di segala tempat dalam lapangan pandang, tetapi tidak secara khusus menunjukkan lokasi peristiwa tersebut dengan tingkat akurasi yang tinggi melainkan memberi petunjuk yang tepat sehingga menyebabkan mata bergerak menuju gambaran yang mengeksitasinya.

## Eksitasi Sel Ganglion

Potensial Aksi yang Spontan dan Terus-Menerus dalam Sel Ganglion. Serat panjang saraf optikus yang masuk ke dalam otak berasal dari sel ganglion. Oleh karena jarak yang terlibat, metode konduksi yang bersifat elektrotonik yang digunakan oleh sel batang, sel kerucut dan sel bipolar di dalam retina tidak lagi sesuai; oleh karena itu, sel-sel ganglion menghantarkan sinyal-sinyalnya dengan menggunakan potensial aksi yang berulang. Selanjutnya, walaupun tidak distimulasi, sel-sel ganglion ini tetap menghankan impulsnya terus-menerus dengan kecepatan yang berkisar antara 5 sampai 40 per detik. Kemudian sinyal penglihatan bertumpang-tindih dengan pencetusan sel ganglion mi.

**Penghanta ran Perubahan Intensitas Cahaya Respons Mati-Hidup.** Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, banyak sel ganglion secara spesifik dirangsang oleh *perubahan* intensitas cahaya. Hal ini diperlihatkan melalui pencatatan impuls saraf pada Gambar 50-14. Bagian atas gambar memperlihatkan impuls-impuls cepat selama sepersekian detik ketika cahaya mula-mula dinyalakan, tetapi dengan cepat pula menurun dalam waktu sepersekian detik. Gambar bagian bawah adalah gambaran dari sel ganglion yang terletak di sebelah lateral terhadap titik cahaya; sel ini secara jelas terhambat ketika cahaya dinyalakan, akibat adanya inhibisi lateral. Kemudian, ketika cahaya dimatikan, terjadi efek yang sebaliknya. Jadi, pencatatan ini disebut res-




**Gambar 50-14** Respons sel ganglion terhadap cahaya pada (1) daerah yang dirangsang oleh setitik cahaya dan (2) daerah yang berdekatan dengan titik yang terangsang; sel ganglion pada daerah ini dihambat oleh mekanisme *inhibisi lateral*. (Dimodifikasi dani Granit A: *Receptors and Sensory Perception: A Discusion of Aim, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Reception*. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955.)

pons "mati-nyala" dan "nyala-mati': Secara berurutan, respons cahaya yang berlawanan arah ini disebabkan oleh sel-sel bipolar yang berdepolarisasi dan berhiperpolarisasi, dan sifat sementara dan respons-respons ini kemungkinan sebagian ditimbulkan oleh sel-sel amakrin, yang kebanyakan memiliki respons sementara yang serupa.

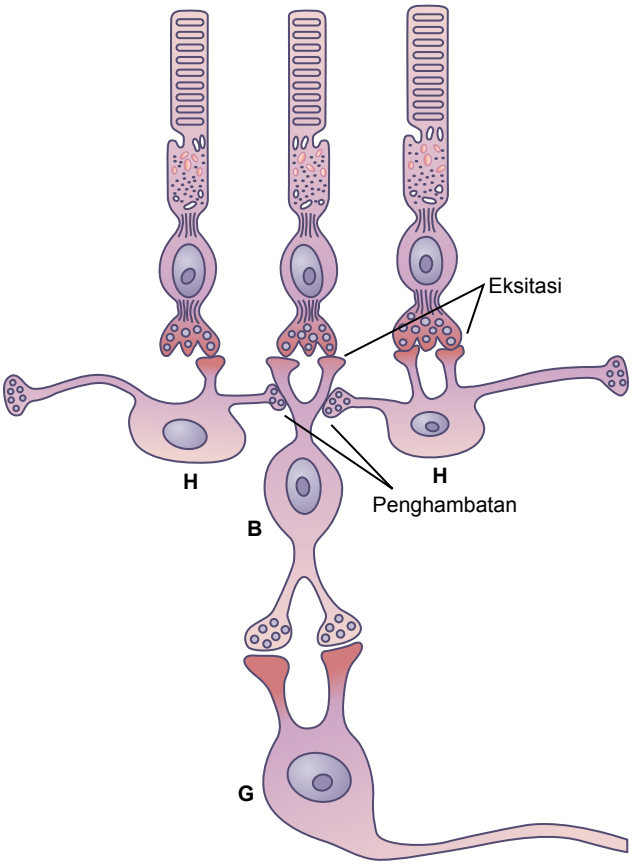
Kemampuan mata untuk mendeteksi *perubahan* intensitas cahaya secara kuat dibentuk di retina bagian perifer dan di bagian sentral. Sebagai contoh, agas kecil yang terbang melintasi lapangan pandang dapat dengan segera dideteksi. Sebaliknya, agas yang sama yang sedang berdiam tendfgang, masih di bawah ambang rangsang deteksi penglihatan.

## Penghantaran Sinyal Kontras pada Pandangan Penglihatan —Peran lnhibisi Lateral

Banyak sel ganglion terutama berespons terhadap tepi pandangan yang kontras. Oleh karena hal ini tampaknya merupakan cara utama penghantaran bentuk pola pandangan ke otak, kami akan jelaskan bagaimana terjadinya proses ini.

Sewaktu seluruh retina terkena cahaya datar yakni, sewaktu seluruh fotoreseptor dirangsang oleh cahaya yang mendadak jenis sel ganglion yang berkontras tidak terangsang atau terham- bat. Hal ini karena sinyal-sinyal yang *secara langsung* dihantarkan dan fotoreseptor melalui sel-sel bipolar yang berdepolarisasi, bersifat merangsang, sedangkan sinyal-sinyal yang dihantarkan *secara lateral* melewati sel-sel bipolar yang berhiperpolarisasi dan juga sel-sel horizontal, sebagian besar bersifat menghambat. Jadi, sinyal eksitasi bersifat langsung yang melewati satu jaras kemungkinan akan ditiadakan oleh sinyal-sinyal inhibisi yang melewati jaras lateral. Seperti yang terlihat dalam Gambar 50-15, ada satu sirkuit dengan tiga fotoreseptor pada bagian atas gambar. Reseptor yang terletak di tengah akan merangsang sel-sel bipolar yang berdepolarisasi. Kedua reseptor lain yang terletak di sebelahnya akan dihubungkan ke sel bipolar yang sarna melalui sel-sel horizontal yang bersifat menghambat sehingga akan meniadakan sinyal eksitasi yang sifatnya langsung, ini terjadi bila ketiga reseptor terangsang oleh cahaya secara bersamaan.

Sekarang, marilah kita perhatikan apa yang terjadi bila timbul tepi yang berkontras pada penglihatan. Dengan melihat kembali Gambar 50-15, kita dapat menganggap bahwa fotoreseptor yang letaknya di tengah itu dapat terangsang oleh suatu titik cahaya yang terang, sedangkan salah satu dari dua reseptor yang letaknya




**Gambar 50-15** Susunan khas sel batang, sel horizontal (H), sebuah sel bipolar (B), dan sebuah sel ganglion (G) di dalam retina, menggambarkan eksitasi pada sinaps di antara sel batang dan sel bipolar serta sel horizontal, namun inhibisi dari sel-sel horizontal ke sel-sel bipolar.

di sebelah lateral akan terangsang sewaktu dalam keadaan gelap. Titik cahaya yang terang ini akan merangsang jaras langsung yang melewati sel-sel bipolar. Adanya fakta bahwa salah satu fotoreseptor yang letaknya di sebelah lateral terangsang dalam keadaan gelap, akan menyebabkan salah satu sel horizontal tetap tidak terangsang. Oleh karena itu, sel ini tidak menghambat sel bipolar, dan keadaan ini akan menyebabkan eksitasi yang lebih banyak lagi pada sel bipolar. Jadi, di tempat timbulnya kontras visual, sinyalnya akan melewati jaras langsung dan jaras lateral yang akan saling menonjolkan satu sama lain.

Kesimpulannya, mekanisme fungsi inhibisi lateral yang ada di dalam mata mirip dengan fungsi yang terdapat pada sebagian besar sistem sensorik yakni, untuk mengemengetahui dan memperbesar kontras.

## Penghantaran Sinyal Warna oleh Sel-Sel Ganglion

Satu sel ganglion mungkin saja akan terangsang oleh beberapa atau hanya sedikit sel kerucut. Ketika ketiga tipe kerucut tipe merah, biru, dan hijau merangsang sel-sel ganglion yang sama, sinyal yang akan dihantarkan melewati sel ganglion sama untuk setiap warna dalam spektrum warna. Oleh karena itu, sinyal yang berasal dari sel ganglion itu tidak berperan dalam mendeteksi bermacam-macam warna. Sinyal itu justru dikatakan sebagai sinyal "putih'.

Sebaliknya, banyak sel ganglion yang dapat terangsang hanya oleh satu macam tipe warna sel kerucut namun dihambat oleh tipe yang kedua. Contohnya, hal ini sering kali terjadi pada sel kerucut merah dan hijau, sel kerucut merah akan menyebabkan perangsangan dan yang hijau akan menghambat, atau sebaliknya.

Efek timbal-balik yang mirip dapat juga terjadi pada sel kerucut biru dan gabungan kerucut merah dan kerucut hijau (yang keduanya dirangsang oleh kerucut kuning), sehingga menimbulkan hubungan timbal-balik antara proses penghambatan dan perangsangan antara wama biru dan warna kuning.

Mekanisme terjadinya efek yang saling berlawanan dan warna-warna ini adalah sebagai berikut: Salah satu tipe sel kerucut merangsang sel ganglion melalui eksitasi langsung melewati sebuah sel bipolar yang dalam keadaan depolarisasi, sedangkan tipe warna lain menghambat sel ganglion tersebut melalui penghambatan tak langsung melewati sebuah sel bipolar dalam keadaan hiperpolarisasi.

Pentingnya mekanisme kontras-warna ini adalah bahwa mekanisme tersebut menggambarkan suatu cara yang menyebabkan retina dapat membedakan warna. Jadi, setiap tipe sel ganglion kontras warna dirangsang oleh satu warna tapi akan dihambat oleh "warna lawannya". Oleh karena itu, analisis warna ini dimulai di retina dan tidak seluruhnya merupakan fungsi otak.

## Daftar Pustaka


Artemyev NO: Light-dependent compartmentalization of transducin in rod photoreceptors, *Mol Neurobiol* 37:44, 2008.

Bloomfield SA, Völgyi B: The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina, *Nat Rev Neurosci* 10:495, 2009. Bowmaker JK: Evolution of vertebrate visual pigments, *Vision Res* 48:2022, 2008.

Carroll J: Focus on molecules: the cone opsins, *Exp Eye Res* 86:865, 2008.

D'Amico DJ: Clinical practice. Primary retinal detachment, *N Engl J Med* 359:2346, 2008.

Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors, *Physiol Rev* 81:117, 2001.

Garriga P, Manyosa J: The eye photoreceptor protein rhodopsin: structural implications for retinal disease, *FEBS Lett* 528:17, 2002.

Gegenfurtner KR: Cortical mechanisms of colour vision, *Nat Rev Neurosci* 4:563, 2003.

Gegenfurtner KR, Kiper DC: Color vision, *Annu Rev Neurosci* 26:181, 2003.

Hankins MW, Peirson SN, Foster RG: Melanopsin: an exciting photopigment, *Trends Neurosci* 31:27, 2008.

Hardie RC: Phototransduction: shedding light on translocation, *Curr Biol* 13:R775, 2003.

Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al: Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to Best disease and other retinopathies, *Physiol Rev* 88:639, 2008.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science,* 4th ed, New York, 2000, McGraw-Hill.

Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N: Cellular organization of the vertebrate retina, *Prog Brain Res* 131:3, 2001.

Luo DG, Xue T, Yau KW: How vision begins: an odyssey, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:9855, 2008.

Masland RH: The fundamental plan of the retina, *Nat Neurosci* 4:877, 2001.

Okawa H, Sampath AP: Optimization of single-photon response transmission at the rod-to-rod bipolar synapse, *Physiology (Bethesda)* 22:279, 2007.

Schwartz EA: Transport-mediated synapses in the retina, *Physiol Rev* 82:875, 2002.

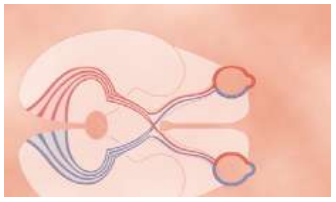
Solomon SG, Lennie P: The machinery of colour vision, *Nat Rev Neurosci* 8:276, 2007.

Taylor WR, Vaney DI: New directions in retinal research, *Trends Neurosci* 26:379, 2003.

Wensel TG: Signal transducing membrane complexes of photoreceptor outer segments, *Vision Res* 48:2052, 2008.

Westheimer G: The ON-OFF dichotomy in visual processing: from receptors to perception, *Prog Retin Eye Res* 26:636, 2007.

# Mata: III. Neurofisiologi Penglihatan Sentral



## Jaras Penglihatan

Gambar 51-1 memperlihatkan jaras utama penglihatan dari kedua retina ke *korteks penglihatan*. Sinyal saraf penglihatan meninggalkan retina melalui *nervus optikus*. Di *kiasma optikum*, serat nervus optikus dari bagian nasal retina menyeberangi garis tengah, tempat serat nervus optikus bergabung dengan serat-serat yang berasal dari bagian temporal retina mata yang lain sehingga terbentuklah traktus optikus. Serat-serat dari tiap traktus optikus bersinaps di *nukleus genikulatum lateralis dorsalis* pada talamus, dan dari sini, *serat-serat genikulokalkarina* berjalan melalui *radiasio optikus (atau traktus genikulokalkarina),* ke *korteks penglihatan primer yang terletak difisura kalkarina lobus oksipitalis.*

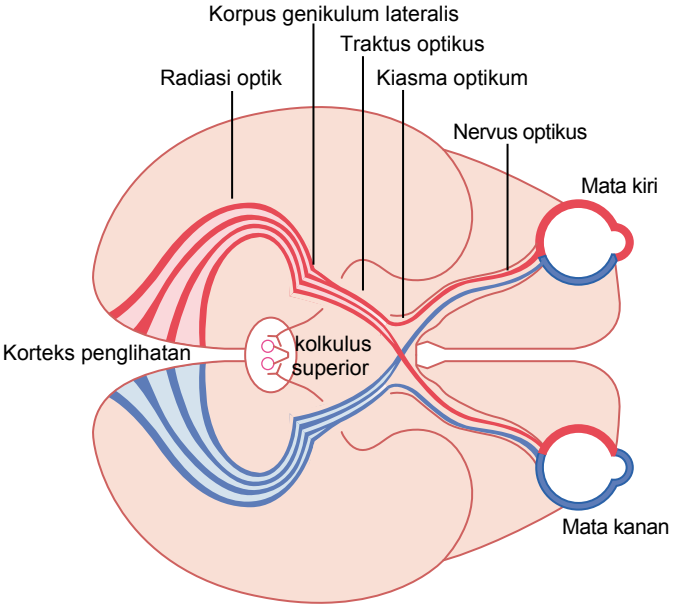
Serat penglihatan juga melalui beberapa daerah yang lebih primitif di otak: (1) dari traktus optikus menuju nukleus *suprakiasmatik di hipotalamus*, mungkin untuk pengaturan irama sirkadian yang menyinkronisasikan berbagai perubahan fisiologi tubuh dengan siang dan malam; (2) ke *nuklei pretektalis* di otak tengah, untuk mendatangkan gerakan refleks mata agar mata dapat difokuskan ke arah objek yang penting dan untuk mengaktifkan refleks pupil terhadap cahaya; (3) ke *kolikulus superior*, untuk mengatur pergerakan arah kedua mata yang cepat; dan (4) menuju *nukleus genikulatum lateralis ventralis* pada talamus dan daerah basal otak sekitarnya, diduga untuk membantu mengendalikan beberapa fungsi sikap tubuh.

Jadi jaras penglihatan secara kasar dapat dibagi menjadi *sistem primitif* untuk otak tengah dan dasar otak depan, serta *sistem baru* untuk penghantaran sinyal penglihatan secara langsung ke korteks penglihatan yang terletak di lobus oksipitalis. Pada manusia, sistem baru bertanggung jawab untuk persepsi seluruh aspek bentuk penglihatan, warna, dan penglihatan sadar lainnya. Sebaliknya pada banyak hewan primitif, bentuk penglihatan bahkan dideteksi oleh sistem yang lebih primitif, yaitu dengan menggunakan kolikulus superior dengan cara yang sama seperti hewan mamalia menggunakan korteks penglihatan.

### Fungsi Nukleus Genikulatum Lateralis Dorsalis di Talamus

Serat saraf optik dari sistem penglihatan baru berakhir di *nukleus genikulatum lateralis dorsalis*, yang terletak di ujung dorsal talamus dan juga disebut *korpus genikulata lateralis*, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 51-1. Nukleus genikulatum lateralis dorsalis melakukan dua fungsi utama: Pertama, nukleus ini meneruskan (relai) informasi penglihatan dari traktus optikus ke *korteks penglihatan* melalui *radiasio optikus* (juga disebut *traktus genikulokalkarina*). Fungsi relai ini sangat akurat sehingga didapatkan penjalaran titik ke titik secara tepat dengan derajat ketelitian spasial tinggi dari retina ke korteks penglihatan.

Setelah melewati kiasma optikum, separuh dari serat-serat traktus optikus berasal dari satu mata dan separuh lainnya berasal dan mata yang lain, hal ini mewakili titik korespondensi pada kedua retina. Namun, sinyal dari kedua mata tetap terpisah di nukleus genikulatum lateralis dorsalis. Nukleus ini terdiri atas enam lapisan nukleus. Lapisan II, III, dan V (dari ventral ke dorsal) menerima sinyal dari bagian lateral separuh retina ipsilateral, sedangkan lapisan I, IV, dan VI menerima sinyal dari bagian medial separuh retina mata berhubungan dengan sel-sel saraf yang tumpang tindih dalam lapisan-lapisan yang berpasangan, dan penghantaran paralel serupa terjadi pada seluruh jalur ke korteks penglihatan.



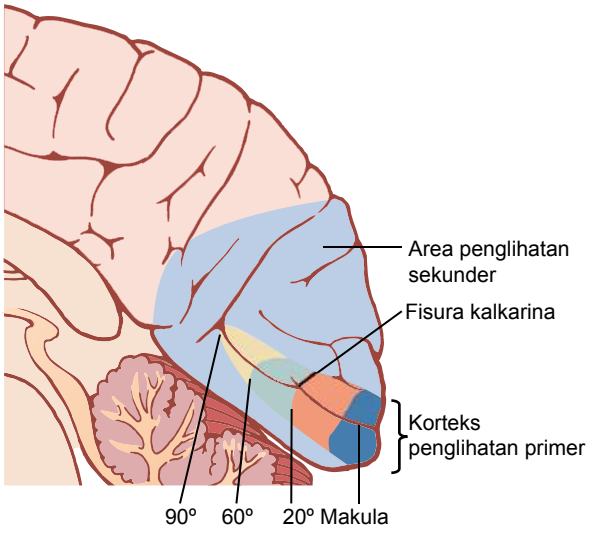

**Gambar 51-1** Jaras penglihatan utama dari mata ke korteks penglihatan. (Modifikasi dari Polyak SL: The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941.)

Fungsi utama yang kedua dari nukleus genikulatum lateralis dorsalis adalah sebagai "pintu" penghantaran sinyal-sinyal ke korteks penglihatan yakni, untuk mengendalikan seberapa banyak sinyal yang diperbolehkan melewati korteks. Nukleus menerima sinyal-sinyal pengaturan pintu ini dari dua sumber utama: (1) *serat kortikofugal* yang kembali balik dari korteks penglihatan primer ke nukleus genikulatum lateralis dan (2) *daerah retikular mesensefalon*. Keduanya ini bersifat inhibitor dan, bila dirangsang, dapat mematikan penghantaran yang melalui bagian-bagian tertentu dari nukleus genikulatum lateralis dorsalis. Kedua sirkuit pembentengan ini membantu menekankan informasi penglihatan yang diperbolehkan untuk lewat.

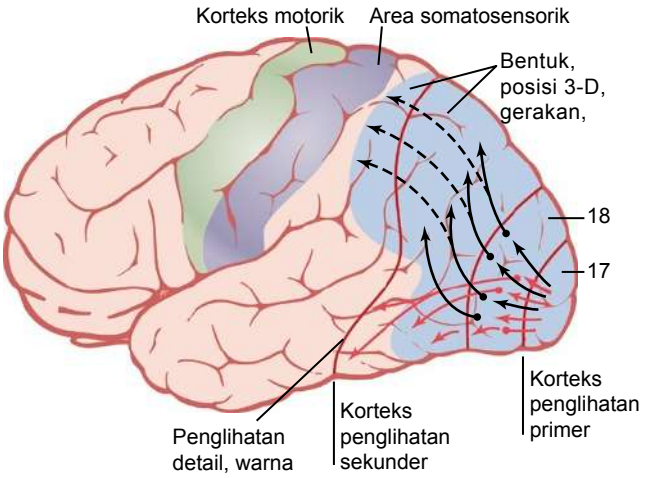
Akhirnya, nukleus genikulatum lateralis dorsalis terbagi dalam bentuk lain: (1) Lapisan I dan II yang disebut *lapisan magnoselular*, karena lapisan ini berisi sel-sel saraf besar. Lapisan ini menerima masukan hampir seluruhnya dan *sel ganglion retina tipe* Y yang besar. Sistem magnoselular ini menyediakan *jaras penghantaran yang bersifat cepat* ke korteks penglihatan. Namun, sistem ini merupakan sistem yang buta warna, sehingga hanya menghantarkan informasi hitam dan putih. Penghantaran dari titik ke titiknya juga bersifat kurang baik karena tidak terdapat begitu banyak sel ganglion Y, dan dendrit-dendritnya menyebar secara luas di retina. (2) Lapisan III sampai lapisan VI disebut *lapisan parvoselular* karena mengandung banyak sekali sel saraf berukuran kecil sampai sedang. Sel-sel saraf ini menerima masukan hampir seluruhnya dari *sel ganglion retina tipe X* yang menghantarkan warna dan menyampaikan informasi spasial yang akurat dari titik ke titik tetapi hanya pada kecepatan penghantaran yang sedang, dan tidak dengan kecepatan tinggi.

## Susunan dan Fungsi Korteks Penglihatan

Gambar 51-2 dan 51-3 memperlihatkan korteks penglihatan yang terutama terletak di bagian medial lobus oksipitalis. Seperti representasi kortikal sistem sensorik lainnya, korteks




**Gambar 51-2** Korteks penglihatan pada daerah fisura kalkarina korteks oksipitalis medial.




**Gambar 51-3** Penghantaran sinyal-sinyat penglihatan dari korteks penglihatan primer ke area penglihatan sekunder pada permukaan lateral korteks oksipitalis dan parietalis. Perhatikan sinyal-sinyal yang mewakili bentuk, posisi tiga-dimensi, dan gerakan terutama dihantarkan ke bagian superior lobus oksipitalis dan bagian posterior lobus parietalis. Sebaliknya, sinyal-sinyal untuk penglihatan rinci dan warna terutama dihantarkan ke bagian anteroventral lobus oksipitalis dan bagian ventral lobus temporalis posterior.

penglihatan juga terbagi menjadi korteks penglihatan primer dan korteks penglihatan sekunder

**Korteks Penglihatan Primer.** Korteks penglihatan primer (lihat Gambar 51-2) terletak *pada area fisura kalkarina*, yang meluas ke arah depan dari *ujung oksipital* pada bagian *medial* setiap korteks oksipital. Area ini adalah tempat berakhirnya sinyal-sinyal penglihatan langsung yang berasal dari mata. Sinyal-sinyal yang berasal dari daerah makula retina berakhir di dekat ujung oksipital, seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 51-2, sedangkan sinyal-sinyal yang berasal dari daerah perifer retina berakhir pada atau di separuh lingkaran konsentrik yang terletak di depan ujung oksipital namun masih di sepanjang fisura kalkarina pada bagian medial lobus oksipitalis. Retina bagian atas berakhir di superior, dan bagian bawah di inferior.

Perhatikan pada gambar, daerah luas yang merepresentasikan makula. Kepada daerah ini, fovea retina menghantarkan sinyalnya. Fovea bertanggung jawab atas tajam penglihatan dengan derajat paling tinggi. Berdasarkan daerah retina, fovea memiliki beberapa ratus kali lebih banyak representasi di korteks penglihatan primer dibandingkan sebagian besar bagian perifer retina.

Korteks penglihatan primer juga disebut *area penglihatan I*. Nama lainnya lagi adalah *korteks striata*, karena daerah ini memiliki tampilan garis-garis yang kasar.

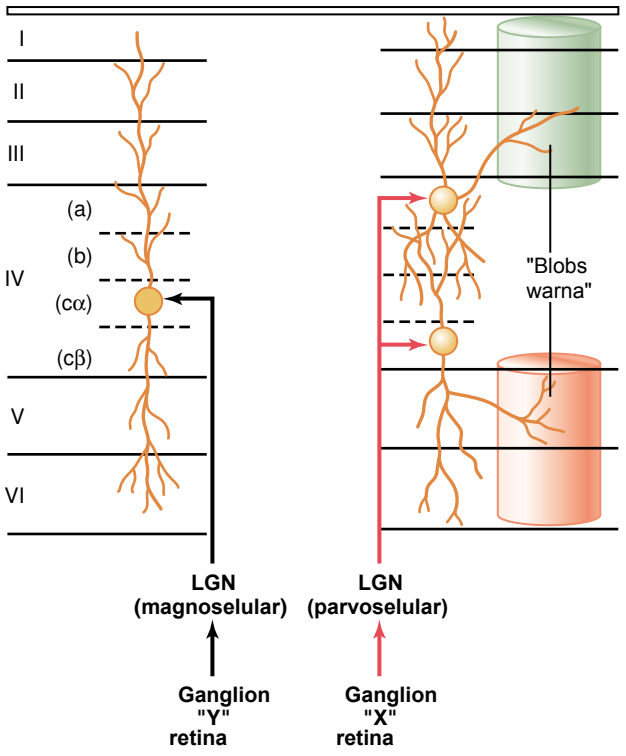
**Area Penglihatan Sekunder pada Korteks.** Area penglihatan sekunder, yang juga disebut *area asosiasi penglihatan*, terletak di sebelah lateral, anterior, superior, dan inferior korteks penglihatan primer. Sebagian besar daerah ini juga melipat ke arah luar melewati permukaan lateral korteks oksipitalis dan korteks parietalis, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 51-3. Sinyal sekunder yang dihantarkan ke daerah ini digunakan untuk mengnalisis arti penglihatan. Sebagai contoh, semua sisi korteks penglihatan primer merupakan area 18 Brodmann (lihat Gambar 51-3), yang merupakan tempat hampir semua sinyal yang berasal

berasal dari korteks penglihatan primer lewat. Oleh karena itu, area 18 Brodmann disebut area penglihatan II atau secara sederhana V-2. Selain ini, terdapat area penglihatan sekunder yang letaknya lebih jauh dan memiliki sebutan yang spesifik V-3, V-4, dan selanjutnya sampai lebih dari selusin area. Makna dari semua area ini adalah bahwa terdapat berbagai macam aspek bayangan penglihatan yang secara progresif dibedah dan dianalisis.

### Struktur Berlapis pada Korteks Penglihatan Primer Mempunyai Enam Lapisan Utama

Seperti pada hampir semua bagian lain pada korteks serebri, korteks penglihatan primer memiliki enam lapisan yang berbeda, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 51-4. Juga seperti pada sistem sensorik lain, serat genikulokalkarina terutama berakhir di lapisan IV. Tetapi lapisan ini, juga tersusun dalam beberapa divisi. Sinyal yang dihantarkan secara cepat dari sel ganglion Y retina berakhir di lapisan IVcα, dan dari sini sinyal-sinyal tersebut dihantarkan secara vertikal ke luar ke arah permukaan kortikal dan ke dalam ke arah tingkat yang lebih dalam.

Sinyal-sinyal penglihatan yang berasal dan serat saraf optik ukuran sedang, yang berasal dari sel ganglion X di retina, juga berakhir di lapisan IV tetapi pada titik yang berbeda dengan sinyal Y. Sinyal-sinyal ini berakhir pada lapisan IVa dan IVcβ,




**Gambar 51-4** Enam lapisan korteks penglihatan primer. Hubungan yang diperlihatkan pada sisi kiri gambar berasal dari lapisan magnoselular nukleus genikulatum lateral (LGN) dan secara cepat menghantarkan perubahan sinyal-sinyal penglihatan hitam-dan-putih. Jaras sebelah kanan berasal dari lapisan parvoselular (lapisan IIE sampai lapisan VI) nukleus genikulatum lateral; jaras ini menghantarkan sinyal-sinyal yang menguraikan detail spasial secara akurat, seperti juga terhadap warna. Perhatikan terutama daerah korteks penglihatan yang disebut "blobs warna" yang diperlukan untuk pengenalan warna.

bagian yang paling sempit dan paling dalam dari lapisan IV, yang diperlihatkan pada bagian kanan Gambar 51-4. Dari sini, sinyal-sinyal tersebut juga dihantarkan secara vertikal ke arah permukaan korteks dan ke arah lapisan yang lebih dalam. Jaras ganglion X ini menjalarkan jenis penglihatan akurat dari titik-ke-titik seperti pada penglihatan warna..

### Kolom Sel Saraf pada Korteks Penglihatan.

Korteks penglihatan tersusun secara struktural menjadi beberapa juta kolom vertikal sel-sel saraf, setiap kolom memiliki diameter 30 sampai 50 mikrometer. Susunan kolom vertikal yang sama juga ditemukan di seluruh korteks serebral untuk pengindraan yang lain (dan juga di daerah korteks motorik dan analitis). Setiap kolom mewakili satu unit fungsional. Secara kasar, kita dapat menghitung sel-sel saraf di setiap kolom vertikal penglihatan ini barangkali berjumlah 1.000 atau lebih.

Setelah sinyal optik berakhir di lapisan IV, selanjutnya sinyal ini diproses ketika sinyal-sinyal menyebar ke arah luar dan ke arah dalam sepanjang setiap unit kolom vertikal. Pemrosesan sinyal ini diduga menguraikan secara terpisah bentuk-bentuk kecil informasi penglihatan pada tempat yang berurutan di sepanjang jaras. Sinyal-sinyal yang berjalan ke arah luar menuju lapisan I, II, dan III pada akhirnya menghantarkan sinyal untuk jarak pendek secara lateral dalam korteks. Sebaliknya, sinyal yang berjalan ke arah dalam menuju lapisan V dan VI merangsang sel-sel saraf yang menghantarkan sinyal yang jaraknya jauh lebih panjang.

**"Blobs Warna" pada Korteks Penglihatan.** Terdapat daerah khusus seperti kolom yang terletak berselang-seling di antara kolom-kolom penglihatan primer dan juga di antara kolom-kolom beberapa daerah penglihatan sekunder; daerah ini disebut *blobs* warna (*color blobs*). Daerah ini menerima sinyal lateral yang berasal dari kolom penglihatan di dekatnya dan diaktivasi secara spesifik oleh sinyal warna. Oleh karena itu, diduga blobs ini merupakan daerah primer untuk penguraian warna.

### Interaksi Sinyal Penglihatan dari Kedua Mata.

Ingatlah kembali bahwa sinyal penglihatan yang berasal dari kedua mata yang terpisah dipancarkan melalui lapisan sel saraf yang terpisah di nukleus genikulatum lateralis. Sinyal-sinyal ini masih tetap terpisah satu sama lain ketika tiba di lapisan IV korteks penglihatan primer. Pada kenyataannya, lapisan IV terjalin dengan garis-garis kolom sel saraf, setiap garis lebarnya kurang lebih 0,5 ml; sinyal-sinyal yang berasal dari satu mata memasuki kolom setiap garis yang lain, bergantian dengan sinyal yang berasal dari mata kedua. Daerah korteks ini menguraikan apakah masing-masing area kedua bayangan penglihatan dari kedua mata "tercatat" satu sama lain artinya, apakah titik korespondensi dari kedua retina itu sesuai satu sama lain. Kemudian, informasi yang telah terurai ini digunakan untuk menyesuaikan arah pandangan dan kedua mata yang terpisah sehingga kedua arah pandangan mata saling bersatu (dibawa ke "catatan"). Informasi yang diamati adalah mengenai derajat pencatatan bayangan yang berasal dari kedua mata sehingga memungkinkan seseorang untuk membedakan jarak objek melalui mekanisme stereopsis.

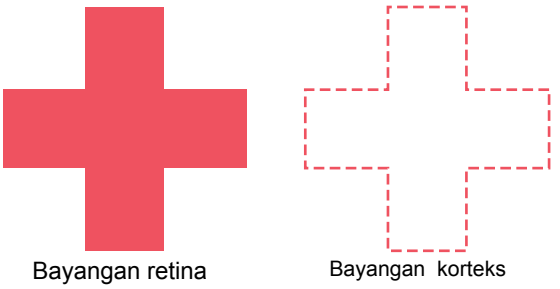
### Dua Jaras Utama untuk Analisis Informasi Penglihatan—(1) Jaras "Posisi" Cepat dan Jaras "Gerakan"; (2) Jaras Warna yang Akurat

Gambar 51-3 memperlihatkan bahwa setelah meninggalkan korteks penglihatan primer, informasi penglihatan dianalis dalam dua jaras utama pada daerah penglihatan sekunder.

1. **Analisis Posisi Tiga-Dimensi, Bentuk Umum dan Gerakan Objek.** Salah satu jaras yang bersifat analitis, diperlihatkan pada Gambar 51-3 oleh panah hitam yang besar, menganalisis posisi tiga dimensi objek penglihatan di sekitar tubuh. Jaras ini juga menganalisis bentuk fisik umum penglihatan serta gerakan dalam penglihatan tersebut. Dengan kata lain, jaras-jaras ini memberitahu letak setiap objek pada satu saat tertentu dan apakah objek tersebut bergerak. Setelah meninggalkan korteks penglihatan primer, sinyal-sinyal ini berjalan ke *daerah midtemporalis posterior* dan ke arah atas menuju *korteks oksipitoparietal* yang luas. Pada tepi anterior korteks parietalis, sinyal-sinyal ini bertumpang tindih dengan sinyal yang berasal dari daerah asosiasi somatik posterior yang menganalisis aspek tiga dimensi dari sinyal somatosensorik. Sinyal-sinyal *gerak* ini terutama berasal dari serat saraf optik Y besar sel ganglion Y retina, menghantarkan sinyal-sinyal cepat tetapi hanya menggambarkan hitam dan putih tanpa warna.
2. **Analisis Detail Penglihatan dan Warna.** Panah abu-abu pada Gambar 51-3, yang berjalan dari korteks penglihatan primer ke daerah penglihatan sekunder di daerah *inferior*, *ventral*, dan *medial korteks oksipitalis*, dan *korteks* temporalis, memperlihatkan jaras utama untuk analisis detail penglihatan. Bagian terpisah pada jaras ini secara spesifik menganalisis warna juga. Oleh karena itu, jaras ini dikaitkan dengan gambaran penglihatan tertentu seperti mengenali huruf, membaca, menentukan tekstur permukaan, menentukan detail warna dan suatu objek, dan menguraikan semua informasi ini untuk menentukan "apa" objek tersebut dan apa maknanya.

## Pola Perangsangan Sel Saraf Setama Anatisis Bayangan Penglihatan

Jika orang memperhatikan dinding yang kosong, hanya beberapa sel saraf di korteks penglihatan primer yang akan dirangsang, tidak bergantung pada tingkat pencahayaan dinding tersebut, apakah terang atau tidak. Dengan demikian apa yang dideteksi oleh korteks penglihatan primer itu? Untuk dapat menjawab pertanyaan ini, kita letakkan sebuah tanda patang yang besar di dinding, seperti yang terlihat pada Gambar 51-5 bagian kiri. Bagian kanan menunjukkan suatu pola ruang dan sebagian besar sel saraf korteks penglihatan yang terangsang. *Perhatikanlah area eksitasi maksimum yang terjadi pada bayangan tersebut merupakan batas-batas dari benda yang sedang kita perhatikan*. Jadi, sinyal penglihatan pada korteks penglihatan primer terutama lebih memperhatikan bagian kontras pada lapangan penglihatan, daripada daerah yang tidak berkontras. Kita perhatikan pada




**Gambar 51-5** Pola eksitasi yang terjadi di korteks penglihatan sebagai suatu respons terhadap bayangan suatu palang gelap pada retina.

pada sebagian besar sel ganglion retina, karena reseptor-reseptor retina yang berdekatan terangsang sama kuat dan saling menghambat satu sama lain. Tetapi pada setiap tepi pandangan, tempat terjadinya perubahan dari gelap ke terang atau dari terang ke gelap, saling inhibisi tidak terjadi dan intensitas perangsangan pada sebagian besar sel saraf meningkat sesuai dengan *tingkat kontras*—artinya, semakin tegas suatu kontras dan semakin besar perbedaan intensitas antara bagian gelap dengan bagian terang, semakin tinggi pula derajat perangsangannya.

**Korteks Penglihatan Juga Mengenali Orientasi Garis dan Batas—Sel "Sederhana".** Korteks penglihatan itu tidak hanya mengenali keberadaan garis dan batas yang terdapat di dalam bayangan retina, tetapi juga mengenali arah orientasi dari setiap garis atau batas yaitu apakah berbentuk vertikal atau horizontal atau agak miring. Hal ini diduga disebabkan oleh susunan linear sel-sel yang saling menghambat, yang merangsang sel-sel saraf kedua ketika terjadi penghambatan di sepanjang tepi sel, tempat tepi kontras berada. Jadi, untuk setiap orientasi garis semacam ini, sel-sel saraf spesifik dirangsang. Garis yang terorientasi dalam berbagai arah merangsang sekumpulan sel yang berbeda. Sel-sel saraf ini disebut *sel sederhana*. Sel-sel ini terutama ditemukan di lapisan IV korteks penglihatan primer.

**Pengenalan Orientasi Garis ketika Garis Bergeser ke Lateral atau Vertikal pada Lapang Pandang—Sel "Kompleks".** Ketika sinyal penglihatan bergerak menjauh dan lapisan IV, beberapa sel saraf memberikan respons terhadap garis yang orientasi arahnya sama namun posisinya tidak spesifik. Artinya, sekalipun garis tersebut terletak agak jauh di sebelah lateral atau vertikal pada lapangan pandang, beberapa sel saraf yang sama akan tetap dirangsang jika garis memiliki arah yang sama. Sel-sel saraf itu disebut *sel kompleks*.

**Pengenalan Garis dengan Bentuk Panjang, Bentuk atau Bentuk Lainnya.** Beberapa sel saraf di lapisan luar kolom penglihatan primer, seperti juga sel-sel saraf pada beberapa area penglihatan sekunder, hanya terangsang oleh garis-garis atau tepi-tepi dari bentuk panjang yang spesifik, atau oleh bentuk bersudut yang spesifik, atau oleh bayangan yang memiliki karakteristik lain. Jadi, sel-sel saraf ini dapat mengenali bentuk-bentuk informasi yang lebih tinggi dari pandangan. Jadi, semakin jauh kita mendalami mengenai jaras analitis korteks penglihatan, secara progresif semakin khas pula setiap penglihatan yang diuraikan.

### Pengenalan Warna

Warna dikenali dengan cara yang sangat mirip dengan pengenalan garis: yaitu dengan menggunakan kontras warna. Sebagai contoh, daerah merah sering kali dikontraskan dengan daerah hijau, daerah biru dengan daerah merah, atau daerah hijau dengan daerah kuning. Semua warna ini dapat juga dikontraskan dengan daerah putih dalam. Pada kenyataannya, pengontrasan dengan daerah putih ini diduga merupakan penyebab utama untuk fenomena yang disebut "kemantapan warna"; artinya, ketika warna dari cahaya yang beriluminasi tersebut berubah, warna "putih" berubah bersama dengan cahaya, dan penguraian yang tepat dalam otak memungkinkan warna merah diinterpretasikan sebagai merah walaupun cahaya yang beriluminasi telah mengubah warna yang memasuki mata.

Mekanisme analisis kontras warna bergantung kepada warna-warna yang kontras, yang disebut "warna-warna yang berlawanan", merangsang sel-sel saraf spesifik. Ada dugaan bahwa detail permulaan dan kontras warna dikenali oleh sel-sel sederhana, sedangkan kontras yang lebih kompleks dikenali oleh sel-sel kompleks dan sel-sel hiperkompleks.

### Efek Pengangkatan Korteks Penglihatan Primer

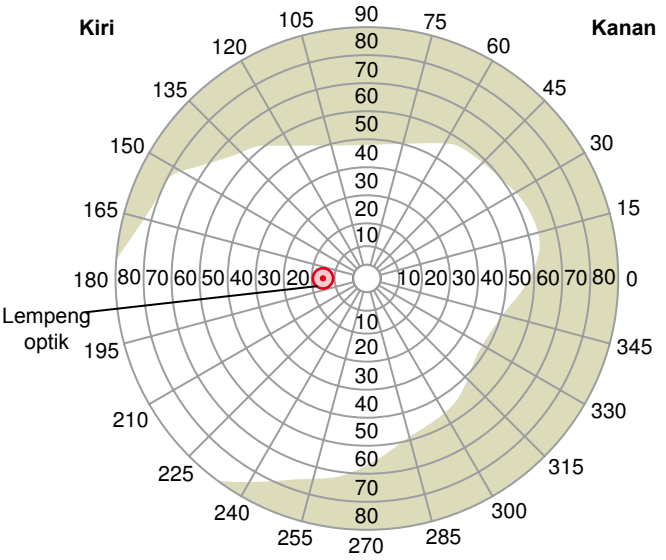
Pengangkatan korteks penglihatan primer pada manusia menyebabkan hilangnya daya penglihatan yang disadari, yaitu mengalami kebutaan. Namun, penelitian psikologis menunjukkan beberapa orang buta seperti itu kadang-kadang masih dapat bereaksi secara tak sadar terhadap perubahan intensitas cahaya, terhadap gerakan pada penglihatan, atau, bahkan terhadap beberapa pola penglihatan yang kasar, walaupun jarang. Reaksi yang timbul adalah memutarnya bola mata, memutarnya kepala, dan gerakan menghindar. Daya penglihatan ini dianggap dibantu oleh adanya jaras sel saraf yang berjalan dari traktus optikus yang terutama menuju kolikulus superior dan bagian lain dari sistem penglihatan.

## Lapang Pandang; Perimetri

*Lapang pandang* merupakan suatu area penglihatan yang dilihat oleh salah satu mata pada suatu jarak tertentu. Area yang terlihat di bagian nasal disebut *lapangan pandang bagian nasal*, dan area yang terlihat di sisi lateral disebut *Lapangan pandang bagian temporal*.

Untuk mendiagnosis adanya kebutaan pada bagian retina tertentu, dapat dilakukan dengan memetakan lapang pandang dari setiap mata melalui suatu proses yang disebut *perimetri*. Ini dapat dilakukan dengan menyuruh pasien melihat dengan satu matanya tertutup dan satunya lagi melihat langsung pada suatu titik sentral di depannya. Lalu suatu bintik kecil cahaya atau sebuah benda yang kecil digerakkan maju mundur di seluruh lapang pandang, dan orang tersebut memberitahu ketika bintik cahaya atau benda itu dapat dilihat dan ketika tidak dapat dilihat. Dengan demikian, lapang pandang untuk mata kiri digambarkan seperti tampak pada Gambar 51-6. Pada semua peta perimetri, suatu *bintik buta* yang disebabkan oleh sedikitnya sel batang dan kerucut di retina di atas *papila nervi optisi* dijumpai kira-kira pada 15 derajat sebelah lateral dan titik pusat penglihatan, seperti yang dilukiskan dalam gambar tersebut.

**Kelainan Lapang pandang.** Selain di area *p*apila *n*ervi *optisi*, kadangkala bintik buta dapat juga dijumpai di bagian lapangan pandang yang lain. Bintik buta yang demikian disebut skotomata; sering kali disebabkan oleh kerusakan nervus optikus akibat glaukoma (tekanan cairan dalam bola mata terlalu tinggi), akibat




**Gambar 51-6** Peta perimetri, menunjukkan lapangan pandang mata sebelah kiri.

reaksi alergi pada retina, atau akibat keadaan toksik, seperti keracunan timah dan pemakaian tembakau yang berlebihan.

Kondisi lain yang dapat didiagnosis dengan perimetri adalah *retinitis pigmentosa*. Pada penyakit ini, terdapat bagian retina yang mengalami degenerasi, dan di area tersebut terjadi deposit pigmen melanin yang berlebihan. Biasanya retinitis pigmentosa mula-mula menyebabkan kebutaan pada bagian perifer lapangan pandang dan selanjutnya secara bertahap menyebar sampai ke area sentral.

### Efek Lesi di Jaras Optik terhadap Lapang pandang.

Kerusakan pada *seluruh nervus optikus* menyebabkan timbulnya kebutaan pada mata yang terkena.

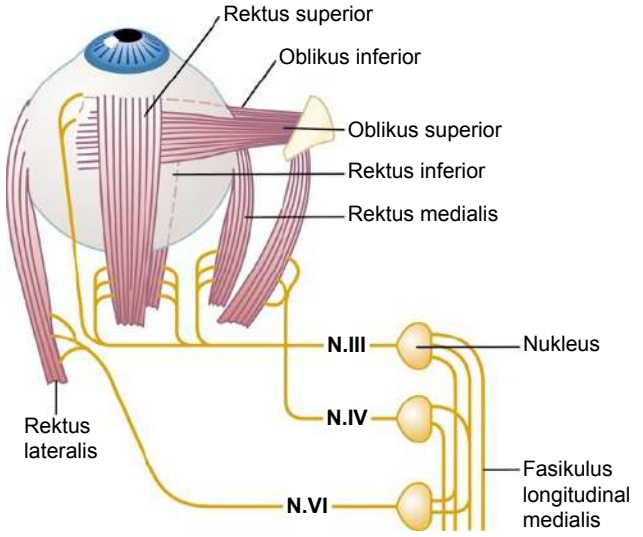
Kerusakan pada *kiasma optikum* menghambat penghantaran impuls dari separuh bagian nasal kedua retina yang menuju ke traktus optikus sisi lainnya. Oleh karena itu, separuh bagian nasal retina kedua mata tersebut menjadi buta, yang berarti bahwa orang tersebut akan mengalami kebutaan di kedua bagian temporal lapangan pandang *karena bayangan dari lapangan pandang menjadi terbalik di retina* oleh sistem optik mata; keadaan ini disebut *hemianopsia bitemporal*. Lesi seperti ini sering kali disebabkan adanya tumor pada kelenjar hipofisis yang menekan ke arah atas dan sella turcica ke bagian bawah kiasma optikum.

Gangguan pada *traktus optikus* memutuskan persarafan separuh bagian masing-masing retina pada sisi yang sama dengan letak lesi; akibatnya, kedua mata tidak dapat melihat objek di sisi kepala yang berlawanan. Keadaan ini disebut sebagai *hemianopsia homonim*.

## Gerakan Mata dan Pengaturannya

Untuk memanfaatkan kemampuan visual mata, yang hampir sama pentingnya dengan sistem interpretasi sinyal penglihatan dan mata, adalah dengan menggunakan sistem pengaturan serebral untuk mengarahkan mata menuju objek yang akan dipandang.

**Pengaturan Otot-Otot untuk Gerakan Mata.** Seperti yang tampak dalam Gambar 51-7, pergerakan mata diatur oleh tiga pasang otot: (1) *rektus medialis* dan *lateralis*, (2) *rektus superior*




**Gambar 51-7** Otot-otot ekstraokular mata dan persarafannya.

dan *inferior*, dan (3) *oblikus superior* dan *inferior*. Otot rektus medialis dan lateralis berkontraksi untuk menggerakkan mata dan satu sisi ke sisi lainnya. Otot rektus superior dan inferior juga berkontraksi untuk menggerakkan mata ke atas dan ke bawah. Otot obliqus terutama berfungsi untuk memutar bola mata agar lapang pandang tetap pada posisi tegak.

### Jaras Saraf untuk Pengaturan Gerakan Mata.

Gambar 51-7 juga memperlihatkan nukleus saraf kranial III, IV, dan VI di batang otak dan hubungan ketiga saraf dengan saraf perifer yang menuju ke otot-otot mata. Dalam gambar tersebut juga tampak hubungan antara ketiga nukleus ini yang melewati jaras persarafan disebut *fasikulus longitudinalis medial*. Masing-masing dari ketiga susunan otot untuk tiap mata diinervasi *secara timbal balik* sehingga satu otot dari setiap pasang otot itu akan berelaksasi sementara otot yang lainnya berkontraksi.

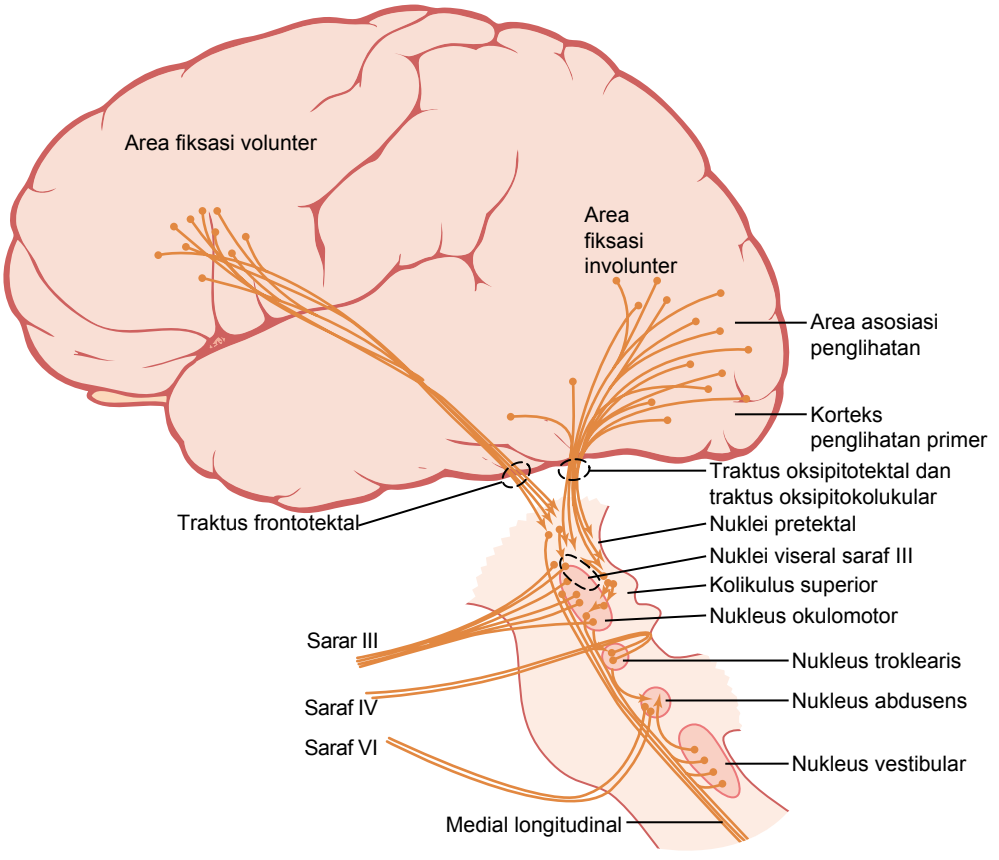
Gambar 51-8 memperlihatkan pengaturan kortikal terhadap aparatus okulomotor, menunjukkan penyebaran sinyal yang berasal dari area penglihatan di korteks oksipitalis melewati traktus oksipitotektal dan traktus oksipitokolikular menuju area pretektal dan kolikulus superior pada batang otak. Dari area pretektal dan area kolikulus superior, sinyal pengaturan okulomotor menuju nuleus okulomotor di batang otak. Juga ada sinyal kuat yang dihantarkan dari pusat pengatur keseimbangan tubuh di batang otak ke sistem okulomotor (yang asalnya dari nukleus vestibular melewati fasikulus longitudinal medial).

### Gerakan Fiksasi Mata

Mungkin gerakan mata yang paling penting adalah gerakan yang menyebabkan mata itu "terfiksasi" pada bagian yang luas dari lapang pandang. Gerakan fiksasi ini diatur oleh dua mekanisme saraf. Mekanisme yang pertama adalah pengaturan yang menyebabkan orang dapat menggerakkan mata secara volunter untuk menemukan objek dalam penglihatannya yang kemudian akan difiksasinya; gerakan ini disebut sebagai *mekanisme fiksasi volunter*. Mekanisme kedua adalah mekanisme yang dapat menahan mata secara tetap pada objek seketika objek itu ditemukan oleh mata; keadaan ini disebut sebagai *mekanisme fiksasi involunter*.

Seperti yang terlihat dalam Gambar 51-8, gerakan fiksasi volunter diatur oleh bagian kortikal yang terletak bilateral di regio premotor kortikal lobus frontalis. Disfungsi bilateral atau kerusakan pada area ini menyebabkan orang itu sukar "memin-

**Gambar 51-8** Jaras saraf untuk pengaturan gerakan konjugat mata.



dahkan" matanya dari titik fiksasi dan selanjutnya menggerakkan mata ke titik yang lain. Biasanya orang tersebut perlu mengedipkan mata atau menutup mata dengan tangan untuk waktu yang singkat, setelah itu baru dapat menggerakkan mata

Sebaliknya, mekanisme fiksasi yang menyebabkan mata dapat "terpaku" pada suatu objek yang menjadi perhatiannya ketika objek itu ditemukan, diatur oleh *area penglihatan sekunder di korteks oksipitalis*, yang terutama terletak di sebelah anterior korteks penglihatan primer. Bila area fiksasi ini mengalami kerusakan bilateral pada binatang, binatang akan mengalami kesulitan untuk memfiksasi matanya ke titik fiksasi atau dapat menjadi benar-benar tak mampu melakukan gerakan tersebut.

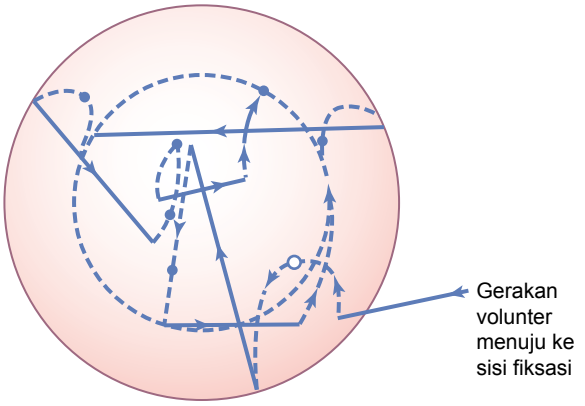
Ringkasnya, lapang mata "involunter" di korteks oksipitalis sebelah posterior secara otomatis akan "memaku" mata pada suatu titik pada lapang pandang yang diinginkan sehingga, dapat mencegah terjadinya gerakan bayangan menyilang retina. Untuk melepaskan diri dari fiksasi penglihatan ini, sinyal volunter harus dihantarkan dari lapang mata "volunter" kortikal yang terletak di korteks frontal.

**Mekanisme Fiksasi Terpaku Involunter—Peran Kolikuli Superior.** Jenis fiksasi terpaku involunter yang telah dibahas pada bagian sebelumnya berasal dari mekanisme umpan balik negatif yang mencegah objek perhatian agar tidak sampai meninggalkan bagian fovea retina. Secara normal, mata memiliki tiga macam gerakan yang berjalan secara kontinu namun hampir tak terasa: (1) *tremor yang terus-menerus* dengan kecepatan 30 sampai 80 siklus per detik yang disebabkan oleh kontraksi yang beruntun dari unit motor otot-otot mata, (2) *penyimpangan yang lambat* bola mata ke satu jurusan atau ke jurusan yang lainnya, dan (3) *gerakan ceklikan* tiba-tiba yang diatur oleh mekanisme fiksasi involunter.

Bila sebuah titik cahaya sudah difiksasikan pada daerah fovea retina, adanya gerakan tremor akan menyebabkan titik cahaya itu bergerak ke kiri ke kanan dengan cepat melewati kerucut, dan gerakan penyimpangan akan menyebabkan titik itu melewati kerucut secara perlahan. Setiap kali titik cahaya melewati sampai pada tepi fovea, timbul suatu reaksi refleks yang mendadak, sehingga menyebabkan gerakan ceklikan yang nantinya akan memindahkan titik itu menjauhi tepi dan kembali ke bagian tengah fovea lagi. Jadi, respons otomatis memindahkan bayangan kembali ke bagian tengah fovea.

Gerakan penyimpangan dan ceklikan ini diperlihatkan pada Gambar 51-9; garis putus-putus menunjukkan gerakan lambat melewati retina dan garis utuh menunjukkan gerakan ceklikan yang mencegah bayangan meninggalkan daerah fovea. Kemampuan fiksasi involunter sebagian besar hilang ketika kolikulus superior dirusak.

**Gerakan Sakadik pada Mata—Mekanisme yang Terjadi Berturut-Turut pada Fiksasi Titik.** Bila bayangan penglihatan bergerak secara terus-menerus di depan mata, misalnya sewaktu seseorang sedang mengendarai mobil, mata akan terfiksasi pada satu sorotan ke sorotan lain dalam lapang pandang, melompat-lompat dari satu tempat ke tempat lain dengan kecepatan dua sampai tiga lompatan per detik. Lompatan ini disebut *sakade*, dan gerakannya disebut *gerakan optikokinetik*. Gerakan sakadik ini begitu cepatnya sehingga waktu yang dibutuhkan untuk menggerakkan mata tersebut tidak lebih dari 10 persen waktu total, sedangkan 90 persennya dipakai untuk memfiksasi. Juga, selama timbul gerakan sakadik ini, otak akan menekan bayangan penglihatan sehingga orang itu tidak merasakan adanya gerakan perpindahan dari satu titik ke titik lain.




**Gambar 51-9** Gerakan sebuah titik cahaya pada fovea, menunjukkan gerakan "ceklikan" mendadak yang menggerakkan titik tadi kembali ke bagian tengah fovea bila titik itu menyimpang sampai ke tepi fovea. (Garis putus-putus menunjukkan gerakan menyimpang yang lambat, dan garis yang utuh menunjukkan gerakan ceklikan yang mendadak). (Modifikasi dari Whitteridge D: Central control of the eye movements. Dalam Field J, Magoun HW, Hall VE (ed): Handbook of Physiology. Vol. 2, sec. 1. Washington, DC, American Physiological Society, 1960.)

**Gerakan Sakadik Selama Membaca.** Selama membaca, biasanya orang melakukan beberapa gerakan sakadik pada matanya untuk setiap baris. Pada kea.claan ini, bayangan pandangannya tidak akan bergerak melewati mata, namun mata itu akan dilatih untuk bergerak dengan memakai beberapa gerakan sakadik yang berurutan, melewati bayangan penglihatan untuk menyaring informasi penting. Gerakan sakadik yang mirip juga terjadi sewaktu orang memperhatikan suatu lukisan, hanya saja gerakan sakadiknya terjadi ke arah atas, ke samping, ke bawah, dan menyudut dari satu sorotan pada lukisan itu menuju arah lainnya, dan seterusnya.

**Fiksasi pada Objek yang Bergerak—"Gerakan Mengejar".** Mata dapat juga tetap difiksasi pada objek yang sedang bergerak, yang disebut sebagai *gerakan mengejar*. Mekanisme kortikal sangat berkembang sehingga secara otomatis dapat mendeteksi rangkaian gerakan suatu objek dan selanjutnya secara cepat membuat serangkaian gerakan yang sama pada mata. Contohnya, bila ada objek yang bergerak ke atas dan ke bawah seperti bentuk gelombang dengan kecepatan beberapa kali per detik, mula-mula mata tidak mampu berfiksasi pada objek tersebut. Namun, setelah satu detik atau lebih, mata akan mulai melompat dengan memakai gerakan sakadik menurut suatu pola yang mirip dengan pola pengerakan objek tersebut. Lalu, sesudah beberapa detik kemudian, secara progresif mata mulai semakin lancar dan semakin halus bergerak dan akhirnya mengikuti pergerakan gelombang tersebut dengan kecepatan yang hampir sama. Keadaan ini menunjukkan adanya kemampuan secara otomatis dan tak disadari serta penuh perhitungan yang dilakukan oleh sistem pengejaran untuk mengendalikan gerakan mata.

### Kolikulus Superior Terutama Bertanggung Jawab untuk Menggerakkan Mata dan Kepala ke Arah Objek yang Mengganggu Penglihatan

Objek yang tiba-tiba mengganggu penglihatan di daerah lateral lapangan pandang sering kali menyebabkan mata segera bergerak ke arah tersebut, bahkan bila korteks penglihatan telah rusak. Hal ini tidak terjadi jika kolikulus superior juga telah rusak. Untuk mendukung fungsi ini, berbagai titik di retina direpresentasikan secara topografis di kolikulus superior dengan cara yang sama seperti di korteks penglihatan primer, walaupun dengan tingkat keakuratan yang lebih rendah. Meskipun begitu, arah utama dari kilatan cahaya yang datang di daerah perifer lapangan retina dipetakan oleh kolikuli, dan sinyal-sinyal sekunder dihantarkan ke nukleus okulomotor untuk menggerakkan mata. Untuk membantu pergerakan mata ke arah ini, kolikuli superior juga memiliki peta topologi sensasi somatik yang berasal dari tubuh dan sinyal-sinyal akustik dari telinga.

Serat-serat saraf optik yang berasal dari mata menuju ke kolikuli, yang bertanggung jawab untuk gerakan-gerakan berbelok cepat ini, merupakan cabang dari serat-serat Y berkecepatan hantar tinggi; salah satu cabangnya berjalan ke korteks penglihatan dan cabang yang lain ke arah kolikulus superior. (Kolikulus superior dan daerah lain di batang otak juga secara mendapat banyak sinyal-sinyal penglihatan yang dihantarkan dalam serat-serat saraf optik tipe W. Serat-serat ini mewakili jaras penglihatan yang paling tua, tetapi fungsinya masih belum jelas.)

Selain menyebabkan mata bergerak ke arah objek yang mengganggu penglihatan, sinyal-sinyal ini berasal dari kolikulus superior melalui *fasikulus longitudinal medialis* ke tingkat lain di batang otak untuk menyebabkan bergeraknya seluruh kepala dan bahkan seluruh tubuh ke arah objek tersebut. Selain penglihatan, ada jenis gangguan lain seperti suara yang keras atau bahkan pukulan pada sisi tubuh, yang dapat menyebabkan bergeraknya mata, kepala, dan tubuh secara serupa tetapi hanya jika kolikulus superior masih utuh. Oleh karena itu, kolikulus superior memainkan peran umum dan menyeluruh untuk mengarahkan mata, kepala, dan tubuh sesuai dengan arah gangguan eksternal, baik berupa penglihatan, pendengaran, atau somatik.

### "Fusi" Bayangan Penglihatan dari Kedua Mata

Untuk memberikan persepsi penglihatan yang lebih berarti, bayangan penglihatan kedua mata normal *berfusi* satu sama lain pada "titik korespondensi" di kedua retina. Korteks penglihatan berperan penting dalam fusi. Telah dijelaskan sebelumnya dalam bab ini titik korespondensi kedua retina menghantarkan sinyal penglihatan ke berbagai lapisan sel saraf di korpus genikulatum lateralis, dan sinyal ini kemudian dihantarkan ke sel saraf yang sejajar dalam korteks penglihatan. Terjadi interaksi antara sel-sel saraf korteks yang menyebabkan *eksitasi gangguan (interference excitation)* dalam sel saraf yang spesifik bila kedua gambaran penglihatan tidak "tercatat" yakni, tidak terjadi fusi dengan tepat. Rangsang ini mungkin memberikan sinyal yang dihantarkan ke aparatus okulomotor yang menyebabkan gerakan mata konvergen, divergen, atau rotasi supaya fusi dapat dibentuk kembali. Sekali titik korespondensi kedua retina dicatat, eksitasi "gangguan" dalam sel spesifik di korteks penglihatan akan menghilang.

### Mekanisme Saraf dari Stereopsis untuk Menetapkan Jarak Objek Penglihatan

Telah dibicarakan dalam Bab 49 karena kedua mata terpisah lebih dari 2 inci, bayangan pada kedua retina tidak tepat sama. Artinya, mata kanan melihat sedikit lebih banyak sisi sebelah kanan objek, dan mata kiri melihat sedikit lebih banyak sebelah kiri objek; dan semakin dekat jarak suatu objek, semakin besar pula perbedaannya. Oleh karena itu, bila kedua mata disatukan satu sama lain, semua titik korespondensi di kedua bayangan penglihatan tetap tidak mungkin tercatat dalam waktu yang sama. Lebih lanjut, semakin dekat objek dengan mata, semakin rendah derajat pencatatannya. Derajat ketidaktercatatan ini menghasilkan mekansime untuk *stereopsis*, yaitu mekansime yang penting untuk menentukan jarak objek penglihatan sampai sejauh kurang lebih 200 kaki (60 meter).

Mekanisme neuronal selular untuk stereopsis didasarkan pada beberapa jaras serat yang berasal dari retina dan menuju korteks penglihatan menyimpang sebesar 1 sampai 2 derajat pada setiap sisi jaras sentral. Oleh karena itu, beberapa jaras optik yang berasal dari kedua mata dapat mencatat objek-objek secara tepat pada jarak 2 meter; selain itu, masih ada rangkaian jaras pencatatan untuk objek-objek dengan jarak 25 meter. Jadi, jarak ditentukan oleh rangkaian jaras mana yang berinteraksi dengan yang lain. Fenomena ini disebut persepsi kedalaman, yang merupakan nama lain untuk stereopsis.

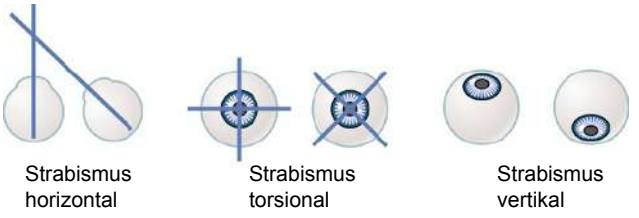
### Strabismus—Tidak Adanya Fusi Mata

Strabismus, yang juga disebut *juling* atau *cross-eye* (mata yang menyilang), berarti kurangnya penyatuan mata dalam satu atau lebih koordinasi penglihatan: horizontal, vertikal atau rotasi. Tipe-tipe dasar strabismus diperlihatkan dalam Gambar 51-10: (1) *strabismus horizontal*, (2) *strabismus torsional*, dan (3) *strabismus vertikal*. Kombinasi dari dua atau bahkan tiga tipe strabismus yang berbeda ini sering kali terjadi.

Strabismus sering kali disebabkan oleh "pengaturan" abnormal pada mekanisme fusi sistem penglihatan. Dengan demikian, pada usaha pertama seorang anak untuk memfiksasi kedua matanya pada objek yang sama, satu mata terfiksasi dengan sangat memuaskan sedangkan yang lainnya gagal untuk memfiksasi, atau keduanya terfiksasi dengan memuaskan tetapi tidak pernah secara bersamaan. Sesudahnya, pola gerakan penggabungan mata "diatur" secara abnormal dalam jaras pengaturan sel-sel saraf itu sendiri sehingga mata tidak pernah berfusi.

#### Penekanan Bayangan Penglihatan dari Mata yang Direpresi.

Pada beberapa pasien dengan strabismus, mata secara bergantian melakukan fiksasi pada objek yang diperhatikan. Pada pasien lain, hanya satu mata yang dipakai setiap saat sedangkan mata lainnya direpresi dan tidak pernah dipakai untuk penglihatan saksama. Ketajaman penglihatan mata yang direpresi hanya berkembang sedi-



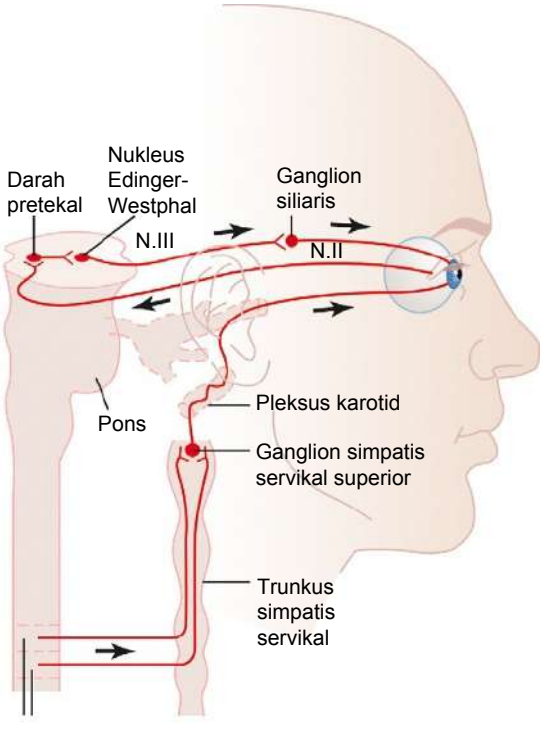

**Gambar 51-10** Tipe-tipe dasar strabismus.

kit, terkadang tetap 20/400 atau kurang. Jika mata yang dominan menjadi buta, penglihatan pada mata yang direpresi dapat sedikit berkembang pada orang dewasa tetapi jauh lebih berkembang pada anak-anak. Ini menunjukkan bahwa ketajaman penglihatan sangat bergantung pada perkembangan yang baik pada hubungan sinapsis sistem saraf pusat dari mata. Bahkan secara anatomik pun, jumlah hubungan sel-sel saraf ini menurun pada daerah korteks penglihatan yang normalnya menerima sinyal dari mata yang direpresi.

## Pengaturan Otonom Akomodasi dan Diameter Pupil

**Saraf Otonom Mata.** Mata dipersarafi oleh serat saraf simpatis dan parasimpatis, seperti dilukiskan dalam Gambar 51-11. Serat preganglion parasimpatis muncul dari *nukleus Edinger-Westphal* (bagian nukleus viseral saraf ketiga) dan kemudian berjalan dalam nervus ketiga ke *ganglion siliaris*, yang terletak tepat di belakang mata. Di sini serat preganglion bersinaps dengan sel saraf parasimpatis postganglionik yang kembali mengirimkan serat-serat melalui *nervus siliaris* ke dalam bola mata. Nervus ini merangsang (1) otot siliaris yang mengatur lensa mata untuk berfokus dan (2) sfingter iris yang menyebabkan konstriksi pupil.

Persarafan simpatis mata berasal dari dalam *sel kornu intermediolateral* segmen torakal pertama medula spinalis. Dari sini, serat simpatis memasuki rantai simpatis dan berjalan ke atas ke *ganglion servikalis superior*, tempat serat simpatis tersebut bersinaps dengan set saraf postganglionik. Serat simpatis postganglionik kemudian menyebar sepanjang permukaan arteria karotis dan berturut-turut dari arteri yang lebih kecil sampai serat saraf tersebut mencapai mata. Serat simpatis ini mempersarafi serat otot radial iris (yang membuka pupil) dan beberapa otot ekstraokular mata, yang dibicarakan kemudian dalam hubungannya dengan sindrom Horner.




**Gambar 51-11** Persarafan otonom mata, memperlihatkan juga lengkung refleks dan refleks cahaya. (Modifikasi dari Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System: Its Development and Function, 10th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1959.)

### Pengaturan Akomodasi (Memfokuskan Mata)

Mekanisme akomodasi yaitu, mekanisme yang memfokuskan sistem lensa mata penting untuk tajam penglihatan tingkat tinggi. Akomodasi terjadi akibat kontraksi atau relaksasi muskulus siliaris mata. Kontraksi menyebabkan peningkatan kekuatan bias lensa, seperti dijelaskan dalam Bab 49, dan relaksasi menyebabkan penurunan kekuatan. Bagaimana seseorang dapat mengatur akomodasi untuk mempertahankan fokus mata setiap saat?

Akomodasi lensa diatur oleh mekanisme umpan balik negatif yang secara otomatis mengatur kekuatan bias lensa untuk mencapai tingkat ketajaman penglihatan yang paling tinggi. Bila mata yang difokuskan pada beberapa objek yang jauh kemudian tiba-tiba difokuskan pada objek yang dekat, biasanya lensa akan berakomodasi untuk tajam penglihatan yang terbaik dalam waktu kurang dari 1 detik. Walaupun mekanisme pengaturan sebenarnya yang menimbulkan fokus mata secara cepat dan akurat ini masih tidak jelas, beberapa gambaran mekanisme yang diketahui adalah sebagai berikut.

Pertama, bila mata sekonyong-konyong mengubah jarak titik fiksasi, lensa mengubah kekuatannya dalam arah yang sesuai untuk mencapai fokus yang baru dalam waktu sepersekian detik. Kedua, berbagai petunjuk lain yang dapat membantu lensa untuk mengubah kekuatan dalam arah yang sesuai:

1. *Aberasi kromatik* tampaknya penting. Dengan demikian, sinar cahaya merah difokuskan sedikit di posterior sinar cahaya biru, karena lensa lebih membiaskan sinar biru daripada sinar merah. Mata tampaknya dapat mendeteksi mana dari kedua tipe sinar ini yang mempunyai fokus lebih baik, dan petunjuk ini memberi informasi kepada mekanisme akomodasi untuk membuat lensa menjadi lebih kuat atau lebih lemah.
2. Bila benda difiksasi pada objek yang dekat, mata harus berkonvergensi. Mekanisme saraf untuk *konvergensi menimbulkan sinyal secara serentak untuk memperkuat lensa mata.*
3. Oleh karena *fovea terletak pada lekukan lubang yang agak lebih dalam dari pada bagian retina lain, kejelasan fokus di bagian dalam fovea berbeda dengan kejelasan fokus pada tepi-tepinya*. Ini juga memberi petunjuk mengenai ke arah mana kekuatan lensa harus diubah.
4. *tingkat akomodasi lensa berosilasi sedikit* setiap saat pada frekuensi sampai dua kali per detik. Bayangan penglihatan menjadi lebih jelas bila osilasi kekuatan lensa kuat diubah dalam arah yang sesuai dan menjadi lebih lemah bila kekuatan lensa diubah dalam arah yang salah. Ini dapat memberi petunjuk yang cepat mengenai perubahan arah kekuatan lensa yang harus dilakukan agar dapat menghasilkan fokus yang sesuai.

Area korteks otak yang mengatur akomodasi terletak paralel dengan area yang mengatur pergerakan fiksasi mata, dengan integrasi akhir berupa sinyal penglihatan dalam area 18 dan 19 korteks Brodmann dan menghantarkan sinyal motorik ke muskulus siliaris melalui area pretektal dalam batang otak dan kemudian masuk ke dalam nukleus *Edinger-Westphal* dan akhirnya melalui serat saraf parasimpatis menuju mata.

## Pengaturan Diameter Pupil

Rangsang saraf parasimpatis juga merangsang otot sfingter pupil, sehingga memperkecil celah pupil; ini disebut miosis. Sebaliknya, rangsang saraf simpatis merangsang serat otot radial iris dan menimbulkan dilatasi pupil, yang disebut *midriasis*.

**Refleks Cahaya Pupil**. Jika mata disinari oleh cahaya, pupil akan mengecil, reaksi ini disebut *refleks cahaya pupil*. Jaras saraf untuk refleks ini diperlihatkan oleh dua panah hitam pada bagian atas Gambar 51-11. Bila cahaya mengenai retina, terjadi beberapa impuls yang mula-mula berjalan melalui nervus optikus menuju nukleus pretektal. Dari sini, impuls sekunder berjalan ke *nukleus Edinger-Westphal* dan akhirnya kembali melalui *saraf parasimpatis* untuk mengonstriksikan sfingter iris. Sebaliknya, dalam keadaan gelap, refleks ini dihambat sehingga mengakibatkan dilatasi pupil.

Fungsi refleks cahaya adalah membantu mata untuk beradaptasi secara sangat cepat terhadap keadaan perubahan cahaya, seperti yang dijelaskan pada Bab 50. Batas diameter pupil kira-kira 1,5 mm terkecil dan 8 mm terbesar. Oleh karena itu, karena terang cahaya ke retina akan meningkat berbanding lurus dengan besarnya diameter pupil, batas adaptasi terang dan gelap yang dapat ditimbulkan oleh refleks pupil adalah sekitar 30 sampai 1—yaitu, mencapai 30 kali perubahan jumlah cahaya yang memasuki mata.

**Refleks atau Reaksi Pupil pada Penyakit Sistem Saraf Pusat.** Beberapa penyakit sistem saraf pusat merusak penghantaran sinyal saraf penglihatan dari retina ke nukleus Edinger-Westphal sehingga terkadang menghambat refleks pupil. Hambatan yang demikian mungkin terjadi sebagai akibat dari *sifilis sistem saraf pusat*, *peminum alkohol*, *ensefalitis*, dan sebagainya. Hambatan biasanya terjadi dalam regio pretektal batang otak, dapat juga akibat kerusakan serat kecil dalam nervus optikus.

Sebagian besar serat saraf akhir dalam jaras yang melalui area pretektal menuju nukleus Edinger-Westphal adalah tipe inhibisi. Bila efek inhibisinya hilang, nukleus menjadi aktif secara kronis, menyebabkan pupil sebagian tetap menyempit, sebagai tambahan ada kegagalan respons terhadap cahaya.

Namun pupil dapat berkonstriksi lebih lama jika nukleus Edinger-Westphal dirangsang melalui beberapa jalan lainnya. Misalnya, bila mata difiksasi pada suatu objek yang dekat, sinyal yang menyebabkan akomodasi lensa dan juga yang menyebabkan konvergensi kedua mata akan menimbulkan penyempitan pupil dalam derajat yang ringan pada waktu yang bersamaan. Ini disebut reaksi *pupil untuk akomodasi*. Pupil yang gagal memberikan respons terhadap cahaya tetapi dapat menimbulkan akomodasi dan yang juga berukuran sangat kecil (*pupil Argyll Robertson*) merupakan tanda diagnostik yang penting penyakit sistem saraf pusat seperti sifilis.

**Sindrom Horner**. Saraf simpatis ke mata kadang-kadang mengalami gangguan. Gangguan ini sering kali terjadi dalam rantai simpatis servikal. Akibatnya, terjadi suatu kondisi klinis yang disebut *sindrom Horner*, yang menyebabkan timbulnya efek-efek berikut: Pertama, karena rintangan serat-serat ke muskulus dilator pupil, pupil tetap menyempit dengan diameter yang lebih kecil daripada pupil mata yang berlawanan. Kedua, kelopak mata atas menjadi jatuh sebab kelopak mata ini normalnya dipertahankan dalam posisi terbuka selama bangun sebagian oleh kontraksi serat otot polos yang mengelilingi kelopak mata atas dan disarafi oleh saraf simpatis. Oleh karena itu, kerusakan serat saraf simpatis membuat kelopak mata superior tidak bisa dibuka sebesar mata normal. Ketiga, pembuluh darah yang berhubungan dengan sisi muka dan kepala menjadi tetap dalam keadaan dilatasi. Keempat, tidak dapat berkeringat (yang membutuhkan sinyal saraf simpatis) pada sisi muka dan kepala yang terkena sindrom Horner.

## Daftar Pustaka


Bridge H, Cumming BG: Representation of binocular surfaces by cortical neurons, *Curr Opin Neurobiol* 18:425, 2008.

Buttner-Ennever JA, Eberhorn A, Horn AK: Motor and sensory innervation of extraocular eye muscles, *Ann N Y Acad Sci* 1004:40, 2003.

Collewijn H, Kowler E: The significance of microsaccades for vision and oculomotor control, *J Vis* 8:20, 1–21, 2008.

Crawford JD, Martinez-Trujillo JC, Klier EM: Neural control of three-dimensional eye and head movements, *Curr Opin Neurobiol* 13:655, 2003. Derrington AM, Webb BS: Visual system: how is the retina wired up to the cortex? *Curr Biol* 14:R14, 2004.

Guyton DL: Ocular torsion reveals the mechanisms of cyclovertical strabismus: the Weisenfeld lecture, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:847, 2008. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements, *Physiol Rev* 80:953, 2000. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Kingdom FA: Perceiving light versus material, *Vision Res* 48:2090, 2008. Klier EM, Angelaki DE: Spatial updating and the maintenance of visual constancy, *Neuroscience* 156:801, 2008.

Krauzlis RJ: Recasting the smooth pursuit eye movement system, *J Neurophysiol* 91:591, 2004.

Luna B, Velanova K, Geier CF: Development of eye-movement control, *Brain Cogn* 68:293, 2008.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH: The role of fixational eye movements in visual perception, *Nat Rev Neurosci* 5:229, 2004.

Munoz DP, Everling S: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement, *Nat Rev Neurosci* 5:218, 2004.

Nassi JJ, Callaway EM: Parallel processing strategies of the primate visual system, *Nat Rev Neurosci* 10:360, 2009.

Parker AJ: Binocular depth perception and the cerebral cortex, *Nat Rev Neurosci* 8:379, 2007.

Peelen MV, Downing PE: The neural basis of visual body perception, *Nat Rev Neurosci* 8:636, 2007.

Pelli DG: Crowding: a cortical constraint on object recognition, *Curr Opin Neurobiol* 18:445, 2008.

Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM: Eye movement control by the cerebral cortex, *Curr Opin Neurol* 17:17, 2004.

Roe AW, Parker AJ, Born RT, et al: Disparity channels in early vision, *J Neurosci* 27:11820, 2007.

Sharpe JA: Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit: lesion studies, *Brain Cogn* 68:241, 2008.

# Indra Pendengaran



Bab ini menggambarkan mekanisme telinga menerima gelombang bunyi, membedakan frekuensinya, dan mengirimkan informasi pendengaran ke sistem saraf pusat, tempat untuk menafsir artinya.

## Membran Timpani dan Sistem Tutang Pendengaran

### Konduksi Bunyi dari Membran Timpani ke Koklea

>Gambar 52-1 menggambarkan *membran timpani* (umumya disebut *gendang telinga*) dan *tulang-tulang pendengaran,* yang menghantarkan bunyi dari membran timpani melewati telinga tengah ke *koklea* (telinga dalam). Melekat pada membran timpani adalah *tangkai dari maleus.* Maleus terikat pada inkus oleh ligamen yang kecil, sehingga pada saat maleus bergerak, inkus ikut bergerak. Ujung berlawanan dari inkus berartikulasi dengan batang stapes, dan *bidang depan* stapes terletak berhadapan dengan *membran labirin* koklea di *muarafenestra ovalis.*

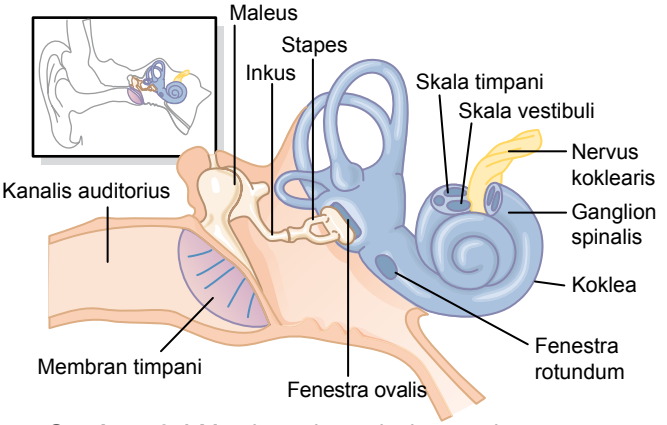
Ujung tangkai maleus melekat di bagian tengah membran timpani, dan tempat pelekatan ini secara konstan akan tertarik oleh *muskulus tensor timpani,* yang menyebabkan membran timpani tetap tegang. Ini memungkinkan getaran di *setiap* bagian membran timpani dikirim ke tulang-tulang pendengaran, yang tidak akan terjadi bila membran tersebut longgar.

Tulang-tulang pendengaran telinga tengah ditunjang oleh ligamen-ligamen sedemikian rupa sehingga gabungan maleus dan inkus bekerja sebagai pengungkit tunggal, dengan fulkrum terletak kira-kira di perbatasan membran timpani.

Artikulasi inkus dengan stapes menyebabkan stapes mendorong fenestra ovalis ke depan dan di sisi lain juga mendorong cairan koklea ke depan setiap saat membran timpani bergerak ke dalam, dan setiap maleus bergerak keluar akan menarik cairan ke belakang.

**"Kesesuaian Impedansi" oleh Sistem Tulang Pendengaran.** Amplitudo gerakan bidang depan stapes di setiap getaran bunyi, hanya tiga perempat dari amplitudo tangkai maleus. Oleh karena itu, sistem pengungkit tulang pendengaran tidak memperbesar jarak pergerakan stapes, seperti yang umumnya diyakini. Sebaliknya, sistem tersebut sebenarnya mengurangi jarak tetapi meningkatkan *tenaga* gerak sekitar 1,3 kalinya. Selain itu, luas daerah permukaan membran timpani adalah sekitar 55 mrn$^2$, sedangkan luas daerah permukaan stapes rata-rata 3,2 mm$^2$. Rasio perbedaan yang 17 kali lipat ini dikali dengan rasio 1,3 kali dari sistem pengungkit, menghasilkan penekanan total sekitar 22 kali lipat terhadap cairan koklea, seperti penekanan oleh gelombang bunyi terhadap membran timpani. Oleh karena cairan mempunyai inersia yang jauh lebih besar daripada udara, peningkatan jumlah tekanan diperlukan untuk menimbulkan getaran pada cairan. Oleh karena itu, membran timpani dan sistem tulang pendengaran memberikan *kesesuaian impedansi (impedance matching)* antara gelombang bunyi di udara dan getaran bunyi di dalam cairan koklea. Sesungguhnya, kesesuaian impedansi adalah sekitar 50 sampai 75 persen dari sempurna untuk frekuensi bunyi antara 300 dan 3.000 siklus per detik, sehingga hampir semua energi digunakan untuk gelombang bunyi yang datang.

Tanpa sistem tulang pendengaran dan membran timpani, gelombang bunyi tetap dapat bergerak langsung melalui udara di telinga tengah dan masuk ke koklea melalui fenestra ovalis. Namun, sensitivitas pendengaran kemudian menjadi 15 hingga 20 desibel lebih rendah daripada penghantaran melalui tulang




>**Gambar 52-1** Membran timpani, sistem tulang pendengaran telinga tengah, dan telinga dalam.

pendengaran setara dengan penurunan tingkat bunyi dari sedang sampai hampir tidak terdengar.

**Penguatan Bunyi melalui Kontraksi Muskulus Tensor Timpani dan Muskulus Stapedius.** Ketika bunyi yang keras ditransmisikan melalui sistem tulang pendengaran, dan dari tempat ini ke sistem saraf pusat, setelah periode laten yang hanya selama 40 sampai 80 milidetik timbul refleks yang menyebabkan kontraksi *muskulus stapedius* dan, sedikit lebih lemah, *muskulus tensor timpani.* Muskulus tensor timpani menarik tangkai maleus ke arah dalam, sedangkan muskulus stapedius menarik stapes keluar. Dua tenaga ini saling berlawanan, sehingga menyebabkan seluruh sistem tulang pendengaran meningkatkan kekakuannya, dengan demikian sangat mengurangi konduksi tulang pendengaran pada bunyi berfrekuensi rendah, terutama frekuensi di bawah 1.000 siklus per detik.

*Refleks peredaman* ini dapat mengurangi intensitas transmisi bunyi berfrekuensi rendah sebanyak 30 sampai 40 desibel, yang lebih kurang seperti perbedaan antara bunyi keras dan bisikan. Fungsi mekanisme ini diduga rangkap:

1. Untuk *melindungi* koklea dari getaran merusak yang disebabkan oleh bunyi yang sangat keras.
2. Untuk *menutupi* bunyi berfrekuensi rendah pada lingkungan yang gaduh. Ini biasanya menghilangkan sebagian besar latar belakang kegaduhan, sehingga seseorang dapat berkonsentrasi pada bunyi di atas 1.000 siklus per detik, tempat sebagian besar informasi yang berhubungan dalam komunikasi bunyi dihantarkan.

Fungsi lain muskulus tensor timpani dan stapedius adalah menurunkan sensitivitas pendengaran seseorang terhadap pembicaraannya sendiri. Pengaruh ini diaktivasi oleh sinyal-sinyal saraf kolateral yang dihantarkan ke otot-otot tersebut bersamaan dengan saat otak mengaktivasi mekanisme bunyi.

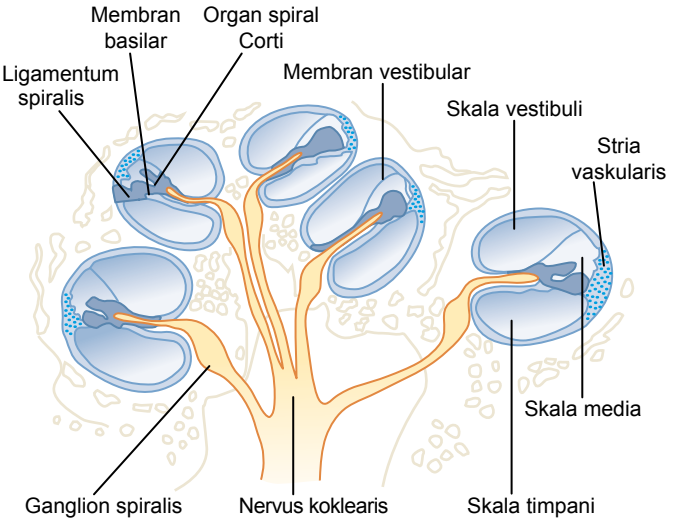
### Transmisi Bunyi atau Suara melalui Tulang

Oleh karena telinga dalam, *koklea,* tertanam pada rongga di dalam tulang temporalis yang disebut *labirin tulang,* getaran di seluruh tulang tengkorak dapat menyebabkan getaran cairan dalam koklea. Oleh karena itu, pada kondisi yang sesuai, garpu tala atau penggetar elektronik yang diletakkan pada tiap protuberansia tulang tengkorak, tetapi terutama pada prosesus mastoideus, menyebabkan seseorang mendengar bunyi tersebut. Namun, energi yang tersedia bahkan pada bunyi yang keras di udara, tidak cukup untuk menimbulkan pendengaran melalui konduksi tulang, kecuali bila alat penguat-bunyi elektromekanik khusus diletakkan pada tulang.

## Koklea

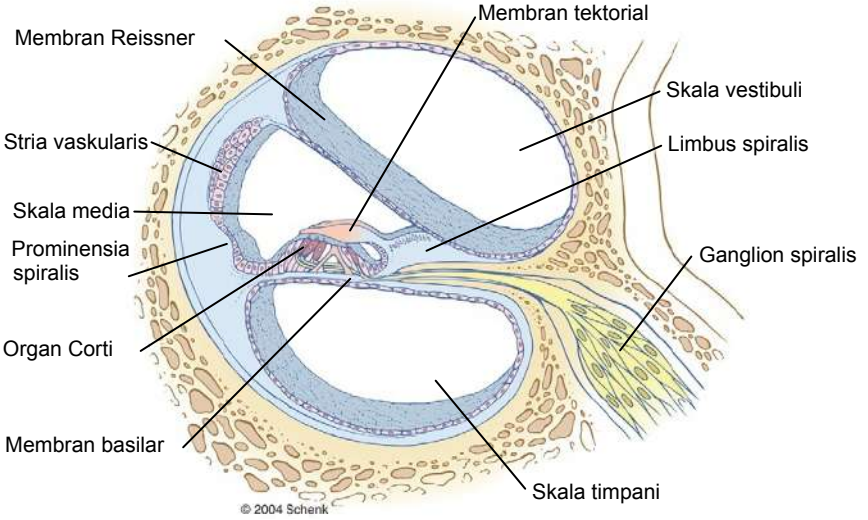
### Anatomi Fungsional Koklea

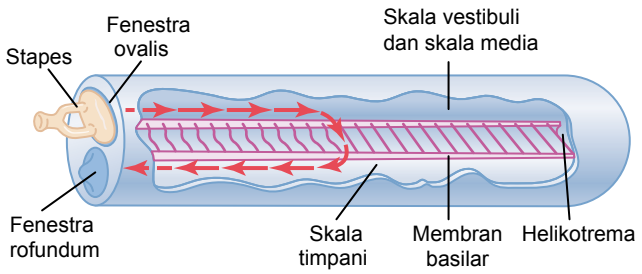
Koklea adalah suatu sistem saluran yang melingkar-lingkar, diperlihatkan pada >Gambar 52-1 dan dalam potongan melintang pada >Gambar 52-2 dan 52-3. Koklea terdiri atas tiga saluran melingkar yang saling bersebelahan: (1) *skala vestibuli,* (2) *skala media,* dan (3) *skala timpani.* Skala vestibuli dan skala media dipisahkan satu sama lain oleh *membran Reissner* (disebut juga




**>Gambar 52-2** Koklea. (Digambar kembali dan Gray H, Goss CM [eds]: Gray's Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948.)

**>Gambar 52-3** Potongan metalui satu lingkaran koklea.






**>Gambar 52-4** Pergerakan cairan di dalam koklea setelah stapes terdorong ke depan.

*membran vestibular*), yang diperlihatkan pada >Gambar 52-3; skala timpani dan skala media dipisahkan satu sama lain oleh *membran basilar*. Pada permukaan membran basilar terletak *organ Corti,* yang mengandung serangkaian sel yang sensitif secara elektromekanik, yaitu *sel-sel rambut*. Sel-sel ini merupakan organ akhir reseptif yang membangkitkan impuls saraf sebagai respons terhadap getaran bunyi.

>Gambar 52-4 menggambarkan bagian fungsional koklea yang tidak melingkar untuk konduksi getaran bunyi. Pertama, perhatikan bahwa membran Reissner menghilang dari >Gambar ini. Membran ini begitu halus dan begitu mudah bergerak, sehingga sama sekali tidak menghalangi jalannya getaran bunyi dari skala vestibuli ke dalam skala media. Oleh karena itu, sepanjang menyangkut konduksi bunyi melalui cairan, skala vestibuli dan skala media dianggap sebagai ruang tunggal. (Makna yang penting dari membran Reissner adalah untuk mempertahankan cairan khusus dalam skala media yang dibutuhkan untuk fungsi normal sel rambut penerima-bunyi, seperti yang akan dibahas kemudian.)

Getaran bunyi memasuki skala vestibuli dari bidang depan stapes pada fenestra ovalis. Bidang depan akan menutupi fenestra ini dan dihubungkan dengan tepi fenestra oleh ligamentum anularis yang longgar, sehingga fenestra dapat bergerak ke dalam dan keluar bersama getaran bunyi. Pergerakan ke dalam menyebabkan cairan bergerak ke dalam skala vestibuli dan skala media, dan pergerakan keluar menyebabkan cairan bergerak ke arah sebaliknya.

**Membran Basilar dan Resonansi di Dalam Koklea.** Membran basilar adalah membran fibrosa yang memisahkan skala media dan skala timpani. Membran basilar mengandung 20.000 sampai 30.000 *serat basilar* yang keluar dari sumbu tulang di koklea, yaitu *modiolus,* menuju ke dinding luar. Serat ini kaku, elastis, berstruktur seperti buluh yang terfiksasi pada ujung basalnya di struktur sumbu tulang koklea (modiolus) tetapi tidak pada ujung distalnya, kecuali bila ujung distal tertanam dalam membran basilar yang longgar. Oleh karena serat ini kaku dan pada salah satu ujungnya bebas, maka dapat bergetar seperti buluh harmonika.

*Panjang* serat basilar *meningkat* secara progresif mulai dari fenestra ovalis dan dari basis koklea menuju ke apeks, dari panjang sekitar 0,04 mm di dekat fenestra ovalis dan rotundum meningkat menjadi 0,5 mm pada ujung koklea ("helikotrema"), yakni peningkatan panjang hingga 12 kali lipat.

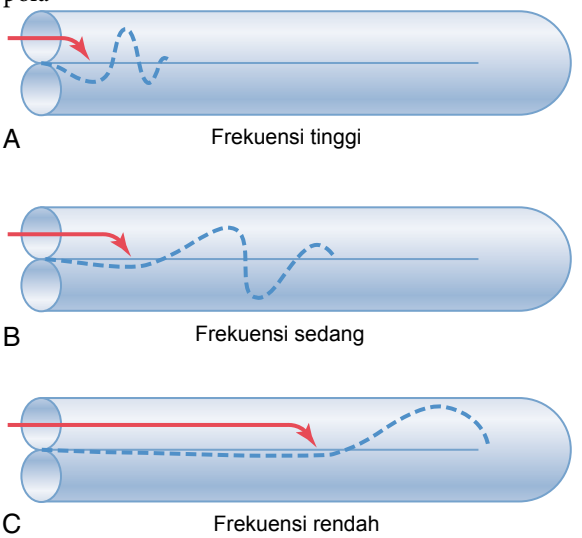
Akan tetapi, *diameter seratmenurun* dari fenestra ovalis ke helikotrema, sehingga secara keseluruhan kekakuan akan menurun hingga lebih dari 100 kali lipat. Akibatnya, serat yang kaku dan pendek di dekat fenestra ovalis koklea bergetar terbaik pada frekuensi tinggi, sedangkan serat yang panjang dan lentur di dekat ujung koklea bergetar terbaik pada frekuensi rendah.

Jadi, *resonansi frekuensi tinggi* membran basilar terjadi di dekat basis, tempat gelombang bunyi memasuki koklea melalui fenestra ovalis. Namun, *resonansi frekuensi rendah* terjadi di dekat helikotrema, terutama karena serat yang kurang kaku, tetapi juga karena peningkatan "pengisian" massa cairan tambahan yang harus bergetar di sepanjang tubulus koklea.

### Transmisi Gelombang Bunyi di dalam Koklea "Gelombang Berjalan"

Jika kaki stapes bergerak ke dalam menghadap fenestra *ovalis,* fenestra *rotundum* harus menonjol ke luar, karena semua sisi koklea dikelilingi oleh dinding yang bertulang. Efek awal gelombang bunyi yang masuk fenestra ovalis adalah menyebabkan membran basilar pada basis koklea menekuk ke arah fenestra rotundum. Namun, tegangan elastis yang terbentuk dalam serat basilar pada waktu serat menekuk ke arah fenestra rotundum, mencetuskan gelombang cairan yang "berjalan" di sepanjang membran basilar ke arah helikotrema, seperti yang diperlihatkan pada >Gambar 52-5. >Gambar 52-5A memperlihatkan gerakan gelombang berfrekuensi tinggi sepanjang membran basilar; >Gambar 52-5B, gelombang berfrekuensi sedang; dan >Gambar 52-5C, gelombang berfrekuensi sangat rendah. Pergerakan gelombang di sepanjang membran basilar sebanding dengan pergerakan gelombang tekanan di sepanjang dinding arteri, yang telah didiskusikan pada Bab 15; atau juga sebanding dengan gelombang yang berjalan di sepanjang permukaan kolam.

**Pola Getaran Membran Basilar di Berbagai Frekuensi Bunyi.** Perhatikan pada >Gambar 52-5, terdapat perbedaan pola

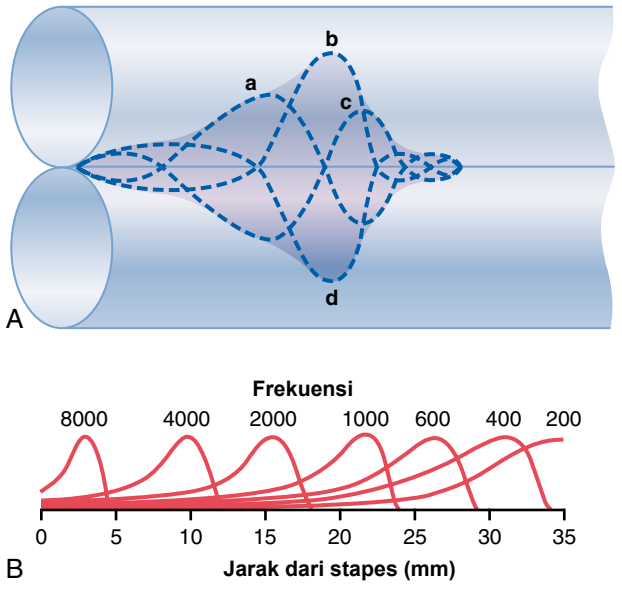



**>Gambar 52-5** "Gelombang berjalan" di sepanjang membran basilar untuk bunyi berfrekuensi tinggi, sedang, dan rendah.

transmisi untuk gelombang bunyi dengan frekuensi yang berbeda. Setiap gelombang relatif lemah pada permulaan, tetapi menjadi kuat ketika mencapai bagian membran basilar yang mempunyai keseimbangan resonansi frekuensi alami terhadap masing-masing frekuensi bunyi. Pada titik ini, membran basilar dapat bergetar ke belakang dan ke depan dengan mudah sehingga energi dalam gelombang dihamburkan. Akibatnya, gelombang akan berhenti pada titik ini dan gagal untuk menjalani jarak membran basilar yang tersisa. Jadi, gelombang bunyi frekuensi tinggi hanya menjalani jarak pendek di membran basilar sebelum gelombang ini mencapai titik resonansinya dan menghilang, gelombang bunyi frekuensi sedang berjalan sekitar setengah perjalanan dan kemudian menghilang, dan gelombang bunyi frekuensi sangat rendah berjalan di sepanjang membran basilar.

Gambaran lain dari gelombang berjalan adalah bahwa gelombang tersebut berjalan cepat di sepanjang bagian awal membran basilar, tetapi secara progresif melambat bila perjalanan makin jauh ke dalam koklea. Penyebab peristiwa ini adalah koefisien elastisitas yang tinggi dari serat basilar yang dekat dengan fenestra ovalis dan koefisien secara progresif akan menurun bila semakin jauh dari membran. Transmisi gelombang awal yang cepat ini memungkinkan bunyi berfrekuensi tinggi berjalan cukup jauh ke dalam koklea untuk kemudian menyebar dan berpisah satu sama lain pada membran basilar. Tanpa penyebaran ini, semua gelombang frekuensi tinggi akan berkumpul menjadi satu di membran basilar dalam beberapa milimeter pertama atau lebih, dan frekuensinya tidak dapat dibedakan satu dengan lainnya.

**Pola Amplitudo Getaran Membran Basilar.** Kurva dengan garis terputus-putus pada >Gambar 52-6A memperlihatkan posisi gelombang bunyi pada membran basilar ketika stapes (a) sedang bergerak ke dalam, (b) telah bergerak kembali ke titik netral, (c) sedang bergerak ke luar, dan (d) telah bergerak kembali titik netral tetapi sedang bergerak ke dalam. Daerah bayangan di sekeliling gelombang yang berbeda ini menggambarkan perluasan getaran membran basilar selama siklus getaran lengkap. Ini adalah *pola ampliludo getaran* membran basilar untuk frekuensi bunyi tertentu.




**>Gambar 52-6** A, Pola amplitudo getaran membran basilar untuk bunyi dengan frekuensi sedang. 8, Pola amplitudo untuk bunyi dengan frekuensi di antara 200 dan 8.000 siklus per detik, memperlihatkan titik maksimum amplitudo pada membran basilar untuk frekuensi yang berbeda.

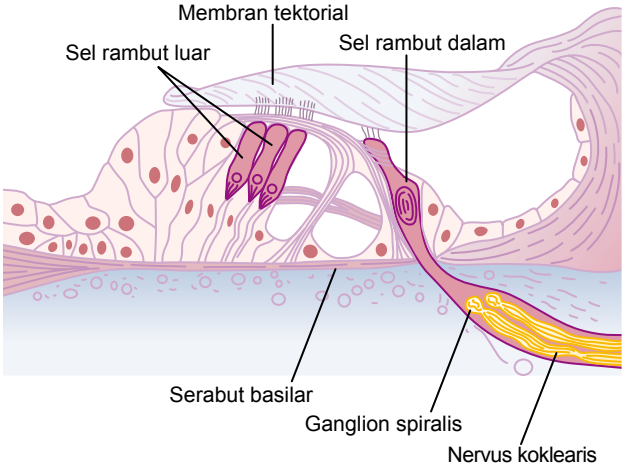
>Gambar 52-6B memperlihatkan pola amplitudo getaran untuk frekuensi yang berbeda, menunjukkan bahwa amplitudo maksimum untuk bunyi 8.000 siklus per detik terjadi dekat dengan basis koklea, sedangkan untuk frekuensi yang kurang dari 200 siklus per detik terdapat di sepanjang jalur pada ujung membran basilar dekat dengan helikotrema, tempat skala vestibuli membuka ke dalam skala timpani.

Metode utama untuk membedakan frekuensi bunyi antara satu dengan yang lain didasarkan pada "tempat" perangsangan maksimum serat saraf yang berasal dari organ Corti yang terletak pada membran basilar, seperti yang akan dijelaskan pada bagian berikut ini.

## Fungsi Organ Corti

Organ Corti, yang diperlihatkan pada >Gambar 52-3 dan 52-7, adalah organ reseptor yang membangkitkan impuls saraf sebagai respons terhadap getaran membran basilar. Perhatikan bahwa organ Corti terletak pada permukaan serat basilar dan membran basilar. Reseptor sensorik yang sebenarnya di dalam organ Corti adalah dua tipe sel saraf yang khusus, yang disebut *sel rambut-baris* tunggal *sel rambut interna* (atau "dalam"), berjumlah sekitar 3.500 dengan diameter yang berukuran sekitar 12 gm, dan tiga sampai empat baris *sel rambut eksterna* (atau "luar"), berjumlah sekitar 12.000, dan mempunyai diameter hanya sekitar 8 gm. Bagian dasar dan samping sel rambut bersinaps dengan jaringan ujung nervus koklearis. Sekitar 90 sampai 95 persen ujung ini berakhir di sel-sel rambut dalam, yang memperkuat peran khusus sel ini dalam mendeteksi bunyi.

Serat saraf yang dirangsang oleh sel rambut menuju *ganglion spiralis Corti,* yang terletak di modiolus (pusat) koklea. Sel neuron ganglion spiralis mengirimkan akson seluruhnya sekitar 30.000-ke *nervus koklearis* kemudian ke sistem saraf pusat di tingkat




**>Gambar 52-7** Organ Corti, terutama memperlihatkan rambut dan membran tektorial menekan rambut yang menonjol.

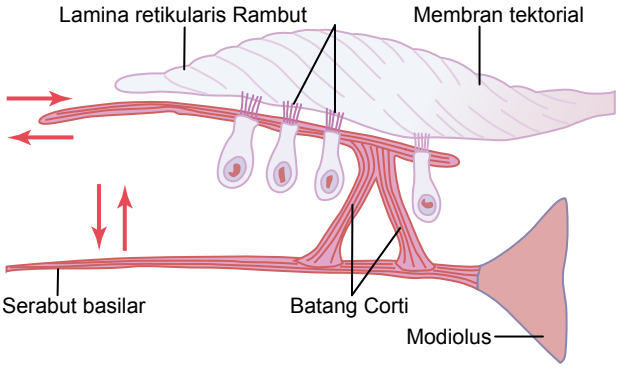
medula spinalis bagian atas. Hubungan organ Corti dengan ganglion spiralis dan dengan nervus koklearis diperlihatkan pada >Gambar 52-2.

**Eksitasi Sel Rambut.** Perhatikan pada >Gambar 52-7, bahwa rambut halus, atau *stereosilia,* menonjol ke atas dari sel-sel rambut dan menyentuh atau tertanam pada permukaan lapisan gel *membran tektorial,* yang terletak di atas stereosilia dalam skala media. Sel-sel rambut ini sama dengan sel-sel rambut yang ditemukan dalam makula dan krista ampularis pada aparatus vestibular, yang akan dibicarakan dalam Bab 55. Pembelokan rambut-rambut ke satu arah akan mendepolarisasi sel-sel rambut, dan pembelokan ke arah yang berlawanan menyebabkan hiperpolarisasi sel rambut ini. Keadaan ini selanjutnya akan mengeksitasi serat saraf yang bersinaps dengan dasarnya.

>Gambar 52-8 menggambarkan mekanisme getaran membran basilar yang mengeksitasi ujung rambut. Ujung luar sel-sel rambut terfiksasi secara erat dalam struktur yang kaku, yang terdiri atas lempeng datar, yang disebut *lamina retikularis,* dan ditunjang oleh *batang* Corti segitiga yang melekat dengan erat pada serat basilar. Oleh karena itu, serat basilar, batang Corti, dan lamina retikularis bergerak sebagai unit yang kaku.

Pergerakan serat basilar ke atas mengguncang lamina retikularis ke atas dan *ke dalam* ke arah modiolus. Kemudian, ketika membran basilar bergerak ke bawah, lamina retikularis akan terguncang ke bawah dan *ke luar.* Gerakan ke dalam dan ke luar menyebabkan rambut-rambut sel rambut memendek ke depan dan belakang terhadap membran tektorial. Jadi, sel-sel rambut akan tereksitasi setiap membran basilar bergetar.

**Sinyal Auditorik Terutama Dihantarkan oleh Sel-Sel Rambut Bagian Dalam.** Walaupun sel-sel rambut bagian luar terdapat lebih banyak tiga sampai empat kali daripada sel-sel rambut bagian dalam, tetapi kurang lebih 90 persen serat saraf auditorik dirangsang oleh sel-sel bagian dalam bukan sel-sel bagian luar. Meskipun demikian, jika sel-sel bagian luar dirusak sementara sel-sel bagian dalam tetap berfungsi sempurna, timbul kehilangan pendengaran yang cukup berat. Oleh karena itu, telah diajukan bahwa sel-sel rambut luar dengan cara tertentu mengatur sensitivitas sel-sel rambut dalam di berbagai tinggi-rendah bunyi, merupakan fenomena yang disebut "penyesuaian"




**>Gambar 52-8** Perangsangan sel-sel rambut oleh gerakan maju-mundur rambut yang menonjol ke dalam lapisan gel membran tektorial.

reseptor. Untuk mendukung konsep ini, sejumlah besar serat saraf berjalan retrograd dari batang otak ke sekitar sel-sel rambut luar. Perangsangan serat saraf ini sebenarnya dapat menyebabkan pemendekan sel rambut luar dan mungkin juga mengubah derajat kekakuannya. Efek ini menunjukkan bahwa mekanisme saraf retrograd untuk mengatur sensitivitas telinga di berbagai tinggi-rendah bunyi, diaktivasi melalui sel-sel rambut luar.

**Potensial Reseptor Sel Rambut dan Eksitasi Serat Saraf Auditorik.** Stereosilia ("rambut" yang menonjol dari ujung-ujung sel rambut), merupakan struktur yang kaku karena setiap stereosilia ini memiliki jaringan protein yang kaku. Setiap sel rambut memiliki sekitar 100 stereosilia pada tepi apikalnya. Stereosilia ini menjadi semakin panjang pada sisi sel rambut yang menjauhi modiolus, dan ujung-ujung stereosilia yang pendek akan dilekatkan oleh filamen tipis ke sisi belakang stereosilia di dekatnya yang lebih panjang. Oleh karena itu, setiap silia membelok ke arah silia yang lebih panjang, ujung stereosilia yang lebih kecil akan tertarik ke luar dari permukaan sel rambut. Hal ini menyebabkan mekanisme transduksi yang membuka 200 sampai 300 kanal penghantar kation, yang memungkinkan ion kalium yang bermuatan positif bergerak dengan cepat dari cairan skala media masuk ke stereosilia, sehingga menyebabkan depolarisasi pada membran sel rambut.

Jadi, bila serat basilar berbelok ke arah skala vestibuli, sel-sel rambut akan berdepolarisasi, dan dalam arah yang berlawanan akan mengalami hiperpolarisasi, dengan menimbulkan potensial reseptor sel rambut bolak-balik. Hal ini kemudian merangsang ujung-ujung saraf koklea yang bersinaps dengan dasar sel-sel rambut. Diduga bahwa neurotransmiter kerja cepat akan dilepaskan oleh sel-sel rambut pada sinaps-sinapsnya selama depolarisasi. Kemungkinan substansi zat transmiter tersebut adalah glutamat, tetapi hal ini tidak pasti.

**Potensial Endokoklea.** Untuk menjelaskan secara lebih detail mengenai potensial listrik yang dibangkitkan oleh sel rambut, kita perlu menjelaskan fenomena listrik lain yang disebut *potensial endokoklea:* Skala media terisi cairan yang disebut *endolimfe,* yang berbeda dengan *perilimfe* yang ditemukan dalam skala vestibuli dan skala timpani. Skala vestibuli dan skala timpani berhubungan langsung dengan ruang subarakhnoiddi sekitar otak, sehingga perilimfe hampir sama dengan cairan serebrospinal. Sebaliknya, endolimfe yang mengisi skala media adalah cairan yang sama sekali berbeda, yang disekresikan oleh *stria* vaskularis, daerah dengan vaskularisasi yang tinggi pada dinding luar skala media. Endolimfe mengandung kalium dengan konsentrasi yang sangat tinggi dan natrium dengan konsentrasi yang sangat rendah, yang sangat berlawanan dengan kandungan perilimfe.

Potensial listrik sekitar +80 milivolt terjadi setiap saat antara endolimfe dan perilimfe, dengan kepositifan di dalam skala media dan kenegatifan ada di luar. Ini *disebut potensial endokoklea,* dan dibangkitkan oleh sekresi ion kalium yang bermuatan positif secara terus-menerus ke dalam skala media oleh stria vaskularis.

Makna penting potensial endokoklea adalah puncak sel rambut menonjol melalui lamina retikularis dan terendam oleh endolimfe diskala media, sedangkan perilimfe merendam badan sel-sel rambut pada bagian yang lebih bawah. Selanjutnya, sel-sel rambut

mempunyai potensial intrasel negatif sebesar –70 milivolt dengan penyesuaian terhadap perilimfe, tetapi –150 milivolt dengan penyesuaian terhadap endolimfe pada permukaan atasnya, yang merupakan tempat rambut-rambut ini menonjol melalui lamina retikularis ke dalam endolimfe. Diduga bahwa potensial listrik yang tinggi ini, pada ujung stereosilia akan meningkatkan kepekaan sel, sehingga meningkatkan kemampuan sel untuk berespons terhadap bunyi yang paling halus.

## Penentuan Frekuensi Bunyi-Prinsip "Tempar

Sejak awal pembahasan dalam bab ini, jelas bahwa bunyi berfrekuensi rendah menyebabkan aktivasi maksimal pada membran basilar di dekat apeks koklea, dan bunyi berfrekuensi tinggi mengaktivasi membran basilar di dekat basis koklea. Bunyi dengan frekuensi di antaranya akan mengaktivasi membran pada jarak di antara kedua keadaan yang ekstrem ini. Selanjutnya, terdapat pengaturan spasial pada serat saraf di jaras koklearis, dari koklea sampai korteks serebri. Perekaman sinyal di traktus auditorius batang otak dan di area penerima pendengaran korteks serebri memperlihatkan neuron-neuron otak yang spesifik diaktivasi oleh frekuensi bunyi tententu. Oleh karena itu, metode *utama* yang digunakan oleh sistem saraf untuk mendeteksi perbedaan frekuensi bunyi adalah dengan menentukan posisi di sepanjang membran basilar yang paling terangsang. Ini disebut *prinsip tempat* untuk menentukan frekuensi bunyi.

Meskipun demikian, merujuk lagi pada >Gambar 52-6, tampak bahwa ujung distal membran basilar pada helikotrema dirangsang oleh semua frekuensi bunyi di bawah 200 siklus per detik. Oleh karena itu, berdasarkan prinsip tempat, sulit dimengerti bagaimana kita dapat membedakan antara frekuensi bunyi yang rendah, pada kisaran 200 sampai 20. Frekuensi yang rendah ini diduga terutama dibedakan oleh prinsip yang disebut *prinsip beruntun* atau *prinsip frekuensi.* Artinya, bunyi berfrekuensi rendah, dari 20 sampai 1.500 hingga 2.000 siklus per detik, dapat menyebabkan impuls saraf beruntun yang tersinkronisasi pada frekuensi yang sama, dan impuls beruntun ini akan ditransmisikan melalui nervus koklearis ke dalam inti koklear di otak. Selanjutnya diduga bahwa inti koklear dapat membedakan berbagai macam frekuensi beruntun ini. Pada kenyataannya, kerusakan pada seluruh apikal dari separuh koklea, yang menghancurkan membran basilar tempat semua bunyi berfrekuensi rendah secara normal terdeteksi, tidak seluruhnya menghilangkan kemampuan membedakan bunyi berfrekuensi rendah.

## Menentukan Kekerasan Bunyi

Kekerasan bunyi ditentukan oleh sistem pendengaran melalui setidaknya tiga cara.

Pertama, ketika bunyi makin keras, amplitudo getaran membran basilar dan sel-sel rambut juga meningkat, sehingga sel-sel rambut mengeksitasi ujung saraf dengan lebih cepat.

Kedua, ketika amplitudo getaran meningkat, menyebabkan semakin banyak sel-sel rambut di pinggir bagian membran basilar yang beresonansi menjadi terangsang, sehingga menimbulkan *penjumlahan spasial* impuls yaitu, transmisi melalui banyak serat saraf, dan bukan melalui hanya beberapa serat saraf.

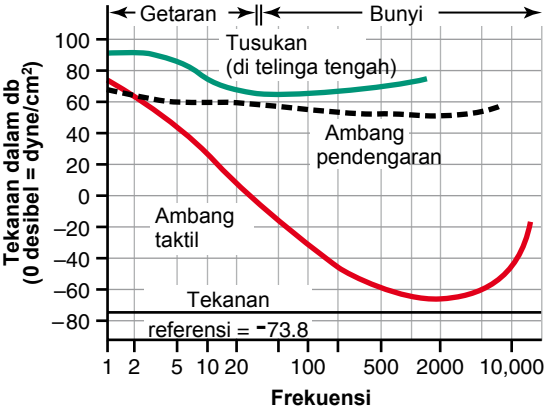
Ketiga, sel-sel rambut luar tidak terangsang secara barmakna sampai getaran membran basilar mencapai intensitas yang tinggi, dan perangsangan sel-sel ini tampaknya yang mengabarkan pada sistem saraf bahwa bunyi tersebut sangat keras.

**Deteksi Perubahan Kekerasan Bunyi-Hukum Tenaga.** Telah dijelaskan dalam Bab 46 bahwa seseorang menginterpretasikan perubahan intensitas rangsang sensoris kira-kira berbanding terbalik dengan fungsi tenaga dari intensitas yang sebenarnya. Pada bunyi, sensasi interpretasi tersebut berubah kurang lebih sebanding akar pangkat tiga dari intensitas bunyi sebenarnya. Dengan kata lain, telinga dapat menentukan perbedaan intensitas bunyi dari bisikan yang paling lembut sampai bunyi gaduh yang paling keras, mewakili *sekitar 1 triliun kali* peningkatan energi bunyi atau 1 juta kali peningkatan amptitudo pergerakan membran basilar. Pada saat ini, telinga menginterpretasikan perbedaan tingkat bunyi sekitar 10.000 kali lipat perubahan. Jadi, skala intensitas sangat "dipadatkan" oleh mekanisme persepsi bunyi sistem pendengaran. Hal ini memungkinkan kita menginterpretasikan perbedaan intensitas bunyi dalam rentang yang jauh lebih luas daripada yang dimungkinkan jika tidak karena pemadatan skala intensitas.

**Satuan Desibel.** Oleh karena berbagai perubahan ekstrem intensitas bunyi dapat dideteksi dan dibedakan oleh telinga, intensitas bunyi biasanya dinyatakan dalam bentuk logaritma dari intensitas sebenarnya. Peningkatan 10 kali lipat energi bunyi disebut 1 *bel*, dan 0,1 bel disebut 1 *desibel.* Satu desibel mewakili peningkatan energi bunyi yang sebenarnya yakni sebesar 1,26 kali.

Alasan lain menggunakan sistem desibel dalam menyatakan perubahan kekerasan bunyi adalah, pada kisaran intensitas bunyi biasa untuk komunikasi, telinga hampir tidak dapat membedakan *perubahan* intensitas bunyi sekitar satu desibel.

**Ambang Bunyi Pendengaran di Berbagai Frekuensi.** >Gambar 52-9 memperlihatkan ambang tekanan di berbagai frekuensi bunyi yang hampir tidak terdengar oleh telinga. >Gambar ini memperlihatkan bahwa bunyi 3.000 siklus per detik dapat didengar meskipun intensitasnya serendah 70 desibel di bawah 1 dyne/cm$^2$ tingkat tekanan bunyi, yaitu satu per sepuluh juta mikrowatt per sentimeter




**>Gambar 52-9** Hubungan antara ambang pendengaran dan persepsi somestetik (ambang taktil dan tusukan) terhadap tingkat energi bunyi pada setiap frekuensi bunyi.

persegi. Sebaliknya, bunyi 100 siklus per detik dapat dideteksi hanya jika intensitasnya 10.000 kali lebih besar.

**Rentang Frekuensi Pendengaran.** Frekuensi bunyi yang dapat didengar oleh orang muda adalah antara 20 dan 20.000 siklus per detik. Namun, merujuk kembali ke >Gambar 52-9, tampak bahwa rentang bunyi sangat bergantung kepada kekerasan bunyi. Jika kekerasannya 60 desibel di bawah 1 dyne/cm$^2$ tingkat tekanan bunyi, rentang bunyi adalah 500 sampai 5.000 siklus per detik; hanya dengan bunyi yang kuat dapat dicapai rentang 20 sampai 20.000 siklus yang lengkap. Pada usia tua, rentang frekuensi biasanya memendek menjadi 50 sampai 8.000 siklus per detik atau kurang, seperti yang akan dibahas kemudian pada bab ini.

## Mekanisme Pendengaran Sentral

### Jaras Persarafan Pendengaran

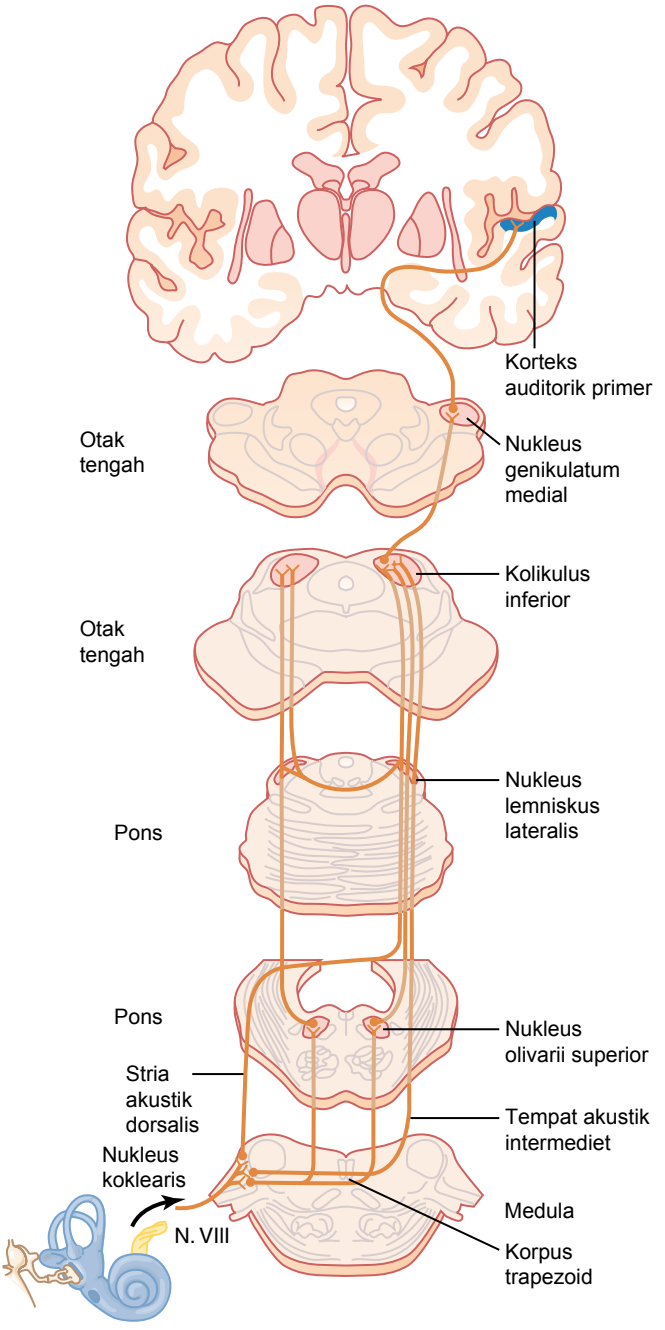
>Gambar 52-10 menggambarkan jaras pendengaran utama. Tampak bahwa serat saraf dan *ganglion spiralis Corti* memasuki *nukleus koklearis dorsalis* dan *ventralis* yang terletak di bagian atas medula. Disini, semua serat bersinaps, dan neuron tingkat dua berjalan terutama ke sisi yang berlawanan dari batang otak dan berakhir di nukleus olivarius superior. Beberapa serat tingkat kedua lain juga berjalan ke *nukleus olivarius superior* pada sisi yang sama.

Dari nukleus olivarius superior, jaras pendengaran berjalan ke atas melalui *lemniskus lateralis.* Sebagian serat berakhir di *nukleus lemniskus lateralis,* tetapi sebagian besar melewati nukleus ini dan berjalan terus ke kolikulus inferior, tempat semua atau hampir semua serat pendengaran bersinaps. Dari sini, jaras berjalan ke *nukleus genikulatum medial,* tempat semua serat betul-betul bersinaps. Akhirnya, jaras berlanjut melalui *radiasio auditorius ke korteks auditorik,* yang terutama terletak di girus superior lobus temporalis.

Beberapa hal penting harus diperhatikan. Pertama, sinyal dari kedua telinga dihantarkan melalui jaras kedua sisi otak, dengan penghantaran yang lebih besar pada jaras kontralateral. Pada sekurang-kurangnya tiga tempat di batang otak, terjadi persilangan antara kedua jaras ini: (1) di korpus trapezoid, (2) di komisura antara dua inti lemniskus lateralis, dan (3) di komisura yang menghubungkan dua kolikulus inferior.

Kedua, banyak serat kolateral dari traktus auditorius berjalan langsung ke dalam sistem aktivasi retikular di batang otak. *Sistem ini menonjol secara difus ke atas dalam batang otak* dan ke bawah ke dalam medula spinalis dan mengaktivasi seluruh sistem saraf untuk berespons terhadap bunyi yang keras. Kolateral-kolateral lain menuju ke *vermis serebelum,* yang juga diaktivasi seketika itu juga jika ada bunyi keras yang mendadak.

Ketiga, orientasi spasial berderajat tinggi dipertahankan dalam traktus serat yang berasal dari koklea sampai ke korteks. Pada kenyataannya, terdapat *tiga pola spasial* untuk menghentikan berbagai frekuensi bunyi di inti koklea, *dua pola* di kolikulus inferior, *satu pola yang tepat* untuk berbagai frekuensi bunyi yang khas di korteks auditorik, dan *sekurang-kurangnya lima pola lainnya yang kurang tepat* di korteks auditorik dan area asosiasi auditorik.




**>Gambar 52-10** Jaras saraf pendengaran. (Dimodifikasi dari Brodal A: The auditory systems. Dalam Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1981.)

**Kecepatan Pelepasan Impuls di Berbagai Tingkat Jaras Pendengaran.** Serat saraf tunggal yang memasuki inti koklea dari nervus auditorius dapat melepaskan impuls dengan kecepatan sampai 1.000 impuls per detik, kecepatan ini terutama ditentukan oleh kekerasan bunyi. Pada bunyi berfrekuensi 2.000 sampai 4.000 siklus per detik, impuls nervus auditorius seringkali sinkron dengan gelombang bunyi, tetapi tidak selalu terjadi pada setiap gelombang.

Dalam traktus auditorius di batang otak, pelepasan impuls biasanya tidak lagi sinkron dengan frekuensi bunyi kecuali pada frekuensi bunyi di bawah 200 siklus per detik. Di atas tingkat kolikulus inferior, bahkan sinkronisasi ini sebagian besar • hilang.

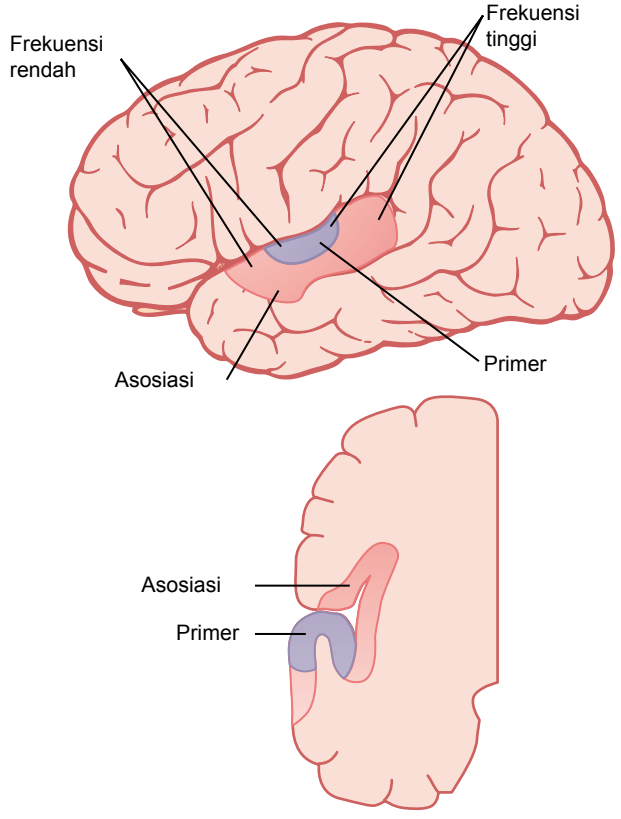
Penemuan ini memperlihatkan bahwa sinyal bunyi tidak dihantarkan secara langsung tanpa diubah dari telinga ke tingkat yang lebih tinggi di otak; melainkan, informasi dari sinyal bunyi mulai diuraikan dari jalur impuls pada tingkat serendah nukleus koklearis. Hal ini akan dijelaskan lebih lanjut, terutama dalam hubungannya dengan persepsi arah sumber bunyi.

## Fungsi Korteks Serebri pada Pendengaran

Proyeksi area sinyal pendengaran pada korteks serebri diperlihatkan pada >Gambar 52-11, yang menunjukkan bahwa korteks auditorik terutama terletak pada *bidang supratemporal girus temporalis superior* tetapi juga meluas sampai ke *sisi lateral lobus temporalis,* pada *korteks insularis,* dan bahkan ke bagian lateral dari *operkulum parietalis.*

Terdapat dua bagian terpisah yang diperlihatkan pada >Gambar 52-11: *korteks auditorik primer* dan *korteks asosiasi auditorik* (disebut juga *korteks auditoriksekunder*). Korteks auditorik primer secara langsung dirangsang oleh proyeksi dari korpus genikulatum medial, sedangkan area asosiasi auditorik dirangsang kemudian oleh impuls yang berasal dari korteks auditorik primer dan oleh proyeksi dari daerah asosiasi talamus yang berdekatan dengan korpus genikulatum medial.

**Persepsi Frekuensi Bunyi dalam Korteks Auditorik Primer.** Sekurang-kurangnya telah ditemukan enam *peta tonotopik* dalam korteks auditorik primer dan area asosiasi auditorik. Dalam setiap peta, bunyi berfrekuensi tinggi merangsang neuron di salah satu ujung peta, sedangkan bunyi berfrekuensi rendah merangsang neuron di ujung yang berlawanan. Pada umumnya, bunyi berfrekuensi rendah terletak di anterior, seperti yang terlihat pada >Gambar 52-11, dan bunyi berfrekuensi tinggi terletak di posterior. Ini tidak berlaku untuk semua peta.




**>Gambar 52-11** Korteks auditorik.

Mengapa korteks auditorik mempunyai begitu banyak peta tonotopik? Jawabannya barang kali adalah setiap area yang terpisah memilah beberapa gambaran spesifik bunyi. Sebagai contoh, satu dari peta besar dalam korteks auditorik primer hampir pasti membedakan frekuensi bunyi itu dan menimbulkan sensasi psikis mengenai tinggi-rendahnya bunyi. Peta lain mungkin digunakan untuk mendeteksi arah datangnya bunyi. Area korteks auditorik lain mendeteksi kualitas khusus, seperti bunyi yang datang tiba-tiba, atau barangkali modulasi bunyi yang khusus, seperti antara frekuensi gaduh dengan frekuensi bunyi murni.

Rentang frekuensi respons masing-masing neuron dalam korteks auditorik jauh lebih sempit daripada yang di nukleus koklea dan nukleus *relay* di batang otak. Merujuk ke GambaT 52-6B, perhatikan bahwa membran basilar di dekat dasar koklea dirangsang oleh semua frekuensi bunyi, dan pada inti nukleus koklea, terdapat rentang bunyi yang sama. Namun pada saat rangsang mencapai korteks serebri, sebagian besar neuron yang responsif terhadap bunyi hanya berespons dalam rentang frekuensi yang sempit, dan bukan rentang yang lebih lebar. Oleh karena itu, pada suatu tempat di jaras, terjadi mekanisme penajaman" terhadap respons frekuensi. Diduga bahwa efek penajaman ini terutama disebabkan oleh fenomena inhibisi lateral, yang telah dibahas pada Bab 46 dalam kaitannya dengan mekanisme penghantaran informasi di saraf. Artinya, perangsangan koklea pada satu frekuensi menghambat frekuensi bunyi di kedua sisi frekuensi primer; hal ini disebabkan oleh serat-serat kolateral yang membelokkan jaras sinyal primer dan mencetuskan pengaruh inhibisi pada jaras yang berdekatan. Efek yang sama juga diperlihatkan memiliki makna yang penting pada pola penajaman kesan somestetik, kesan penglihatan, dan jenis sensasi lainnya.

Banyak neuron di korteks auditorik, *terutama dalam korteks asosiasi auditorik,* tidak hanya berespons terhadap frekuensi bunyi tententu di telinga. Dianggap bahwa neuron ini "mengasosiasikan" berbagai frekuensi bunyi antara satu dengan yang lainnya atau mengasosiasikan informasi bunyi dengan informasi dari area sensoris lain di korteks. Sesungguhnya, bagian parietal korteks asosiasi auditorik sebagian bertumpang tindih dengan area somatosensorik II, yang dapat memudahkan asosiasi informasi pendengaran dengan informasi somatosensorik.

**Diskriminasi "Pola" Bunyi oleh Korteks Auditorik.** Pembuangan total korteks auditorik bilateral tidak mencegah seekor kucing atau kera untuk mendeteksi bunyi atau bereaksi dengan sikap kasar terhadap bunyi. Akan tetapi, keadaan tersebut sangat mengurangi atau kadang-kadang bahkan menghilangkan kemampuan hewan untuk membedakan berbagai tinggi-rendahnya bunyi dan terutama *pola bunyi.* Sebagai contoh, hewan yang telah dilatih untuk mengenal kombinasi atau urutan nada, nada yang satu mengikuti nada yang lain dengan pola tertentu, akan kehilangan kemampuan ini jika korteks auditoriknya di-

rusak, dan selanjutnya, hewan tersebut tidak dapat mempelajari kembali jenis respons ini. Oleh karena itu, korteks auditorik terutama penting dalam membedakan *tinggi-rendahnya bunyi* dan *pola urutan bunyi.*

Kerusakan kedua korteks auditorik primer pada manusia sangat menurunkan sensitivitas pendengaran seseorang. Kerusakan pada satu sisi, hanya akan sedikit menurunkan kemampuan pendengaran pada telinga yang berlawanan; tetapi tidak menyebabkan ketulian pada telinga, karena terdapat banyak hubungan silang dari satu sisi ke sisi lainnya pada jaras saraf auditorik. Namun demikian, kerusakan ini akan memengaruhi kemampuan seseorang untuk menentukan sumber bunyi, karena dibutuhkan perbandingan sinyal-sinyal kedua korteks untuk fungsi lokalisasi.

Lesi yang mengenai area asosiasi auditorik tetapi tidak mengenai korteks auditorik primer, tidak menurunkan kemampuan seseorang untuk mendengar dan membedakan nada bunyi, atau bahkan untuk menginterpretasikan sekurang-kurangnya pola bunyi yang sederhana. Namun, orang tersebut sering tidak mampu menginterpretasikan *arti* dari bunyi yang didengarnya. Sebagai contoh, lesi pada bagian posterior girus temporalis superior, yang disebut area Wernicke dan juga merupakan bagian dari korteks asosiasi auditorik, sering membuat orang tersebut tidak dapat menginterpretasikan arti kata-kata meskipun ia mendengar dengan baik semua kata-kata tersebut dan bahkan dapat mengulanginya. Fungsi area asosiasi auditorik ini dan hubungannya dengan keseluruhan fungsi intelektual otak dibahas secara lebih detail pada Bab 57.

## Penentuan Arah Sumber Bunyi

Seseorang menentukan sumber bunyi dalam arah horizontal melalui dua prinsip yaitu: (1) jeda waktu antara masuknya bunyi ke dalam satu telinga dan masuknya ke dalam telinga yang lain, dan (2) perbedaan intensitas bunyi di kedua telinga.

Mekanisme pertama berfungsi paling baik untuk frekuensi di bawah 3.000 siklus per detik, dan mekanisme kedua bekerja paling baik pada frekuensi yang lebih tinggi karena kepala bertindak sebagai penghalang bunyi yang lebih baik pada frekuensi-frekuensi ini. Mekanisme jeda waktu dalam membedakan arah, jauh lebih tepat daripada mekanisme intensitas, karena mekanisme ini tidak bergantung pada faktor-faktor luar, melainkan hanya bergantung pada interval waktu yang tepat antara dua sinyal akustik. Jika seseorang melihat lurus ke arah sumber bunyi, bunyi akan mencapai kedua telinga pada saat yang sama, sedangkan jika telinga kanan lebih dekat dengan bunyi daripada telinga kiri, sinyal bunyi dari telinga kanan masuk otak lebih dahulu daripada sinyal dari telinga kiri.

Kedua mekanisme yang telah disebutkan tidak dapat menjelaskan apakah bunyi berasal dari depan atau dari belakang, dari atas atau dari bawah seseorang. Pembedaan ini terutama diperoleh melalui *aurikula* kedua telinga. Bentuk aurikula mengubah *kualitas* bunyi yang masuk ke telinga, bergantung pada arah sumber bunyi. Hal ini terjadi melalui penguatan frekuensi bunyi spesifik yang berasal dari berbagai arah.

**Mekanisme Saraf untuk Mendeteksi Arah Bunyi.** Kerusakan korteks auditorik di kedua sisi otak, baik pada manusia maupun mamalia rendah, menyebabkan hilangnya hampir semua kemampuan untuk mendeteksi arah datangnya bunyi. Analisis saraf untuk proses deteksi ini dimulai di *nukleus olivarius superior* di batang otak, meskipun dibutuhkan jaras persarafan pada semua jalur dari nukleus ini ke korteks untuk menginterpretasikan sinyal. Mekanismenya dianggap terjadi sebagai berikut.

Nukleus olivarius superior dibagi menjadi dua bagian, (1) *nukleus olivarius superior medial* dan (2) *nukleus olivarius superior lateral.* Nukleus lateral berperan dalam mendeteksi arah sumber bunyi, kemungkinan hanya dengan membanding-kan perbedaan *intensitas bunyi* yang mencapai kedua telinga, dan mengirim sinyal yang tepat ke korteks auditorik untuk memperkirakan arahnya.

Namun demikian, *nukleus olivarius superior medial,* mempunyai mekanisme spesifik untuk *mendeteksi jeda waktu antara sinyal-sinyal akustik yang memasuki kedua telinga.* Nukleus ini terdiri atas sejumlah besar neuron dengan dua dendrit utama, satu diproyeksikan ke kanan dan satu diproyeksikan ke kiri. Sinyal akustik dari telinga kanan sampai ke dendrit kanan, dan sinyal dari telinga kiri sampai ke dendrit kiri. Intensitas perangsangan setiap neuron sangat bergantung kepada jeda waktu yang spesifik antara dua sinyal akustik yang berasal dari kedua telinga. Neuron yang dekat dengan salah satu tepi nukleus akan berespons secara maksimum terhadap jeda waktu yang singkat; sedangkan yang dekat dengan tepi yang berlawanan akan berespons terhadap jeda waktu yang sangat panjang; neuron yang berada di antara keduanya, akan berespons terhadap jeda waktu sedang. Jadi, terdapat pola spasial perangsangan neuron di dalam nukleus olivarius superior medial, dengan bunyi yang datang langsung dari depan kepala merangsang satu perangkat neuron olivarius secara maksimal dan bunyi dari sudut sisi yang berbeda merangsang perangkat neuron lainnya pada sisi yang tepat berlawanan. Orientasi spasial sinyal ini kemudian dihantarkan ke korteks auditorik, tempat arah bunyi ditentukan oleh lokus neuron yang dirangsang secara maksimal. Diduga bahwa semua sinyal yang digunakan untuk penentuan arah bunyi dihantarkan melalui jaras yang berbeda dan merangsang tempat yang berbeda dalam korteks serebri, dari jaras penghan-taran dan tempat terakhir untuk pola tinggi rendahnya bunyi.

Mekanisme untuk mendeteksi arah datangnya bunyi menunjukkan kembali bagaimana informasi spesifik dalam sinyal sensorik diuraikan ketika sinyal melalui berbagai tingkat aktivitas neuron. Dalam hal ini, "kualitas" arah bunyi dipisahkan dari "kualitas" tinggi rendahnya bunyi di tingkat nukleus olivarius superior.

## Sinyal Sentrifugal dari Sistem Saraf Pusat ke Pusat Pendengaran Bagian Bawah

Jaras retrograd telah diperlihatkan pada setiap tingkat sistem saraf pendengaran dari korteks auditorik sampai ke koklea di telinga. Jaras terakhir terutama berasal dari nukleus olivarius superior ke reseptor bunyi sel rambut di organ Corti.

Serat retrograd ini bersifat inhibisi. Sesungguhnya, perangsangan langsung pada titik-titik yang berbeda di nukleus olivarius diperlihatkan menghambat area spesifik di organ Corti, mengurangi sensitivitas bunyi 15 sampai 20 desibel. Mudah dimengerti bagaimana hal ini memungkinkan seseorang mengarahkan perhatiannya kepada bunyi dengan kualitas tertentu, sambil menolak bunyi dengan kualitas lain. Hal ini dapat dengan mudah ditunjukkan ketika seseorang mendengarkan bunyi satu instrumen dalam orkes simfoni.

## Kelainan Pendengaran

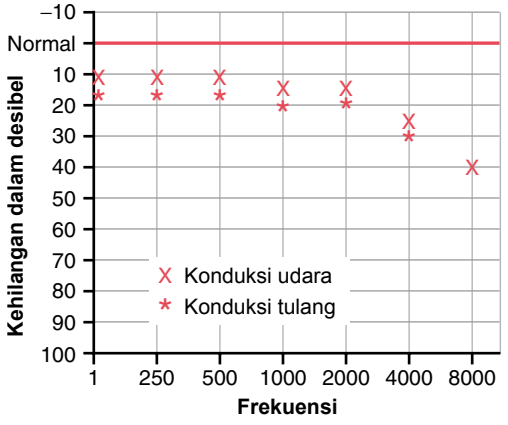
### Tipe-Tipe Tuli

Tuli biasanya dibagi menjadi dua tipe: (1) yang disebabkan oleh kerusakan koklea nervus auditorius, atau sirkuit susunan saraf pusat dari telinga, yang biasanya digolongkan sebagai "tuli saraf", dan (2) yang disebabkan oleh kerusakan struktur fisik telinga yang menghantarkan bunyi ke koklea, yang biasanya disebut "tuli konduksi:'

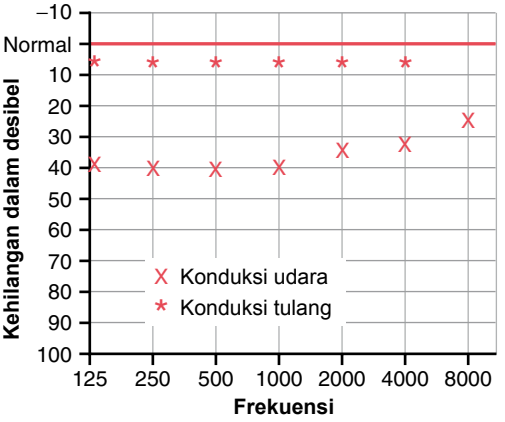
Jika koklea atau nervus auditorius rusak, orang tersebut menjadi tuli permanen. Namun, jika koklea dan nervus tetap utuh tetapi sistem tulang pendengaran timpani telah hancur atau mengalami ankilosis ("membeku" akibat fibrosis atau kalsifikasi), gelombang bunyi masih dapat dikonduksikan ke koklea melalui konduksi tulang dari pembangkit bunyi yang diletakkan di kepala di atas telinga.

**Audiometer.** Untuk menentukan sifat kelainan pendengaran, digunakan "audiometer". Hanya merupakan *earphone* yang dihubungkan dengan osilator elektronik yang mampu memancarkan nada murni dengan kisaian dari frekuensi rendah sampai frekuensi tinggi, instrumen ini dikalibrasi sedemikian sehingga bunyi dengan tingkat intensitas nol pada setiap frekuensi merupakan kekerasan bunyi yang hampir tidak dapat didengar oleh telinga normal. Pengatur volume yang terkalibrasi dapat meningkatkan kekerasan di atas tingkat nol. Jika kekerasan harus ditingkatkan sampai 30 desibel di atas normal untuk dapat didengar, orang tersebut dikatakan mengalami *kehilangan pendengaran* 30 desibel untuk frekuensi tersebut.

Dalam melakukan uji pendengaran menggunakan audiometer, seseorang diuji dengan sekitar 8 sampai 10 frekuensi dalam spektrum pendengaran, dan kehilangan pendengaran ditentukan untuk masing-masing frekuensi tersebut. Kemudian apa yang disebut *audiogram* diplotkan, seperti tampak pada >Gambar 52-12 dan 52-13, menggambarkan kehilangan pendengaran untuk masing-masing frekuensi dalam spektrum pendengaran. Audiometer, selain dilengkapi dengan *earphone* untuk menguji konduksi udara oleh telinga, juga dilengkapi dengan vibrator mekanik untuk menguji konduksi tulang dari prosesus mastoideus di kepala ke dalam koklea.




**>Gambar 52-12** Audiogram tipe tuli saraf pada usia lanjut.




**>Gambar 52-13** Audiogram pada tuli konduksi udara akibat sklerosis telinga tengah.

**Audiogram pada Tuli Saraf.** Pada tuli saraf, yang mencakup kerusakan koklea, nervus auditorius, atau sirkuit sistem saraf pusat dari telinga, orang tersebut mengalami penurunan atau kehilangan kemampuan total untuk mendengar bunyi pada pengujian konduksi udara dan konduksi tulang.

Audiogram yang menggambarkan tuli saraf sebagian, diperlihatkan dalam >Gambar 52-12. Dalam >Gambar ini, tuli terutama untuk bunyi berfrekuensi tinggi. Tuli seperti itu dapat disebabkan kerusakan basis koklea. Tipe tuli ini pada tingkat tertentu terjadi pada hampir semua orang tua.

Pola lain tuli saraf seringkali terjadi sebagai berikut: (1) tuli untuk bunyi berfrekuensi rendah yang disebabkan oleh pajanan berlebihan dan berkepanjangan terhadap bunyi yang sangat keras (musik rock atau mesin pesawat terbang), karena bunyi berfrekuensi rendah biasanya lebih keras dan lebih merusak organ Corti, dan (2) tuli untuk semua frekuensi yang disebabkan oleh sensitivitas organ Corti terhadap obat, khususnya sensitivitas terhadap beberapa antibiotik, seperti streptomisin, kanamisin, dan kloramfenikol.

**Audiogram pada Tuli Konduksi Telinga Tengah.** Tipe tuli yang sering ditemukan adalah tuli yang disebabkan oleh fibrosis telinga tengah setelah infeksi berulang atau fibrosis yang terjadi pada penyakit herediter, yang disebut otosklerosis. Pada kedua keadaan tersebut, gelombang bunyi tidak dapat dihantarkan dengan mudah melalui tulang-tulang pendengaran dari membran timpani ke fenestra ovalis. >Gambar 52-13 memperlihatkan audiogram seseorang dengan "tuli konduksi udara telinga tengah". Dalam hal ini, konduksi tulang pada dasarnya normal, tetapi konduksi melalui sistem tulang-tulang pendengaran sangat menurun pada semua frekuensi, terutama pada frekuensi-frekuensi rendah. Pada beberapa kasus tuli konduksi, bidang depan stapes mengalami "ankilosis" karena pertumbuhan tulang yang berlebihan ke tepi fenestra ovalis. Dalam hal ini, orang tersebut menjadi tuli total untuk konduksi melalui tulang pendengaran, tetapi dapat mendengar kembali hampir normal melalui operasi pengangkatan stapes dan menggantinya dengan Teflon yang sangat kecil atau prostesis logam yang menghantarkan bunyi dari inkus ke fenestra ovalis.

### Daftar Pustaka

Dahmen JC, King AJ: Learning to hear: plasticity of auditory cortical processing, *Curr Opin Neurobiol* 17:456, 2007.

Dallos P: Cochlear amplification, outer hair cells and prestin, *Curr Opin*

*Neurobiol* 18:370, 2008.

Frolenkov GI, Belyantseva IA, Friedman TB, et al: Genetic = insights into the morphogenesis of inner ear hair cells, *Nat Rev Genet* 5:489,

*Glowatzki E, Grant L, Fuchs P: Hair cell afferent synapses, Curr Opin Neurobiol 18:389, 2008.*

*Griffiths TD, Warren JD, Scott SK, et Cortical processing of complex sound: a way forward? Trends Neurosci 27:181, 2004.*

Grothe B: New roles for synaptic inhibition in sound localization, *Nat Rev Neurosci* 4:540, 2003.

Hudspeth AJ: Making an effort to tisten: mechanical amplification in the ear, *Neuron* 59:530, 2008.

Joris PX, Schreiner CE, Rees A: Neural processing of amplitude modulated sounds, *Physiol Rev* 84:541, 2004.

Kandler K, Clause A, Noh J:Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits, *Nat Neurosci* 12:711, 2009.

Kandler K, Gillespie DC: Developmental refinement of inhibitory sound localization circuits, *Trends Neurosci* 28:290, 2005.

King AJ, Nelken I: Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? *Nat Neurosci* 12:698, 2009.

*Nelken I: Processing of complex sounds in the auditory system, Curr Opin Neurobiol 18:413, 2008.*

Papsin BC, Gordon KA: Cochlear implants for children with severe-to profound hearing loss, *N Eng1J Med* 357:2380, 2007.

Rauch SD: Clinical practice. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *N Engl .1 Med* 359:833, 2008.

Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain, *Science* 295:1025, 2002.

Read HL,Winer JA, Schreiner CE: Functional architecture of auditory cortex, *Curr Opin Neurobiol* 12:433, 2002.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochtea, *Physiol Rev* 81:1305, 2001.

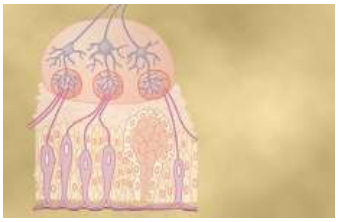
Sajjadi H, Paparelta MM: Meniere's disease, *Lancet* 372:406, 2008.Smith RJ, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children, *Lancet* 365:879, 2005.

Syka J: Plastic changes in the centrat auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning, *Physiol Rev* 82:601, 2002.

Weinberger NM: Specific long-term memory traces in primary auditory cortex, *Nat Rev Neurosci* 5:279, 2004.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Indra Kimia—Pengecapan dan Penghidu



Indra pengecapan dan penghidu membuat kita mampu membedakan makanan yang tidak kita inginkan atau bahkan makanan yang dapat mematikan, dari makanan yang lezat untuk dimakan dan bergizi. Mereka juga menerima respons fisiologis yang terlibat dalam pencernaan dan pemanfaatan makanan. Indra penghidu juga membuat binatang mampu mengenali kedekatan binatang lainnya, atau bahlcan satu binatang di antara sekian banyak binatang. Akhirnya, kedua indra ini sangat berkaitan dengan fungsi emosional dan tingkah laku primitif sistem saraf kita. Dalam bab ini, kita membahas bagaimana rangsang pengecapan dan penghidu dideteksi dan bagaimana mereka disandi sebagai sinyal saraf yang dikirim ke otak.

## Indra Pengecap

Pengecapan terutama merupakan fungsi dari *taste buds* yang terdapat di dalam mulut, tetapi pengalaman juga menyatakan indra penghidu sangat berperan pada persepsi pengecapan. Selain itu, tekstur makanan, seperti yang dideteksi oleh indra taktil di rongga mulut, dan adanya zat di dalam makanan seperti merica, yang merangsang ujung-ujung saraf nyeri, akan sangat mengubah pengalaman dalam pengecapan. Makna penting pengecapan terletak pada kenyataan pengecapan memungkinkan manusia memilih makanan sesuai dengan keinginannya dan mungkin juga sesuai dengan kebutuhan metabolik di jaringan tubuh terhadap zat-zat tertentu.

### Sensasi Pengecapan Utama

Pengenalan bahan kimia spesifik yang mampu merangsang berbagai reseptor pengecapan belum dapat diketahui semuanya. Walaupun begitu, penelitian yang bersifat psikofisiologis dan neurofisiologis telah mengenali sedikitnya 13 reseptor kimia yang mungkin ada pada sel-sel pengecap, seperti diuraikan sebagai berikut: 2 reseptor natrium, 2 reseptor kalium, 1 reseptor klorida, 1 reseptor adenosin, 1 reseptor inosin, 2 reseptor manis, 2 reseptor pahit, 1 reseptor glutamat, dan 1 reseptor ion hidrogen.

Untuk membuat analisis pengecapan yang praktis, kemampuan reseptor yang telah disebutkan di atas juga dikumpulkan menjadi lima kategori umum yang disebut sensasi *pengecapan* utama. Kelima kategori tersebut adalah *asam, asin, manis, pahit,* dan *"umami".*

Seseorang dapat menerima beratus-ratus pengecapan yang berbeda. Semua itu seharusnya merupakan kombinasi dari sensasi-sensasi pengecapan dasar, begitu juga dengan cara yang sama seperti kita melihat semua warna, yang merupakan kombinasi dari ketiga warna utama, seperti dibicarakan pada Bab 50.

**Rasa Asam.** Rasa asam disebabkan oleh asam, yakni konsentrasi ion hidrogen, dan intensitas sensasi asam ini hampir sebanding dengan logaritma konsentrasi ion hidrogen. Artinya, semakin asam suatu makanan, semakin kuat pula sensasi asam yang terbentuk.

**Rasa Asin.** Rasa asin dihasilkan dan garam yang terionisasi, terutama karena konsentrasi ion natrium. Kualitas rasanya berbeda-beda antara garam yang satu dengan yang lain, karena beberapa garam juga menghasilkan sensasi rasa selain rasa asin. Kation garam, khususnya kation natrium, terutama berperan membentuk rasa asin, tetapi anion juga ikut berperan walaupun lebih kecil.

**Rasa Manis.** Rasa manis tidak dibentuk oleh satu golongan zat kimia saja. Beberapa tipe zat kimia yang menyebabkan rasa ini mencakup gula, glikol, alkohol, aldehid, keton, amida, ester, beberapa asam amino, beberapa protein kecil, asam sulfonat, asam halogenasi, dan garam-garam anorganik dari timah dan berilium. Perhatikan bahwa kebanyakan zat yang membentuk rasa manis adalah zat kimia organik. Sungguh sangat menarik bahwa perubahan yang sangat kecil pada struktur kimia, seperti penambahan radikal sederhana, sering kali dapat mengubah zat dan rasa manis menjadi pahit.

**Rasa Pahit.** Rasa pahit, seperti rasa manis, tidak dibentuk hanya oleh satu tipe agen kimia. Di sini sekali lagi, zat yang memberikan rasa pahit hampir seluruhnya merupakan zat organik. Dua golongan zat tertentu yang cenderung menimbulkan rasa pahit adalah: (1) zat organik rantai panjang yang mengandung nitrogen, dan (2) alkaloid. Alkaloid meliputi banyak obat yang digunakan dalam obat-obatan, seperti kuinin, kafein, striknin, dan nikotin.

Beberapa substansi yang mula-mula terasa manis juga dapat berubah menjadi pahit sesudahnya. Ini berlaku untuk sakarin, sehingga membuat zat ini tidak disukai oleh beberapa orang.

Rasa pahit, bila timbul dengan intensitas yang tinggi, biasanya akan membuat manusia atau hewan membuang makanan tersebut. Sensasi rasa pahit ini tidak diragukan lagi merupakan fungsi yang penting, karena banyak toksin mematikan yang ditemukan dalam tanaman beracun merupakan alkaloid, dan semua ini dapat menimbulkan rasa yang sangat pahit, yang biasanya diikuti dengan membuang makanan tersebut.

**Rasa Umami**. *Umami* adalah kata dalam bahasa Jepang (yang berarti "lezat") untuk menyatakan rasa kecap yang menyenangkan, yang secara kualitatif berbeda dan rasa asam, asin, manis, atau pahit. Umami merupakan rasa yang dominan ditemukan pada makanan yang mengandung *L-glutamat*, seperti pada ekstrak daging dan keju yang menua, dan beberapa ahli fisiologi menganggap rasa ini harus dipisahkan, sehingga menjadi kategori kelima dari perangsangan pengecapan utama.

Reseptor rasa untuk *L-glutamat* mungkin berkaitan dengan salah satu reseptor glutamat yang juga diekspresikan di sinaps neuron otak. Namun, mekanisme molekuler tepat yang berperan dalam rasa umami masih belum jelas.

## Ambang Batas Pengecapan

Ambang batas untuk merangsang rasa asam oleh asam hidroklorida rata-rata 0,0009 N; untuk merangsang rasa asin oleh natrium klorida, 0,01 M; untuk rasa manis oleh sukrosa, 0,01 M; dan untuk rasa pahit oleh kuinin 0,000008 M. Seperti yang sudah diperkirakan, kepekaan terhadap rasa pahit lebih tinggi dibandingkan yang lain, karena sensasi ini memberikan fungsi perlindungan untuk melawan berbagai toksin berbahaya yang terdapat dalam makanan.

Tabel 53-1 memperlihatkan indeks kecap relatif (kebalikan dari ambang batas pengecapan) berbagai zat. Pada tabel ini, intensitas keempat sensasi pengecapan utama masing-masing mengacu pada intensitas rasa asam hidroklorida, kuinin, sukrosa, dan natrium klorida, yang masing-masing ditetapkan secara sembarang mempunyai indeks rasa 1.

**Pengecapan yang Tidak Peka.** Beberapa orang mempunyai pengecapan yang tidak peka terhadap zat tertentu, khususnya untuk berbagai tipe senyawa tiourea. Zat yang sering digunakan oleh psikolog untuk menguji ketidakpekaan pengecapan adalah *feniltiokarbamida*, dan sekitar 15 sampai 30 persen manusia memperlihatkan ketidakpekaan pengecapan; persentase yang tepat bergantung pada metode pengujian.dan konsentrasi zat.

## *Taste bud* dan Fungsi nya

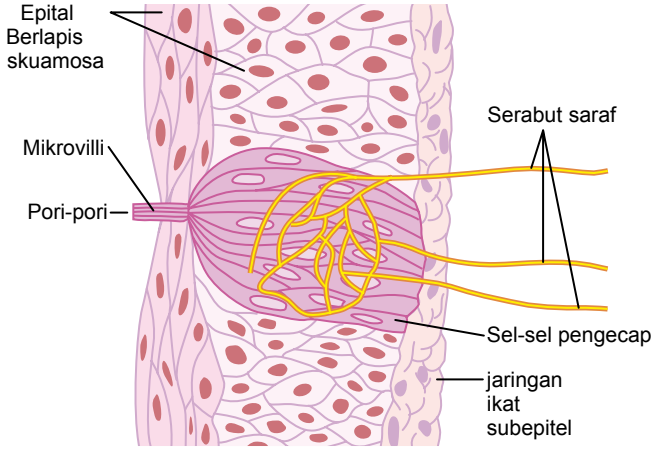
Gambar 53-1 memperlihatkan taste bud, yang mempunyai diameter sekitar $^1/_{30}$ mm dan panjang sekitar $^1/_{16}$ mm. Taste bud terdiri atas kurang lebih 50 sel-sel epitel yang termodifikasi, beberapa di antaranya adalah sel penyokong yang disebut sebagai *sel sustentakular* (sel penyangga), dan yang lainnya disebut sebagai *sel pengecap*. Sel-sel pengecap terus-menerus digantikan melalui pembelahan mitosis dan sel-sel epitel di sekitarnya, sehingga beberapa sel pengecap adalah sel muda. Sel pengecap lainnya adalah sel matang yang terletak ke arah bagian tengah bud; yang akan segera terurai dan larut. Masa hidup setiap sel pengecap adalah sekitar 10 hari pada mamalia tingkat rendah tetapi masih tidak diketahui pada manusia.

Ujung-ujung luar sel pengecap tersusun di sekitar *pori-pori* pengecap yang sangat kecil, seperti terlihat pada Gambar 53-1. Dari ujung-ujung setiap sel pengecap, beberapa mikrovili, atau rambutpengecap, akan menonjol keluar menuju pori-pori pengecap, untuk menuju rongga mulut. Mikrovili ini memberikan permukaan reseptor untuk pengecapan.

**Tabel 53-**Indeks Rasa Kecap Relatif Berbagai Zat

| Zat Asam | Indeks | Zat Pahit | Indeks | Zat Manis | Indeks | Zat Asin | Indeks |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Asam hidroklorida | 1 | Kuinin | 1 | Sukrosa | 1 | NaCl | 1 |
| Asam format | 1.1 | Brusin | 11 | 1-Propoksi-2-amino-4-nitrobenzena | 5000 | NaF | 2 |
| Asam klorasetat | 0.9 | Striknin | 3.1 | Sakarin | 675 | $CaCl_2$ | 1 |
| Asam asetilasetat | 0.85 | Nikotin | 1.3 | Kloroform | 40 | NaBr | 0.4 |
| Asam laktat | 0.85 | Feniltiourea | 0.9 | Fruktosa | 1.7 | NaI | 0.35 |
| Asam tartrat | 0.7 | Kafein | 0.4 | Alanin | 1.3 | LiCl | 0.4 |
| Asam malat | 0.6 | Veratrin | 0.2 | Glukosa | 0.8 | $NH_4Cl$ | 2.5 |
| Kalium H tartrat Asam asetat | 0.58 | Pilokarpin | 0.16 | Maltosa | 0.45 | KCl | 0.6 |
| Asam asetat | 0.55 | Atropin | 0.13 | Galaktosa | 0.32 | | |
| Asam sitrat | 0.46 | Kokain | 0.02 | Lactose | 0.3 | | |
| Asam karbonat | 0.06 | Morfin | 0.02 | | | | |

Data dari Pfaffman C: Handbook ofPhysiology, vol .1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, Hfm. 507.




**Gambar 53-1** *Taste bud.*

Anyaman di sekitar badan sel-sel pengecap merupakan rangkaian percabangan terakhir dari *serat-serat saraf pengecap* yang dirangsang oleh sel-sel reseptor pengecap. Beberapa dari serat-serat ini berinvaginasi menjadi lipatan-lipatan membran sel pengecap. Beberapa vesikel terbentuk di bawah membran sel di dekat serat. Diduga vesikel ini mengandung neurotransmiter, yang dilepaskan melalui membran sel untuk merangsang ujung-ujung serat saraf sebagai respons terhadap rangsang kecap.

**Lokasi Taste Bud.** *Taste bud* ditemukan pada tiga tipe papila lidah, yakni sebagai berikut: (1) Sebagian besar *taste bud* terletak di dinding saluran yang mengelilingi papila sirkumvalata, yang membentuk garis V di permukaan lidah posterior. (2) Sejumlah *taste bud* terletak pada papila fungiformis di atas permukaan anterior lidah. (3) Sejumlah lainnya terletak pada papila foliata yang terdapat di lipatan-lipatan sepanjang permukaan lateral lidah. *Taste bud* tambahan terletak pada palatum, dan beberapa ditemukan pada pilar tonsilar, epiglotis, dan bahkan di esofagus bagian proksimal. Orang dewasa mempunyai 3.000 sampai 10.000 *taste bud*, sedangkan anak-anak mempunyai lebih sedikit. Di atas usia 45 tahun, sebagian besar *taste bud* mengalami degenerasi, yang menyebabkan sensasi pengecapan menjadi semakin kurang peka pada usia tua.

**Spesifisitas Taste Bud untuk Rangsangan Pengecapan Utama.** Penelitian mikroelektroda pada satu taste bud memperlihatkan *taste bud biasanya berespons terhadap satu dari lima rangsangan pengecapan utama, bila zat kecap berada dalam konsenstrasi yang rendah.* Namun pada konsentrasi yang tinggi, sebagian besar taste buddapat dirangsang oleh dua atau lebih rangsangan pengecapan utama, dan juga oleh beberapa rangsangan kecap lainnya yang tidak termasuk dalam kategori "utama".

## Mekanisme Perangsangan *Taste Bud*

**Potensial Reseptor.** Membransel-sel pengecap, seperti kebanyakan sel-sel reseptor sensorik lainnya, mempunyai muatan negatif di bagian dalam yang berlawanan dengan bagian luar. Pemberian zat pengecap pada rambut-rambut pengecap akan menyebabkan hilangnya sebagian potensial negatif sehingga sel pengecap mengalami *depolarisasi*. Di sebagian besar keadaan biasanya, penurunan potensial, hampir sebanding dengan logaritma dan konsentrasi zat perangsang. *Perubahan potensial listrik* pada sel pengecap ini disebut *potensial reseptor* untuk pengecapan.

Mekanisme reaksi untuk memulai potensial reseptor di sebagian besar zat yang terangsang oleh vili pengecap adalah dengan pengikatan zat kimia kecap pada molekul reseptor protein yang dekat atau menonjol melalui membran vilus. Hal ini kemudian akan membuka lcanal ion, sehingga ion natrium yang memiliki muatan positif masuk dan mendepolarisasi kenegatifan normal di dalam sel. Selanjutnya, zat kimia kecap secara bertahap dibersihkan dari vilus pengecap oleh saliva, sehingga akan menghilangkan rangsangan.

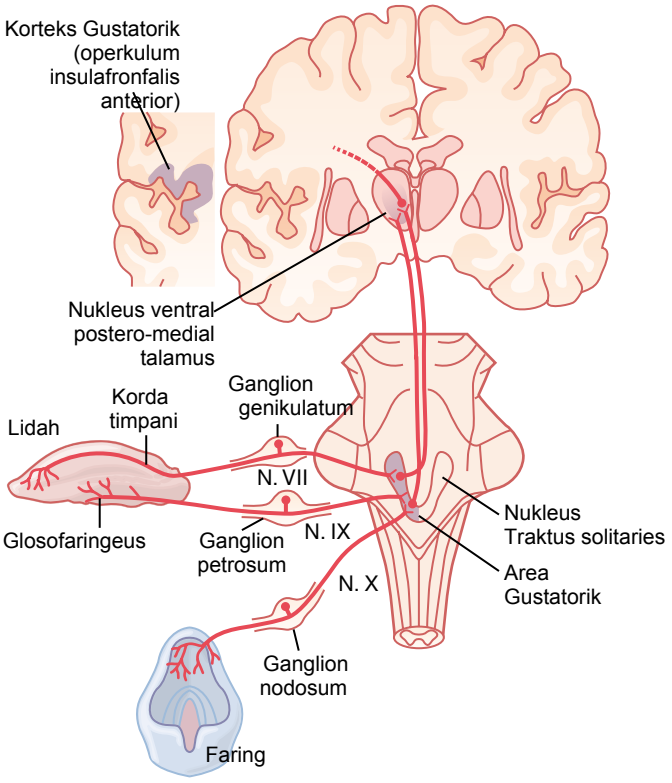
Tipe protein reseptor di setiap vilus pengecap menentukan tipe rasa yang akan diterima. Untuk ion natrium dan ion hidrogen, yang secara berurutan melepaskan sensasi kecap rasa asin dan asam, protein reseptor akan membuka kanal ion yang spesifik pada membran sel kecap di bagian apikal, dengan cara mengaktifkan reseptor. Namun demikian, untuk sensasi rasa manis dan pahit, bagian molekul protein reseptor yang menonjol ke membran di bagian apikal, akan mengaktifkan transmiter caraka kedua (*second messenger transmitter*) di dalam sel, dan caraka kedua ini akan menyebabkan perubahan kimia untuk melepaskan sinyal pengecapan.

**Pembentukan Impuls Saraf oleh *Taste Bud*.** Pada pemberian rangsangan kecap yang pertama kali, kecepatan pelepasan impuls di serat saraf dan *taste bud* akan meningkat sampai puncaknya dalam waktu beberapa detik, tetapi kemudian akan beradaptasi dalam waktu beberapa detik berikutnya, sampai ke tingkat yang lebih rendah dan stabil selama rangsangan kecapnya tetap ada. Jadi, sinyal yang cepat dan kuat akan dihantarkan oleh saraf pengecap, dan sinyal berlanjut yang lebih lemah akan dihantarkan selama *taste bud* tetap terpajan dengan rangsangan kecap.

## Transmisi Sinyal Pengecap ke Sistem Saraf Pusat

Gambar 53-2 memperlihatkan jaras saraf untuk transmisi sinyal pengecap dari lidah dan daerah faringeal ke sistem saraf pusat. Impuls pengecap dari dua pertiga anterior lidah mula-mula akan diteruskan ke *nervus lingualis*, kemudian melalui *korda timpani menuju nervus fasialis*, dan akhirnya *ke traktus solitarius* di batang otak. Sensasi pengecap dari papila sirkumvalata di bagian belakang lidah dan dari daerah posterior rongga mulut dan tenggorokan lainnya, akan ditransmisikan melalui *nervus glossofaringeus* juga ke *traktus solitarius*, tetapi pada tempat yang sedikit lebih posterior. Akhirnya, beberapa sinyal pengecap dari dasar lidah dan bagian-bagian lain di daerah faring, akan dihantarkan ke traktus solitarius melalui *nervus vagus*.

Semua serat pengecapan bersinaps di batang otak bagian posterior dalam *nukleus traktus solitarius*. Nukleus ini mengirimkan neuron orde-kedua ke daerah kecil di n*ukleus medial posterior ventral talamus*, yang terletak sedikit ke medial Dari talamus, neuron orde ketiga dihantarkan ke ujung




**Gambar 53-2** Penghantaran sinyal pengecapan ke sistem saraf pusat.

*bawah girus postsentralis pada korteks serebri parietalis*, tempat neuron ini melipat *ke dalam fisura sylvii*, dan ke dalam *daerah operkular-insular*. Daerah ini terletak sedikit ke lateral, ventral, dan rostral dari daerah untuk sinyal taktil lidah di area somatik serebri I. Dari penjelasan mengenai jaras pengecap ini, dapat terlihat jaras ini mengikuti dengan ketat jaras somatosensorik dari lidah.

### Refleks Pengecapan Bergabung di dalam Batang Otak

Dari traktus solitarius, sejumlah besar impuls pengecapan dihantarkan ke dalam batang otak itu sendiri langsung ke *nukleus salivatorius inferior dan superior*. Kemudian area ini akan menghantarkan sinyal ke kelenjar submandibularis, sublingualis, dan parotis untuk membantu mengendalikan sekresi saliva selama proses menelan dan pencernaan makanan.

**Kecepatan Adaptasi Pengecapan.** Setiap orang mengetahui sensasi pengecapan dapat beradaptasi dengan cepat, sering kali hampir seluruhnya dalam waktu satu atau beberapa menit selama ada rangsangan yang berkesinambungan. Namun, dari penelitian elektrofisiologi terhadap serat saraf pengecap, terlihat bahwa adaptasi *taste bud* sendiri biasanya hanya memberikan peran tidak lebih dari sekitar separuhnya. Oleh karena itu, adaptasi akhir yang sangat luar biasa pada sensasi pengecapan hampir seluruhnya terjadi pada sistem saraf pusat itu sendiri, walaupun mekanisme dan daerahnya belum diketahui. Namun, mekanismenya berbeda dari kebanyakan sistem sensorik lainnya, yang hampir seluruhnya beradaptasi di tingkat reseptor.

### Pilihan Pengecapan dan Pengaturan Pola Makan

*Pilihan pengecapan* hanya berarti bahwa seekor hewan akan memilih jenis makanan tertentu yang lebih disukainya daripada yang lain, dan hewan tersebut secara otomatis menggunakannya untuk membantu mengatur makanan yang dimakannya. Selain itu, pilihan pengecapan sering kali berubah sesuai dengan kebutuhan tubuh akan zat khusus tententu.

Percobaan berikut ini menggambarkan kemampuan hewan untuk memilih makanan sesuai dengan kebutuhan tubuhnya: Pertama-tama, hewan-hewan yang mengalami adrenalektomi dan *kekurangan garam*, secara otomatis akan memilih air yang mempunyai kandungan natrium klorida yang tinggi dibandingkan air murni, dan keadaan ini sering kali cukup memenuhi kebutuhan tubuh dan mencegah kematian akibat kekurangan garam. Kedua, hewan yang disuntik dengan insulin dalam jumah besar akan mengalami kekurangan gula darah, dan hewan tersebut secara otomatis akan memilih makanan yang paling manis dari berbagai sampel. Ketiga, hewan yang mengalami paratiroidektomi dan kekurangan kalsium, secara otomatis akan memilih air minum dengan kandungan kalsium klorida yang tinggi.

Fenomena serupa juga ditemukan di kehidupan sehari-hari. Sebagai contoh, "batu garam" di daerah gurun terbukti akan menarik hewan-hewan dari daerah yang jauh. Manusia juga akan menolak setiap makanan yang mempunyai sensasi afektif yang tidak enak. Hal tersebut di berbagai keadaan dapat melindungi tubuh kita dari zat yang memang tidak dikehendaki.

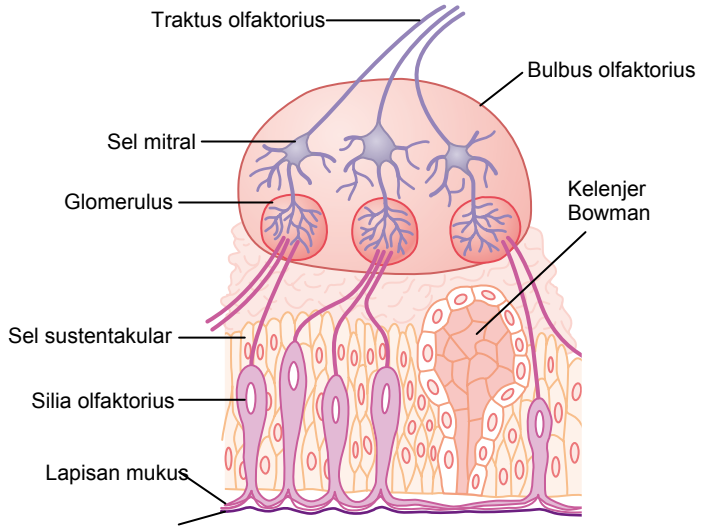
Fenomena pilihan pengecapan hampir selalu berasal dari beberapa mekanisme yang terdapat pada sistem saraf pusat dan bukan dari mekanisme pada reseptoro pengecapan itu sendiri, walaupun reseptor memang sering kali menjadi peka terhadap nutrien yang dibutuhkan. Alasan yang penting untuk berpendapat pilihan pengecapan merupakan fenomena sistem saraf pusat, adalah bahwa pengalaman terdahulu dengan rasa yang tidak enak atau enak akan sangat berperan penting dalam menentukan pilihan pengecapan seseorang. Sebagai contoh, jika seseorang merasa sakit segera sesudah makan jenis makanan tertentu, orang tersebut umumnya akan membentuk pilihan pengecapan yang negatif, atau *menghindari pengecapan* makanan tertentu di kemudian hari; hal serupa juga dapat ditemukan pada hewan tingkat rendah.

## Indra Penghidu

Penghidu adalah indra yang paling sedikit dimengerti. Keadaan ini sebagian disebabkan karena indra penghidu merupakan fenomena subjektif yang tidak mudah dipelajari pada hewan-hewan tingkat rendah. Kendala lain yang menambah kerumitan adalah pada manusia indra penghidu tidak berkembang sempurna dibandingkan sebagian besar hewan tingkat rendah.

### Membran Olfaktorius

Membran olfaktorius, yang gambaran histologinya diperlihatkan pada Gambar 53-3, terletak di bagian superior di setiap rongga hidung. Di sebelah medial, membran olfaktorius terlipat ke bawah di sepanjang permukaan septum superior; di sebelah lateral terlipat di atas konkha superior dan bahkan di atas sebagian kecil dari permukaan atas konkha medial. Di setiap rongga hidung, membran olfaktorius mempunyai luas permukaan sekitar 2,4 $cm_2$.

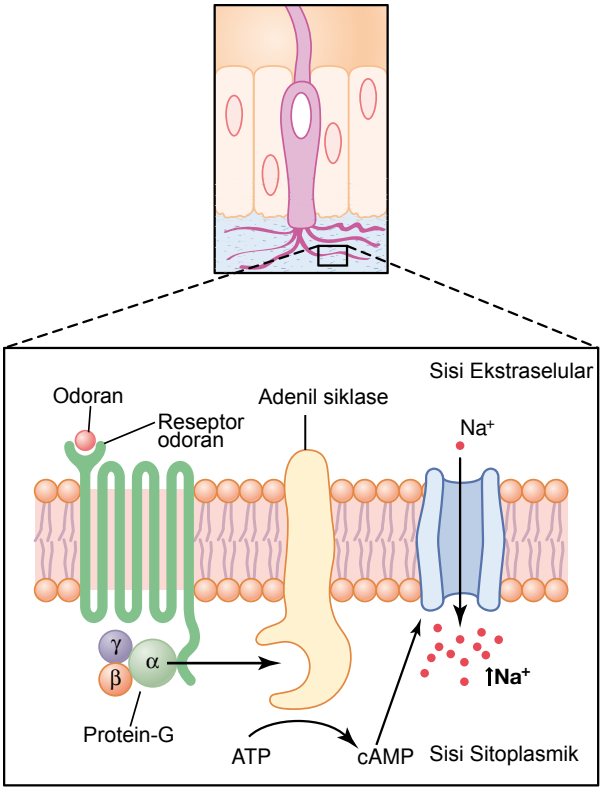



**Gambar 53-3** Susunan membran olfaktorius dan bulbus oltaktorius, dan hubungannya dengan traktus olfaktorius.

Sel-Sel Olfaktorius. Sel-sel reseptor untuk sensasi penghidu adalah sel-sel olfaktorius (lihat Gambar 53-3),yang pada dasarnya merupakan sel saraf bipolar yang berasal dari sistem saraf pusat itu sendiri. Terdapat sekitar 100 juta sel seperti ini pada epitel olfaktorius yang tersebar di antara sel-sel sustentakular (sel penyangga), seperti terlihat pada Gambar 53-3. Ujung mukosa dan sel olfaktorius membentuk tonjol, yang dari tempat ini akan dikeluarkan 4 sampai 25 rambut olfaktorius (juga disebut silia olfaktorius), yang berdiameter 0,3 μm dan panjangnya sampai 200 μm, terproyeksi ke dalam mukus yang melapisi permukaan dalam rongga hidung. Silia olfaktorius yang terproyeksi ini akan membentuk alas yang padat pada mukus, dan ini adalah silia yang akan bereaksi terhadap bau di udara, dan kemudian akan merangsang sel-sel olfaktorius, seperti yang akan dibicarakan berikut. Pada membran olfaktorius, di antara sel-sel olfaktorius tersebar banyak kelenjar Bowman yang kecil, yang menyekresi mukus ke permukaan membran olfaktorius.

## Perangsangan Sel-Sel Olfaktorius

Mekanisme Eksitasi pada Sel-Sel Olfaktorius. Bagian sel olfaktorius yang memberi respons terhadap rangsang kimia olfaktorius adalah silia olfaktorius. Zat yang berbau, yang tercium pada saat kontak dengan permukaan membran olfaktorius, mula-mula menyebar secara difus ke dalam mukus yang menutupi silia. Selanjutnya, akan berikatan dengan protein reseptor di membran setiap silium (Gambar 53-4). Setiap protein reseptor sebenarnya merupakan molekul panjang yang di membran melipat ke arah dalam dan ke arah luar kira-kira sebanyak tujuh kali. Bau tersebut berikatan dengan bagian protein reseptor yang melipat ke arah luar. Namun demikian, bagian dalam protein yang melipat akan saling berpasangan untuk membentuk protein-G, yang merupakan kombinasi dari tiga subunit. Pada perangsangan protein reseptor, subunit alfa akan memecahkan diri dari protein-G dan segera mengaktivasi adenilat siklase, yang melekat pada sisi dalam membran siliar di dekat badan sel reseptor. Siklase yang teraktivasi kemudian mengubah banyak molekul adenosin trifosfat intrasel menjadi adenosin monofosfat siklik (cAMP). Akhirnya, cAMP ini mengaktivasi protein membran lain di




**Gambar 53-4** Ringkasan transduksi sinyal penghidu. Pengikatan zat berbau pada reseptor G-coupled proteln menyebabkan pengaktifan adenilat siklase, yang akan mengubah adenosin trifosfat (ATP) menjadi adenosin monofosfat siklik (cAMP). cAMP kemudian mengaktifkan kanal natrium berpintu yang akan meningkatkan masuknya natrium dan menyebabkan depolarisasi sel, merangsang neuron olfaktorius dan menghantarkan potensial aksi ke susunan saraf pusat.

dekatnya, yaitu gerbang kanal ion natrium, yang akan membuka "gerbang" dan memungkinkan sejumlah besar ion natrium mengalir melewati membran ke dalam sitoplasma sel reseptor. Ion natrium akan meningkatkan potensial listrik ke arah positif di sisi dalam membran sel, sehingga merangsang neuron olfaktorius dan menghantarkan potensial aksi ke sistem saraf pusat melalui nervus olfaktorius.

Makna yang penting dari mekanisme ini pada aktivasi saraf-saraf olfaktorius adalah bahwa mekanisme tersebut sangat melipatgandakan efek perangsangan, bahkan dari bau yang paling lemah sekalipun. Untuk ringkasnya: (1) Aktivasi protein reseptor oleh substansi bau dapat mengaktivasi kompleks protein-G. (2) Hal ini kemudian mengaktivasi banyak molekul adenilat siklase di bagian dalam membran sel olfaktorius. (3) Selanjutnya, hal ini akan menyebabkan pembentukan jumlah molekul cAMP menjadi berkali lipat lebih banyak. (4) Akhirnya, cAMP tetap membuka kanal ion natrium yang jumlahnya semakin banyak. Oleh karena itu, bau tertentu dengan konsentrasi yang paling kecil, tetap dapat memulai rangkaian efek yang akan membuka banyak sekali kanal natrium. Hal ini menimbulkan sensitivitas yang sangat besar pada neuron-neuron olfaktorius, meskipun jumlah bau itu sedikit sekali.

Untuk merangsang sel-sel olfaktorius, selain mekanisme kimiawi dasar masih terdapat beberapa faktor fisik yang memengaruhi derajat perangsangan. Pertama, hanya zat

yang dapat menguap yang dapat tercium baunya, yaitu yang dapat terhirup ke dalam hidung. Kedua, zat yang merangsang tersebut paling tidak harus bersifat sedikit larut dalam air, sehingga bau tersebut dapat melewati mukus untuk mencapai silia olfaktorius. Ketiga, lebih baik bila ini akan sangat membantu bagi bau sedikit larut dalam lemak, diduga karena bagian lipid pada silium itu sendiri merupakan penghalang yang lemah terhadap bau yang tidak larut dalam lemak.

### Potensial Membran dan Potensial Aksi pada Sel-Sel Olfaktorius.

Potensial membran di dalam sel¬sel olfaktorius yang terangsang, yang diukur oleh mikroelektroda, rata-rata sekitar –55 milivolt. Pada nilai potensial ini, sebagian besar sel secara terus-menerus akan menghasilkan potensial aksi dengan kecepatan yang sangat lambat, dengan variasi mulai dari satu kali setiap 20 detik sampai dua atau tiga kali per detik.

Kebanyakan bau menyebabkan depolarisasi pada membran sel olfaktorius, dengan menurunkan potensial negatif di dalam sel dari nilai normal yakni –55 milivolt sampai –30 milivolt atau bahkan lebih rendah lagi sehingga mengubah voltase ke arah yang positif. Bersamaan dengan ini, jumlah potensial aksi meningkat sampai 20 hingga 30 per detik, yang merupakan kecepatan yang tinggi untuk nervus olfaktorius yang berukuran kecil.

Dalam kisaran yang lebih luas, kecepatan impuls nervus olfaktorius akan berubah secara hampir sebanding dengan logaritma kekuatan rangsang, yang memperlihatkan reseptor olfaktorius ini mengikuti prinsip-prinsip transduksi yang mirip dengan yang terjadi pada reseptor sensorik lainnya

Adaptasi Cepat Sensasi Penghidu. Sekitar 50 persen reseptor olfaktorius akan beradaptasi pada detik pertama atau setelah rangsang. Sesudah itu, reseptor akan sangat sedikit dan lambat beradaptasi. Namun dari pengalaman, kita semua tahu sensasi bau dapat beradaptasi dengan jelas hampir dalam waktu satu menit atau segera sesudah memasuki lingkungan yang berbau kuat. Oleh karena adaptasi psikologis ini jauh lebih besar daripada derajat adaptasi reseptor itu sendiri, hampir dapat dipastikan bahwa sebagian besar adaptasi tambahan terjadi dalam sistem saraf pusat. Hal ini tampaknya juga terjadi pada sensasi pengecapan.

Mekanisme persarafan untuk adaptasi yang diajukan adalah sebagai berikut: Sejumlah besar serat saraf sentrifugal melintas dari daerah olfaktorius di otak ke belakang sepanjang traktus olfaktorius, dan berakhir pada sel-sel inhibitor khusus pada bulbus olfaktorius, yaitu sel granula. Diduga sesudah rangsang olfaktorius, sistem saraf pusat dengan segera membentuk penghambatan umpan balik yang kuat untuk menekan penerusan sinyal penghidu melalui bulbus olfaktorius.

## Mencari Sensasi Utama Penghidup

Dahulu, sebagian besar ahli fisiologi percaya bahwa sebagian besar sensasi penghidu berasal dari sejumlah kecil sensasi utama, dengan cara yang sama seperti pada penglihatan dan pengecapan yang terdiri atas beberapa sensasi utama. Berdasarkan penelitian psikologis, telah diusahakan untuk mengklasifikasikan sensasi-sensasi ini menjadi sebagai berikut.

1. Bau kamper
2. Bau *musk*
3. Harum bunga-bungaan (*floral*)
4. Bau pepermin
5. *Ethereal*
6. Bau yang tajam (pungent)
7. Busuk (putrid)

Perlu diperhatikan daftar ini tidak benar-benar mewakili sensasi penghidu utama yang sesungguhnya. Pada tahun-tahun terakhir ini, beberapa petunjuk termasuk penelitian yang spesifik terhadap gen-gen yang menyandi protein-protein reseptor, menunjukkan sedikitnya 100 sensasi penghidu utama perbedaan yang sangat mencolok bila dibandingkan dengan hanya tiga sensasi warna utama yang dideteksi melalui penglihatan dan hanya lima sensasi pengecapan utama yang dapat dideteksi oleh lidah. Beberapa penelitian berpendapat mungkin ada paling sedikit 1.000 tipe reseptor bau. Hal-hal pendukung selanjutnya untuk berbagai sensasi penghidu utama, adalah bahwa ada orang yang tidak peka terhadap bau dari satu zat tertentu; ketidakpekaan seperti ini sudah teridentifikasi untuk lebih dari 50 zat yang berbeda. Diperkirakan ketidakpekaan bau untuk setiap zat mencerminkan kurangnya protein reseptor yang cocok pada sel-sel olfaktorius untuk zat tertentu.

"**Sifat Afektif Penghidu**." Penghidu, walaupun lebih banyak pada pengecapan, mempunyai kualitas afektif berupa *menyenangkan* atau *tidak menyenangkan*. Oleh karena itulah, penghidu bahkan lebih penting daripada pengecapan dalam memilah makanan. Selain itu, orang yang sebelumnya pernah memakan makanan yang dirasakannya tidak enak sering kali akan merasa mual hanya dengan mencium bau makanan yang sama untuk kedua kalinya. Namun sebaliknya, bau parfum dengan kualitas yang sesuai dapat menjadi perangsang kuat untuk emosi seseorang. Selain itu, pada beberapa hewan tingkat rendah, bau merupakan perangsang gairah seksual yang utama.

**Ambang Batas Penghidu.** Salah satu karakteristik dasar penghidu adalah zat perangsang di udara dalam jumlah yang sedikit saja sudah dapat menimbulkan sensasi penghidu. Sebagai contoh, zat *metilmerkaptan* dapat tercium walaupun hanya ditemukan $^{1}/_{25}$ triliun per gram di dalam setiap mililiter udara. Oleh karena ambang batas yang sangat rendah ini, zat tersebut dicampurkan pada gas alam, untuk memberi bau pada gas sehingga dapat mendeteksi apabila ada sejumlah kecil gas bocor dari pipanya.

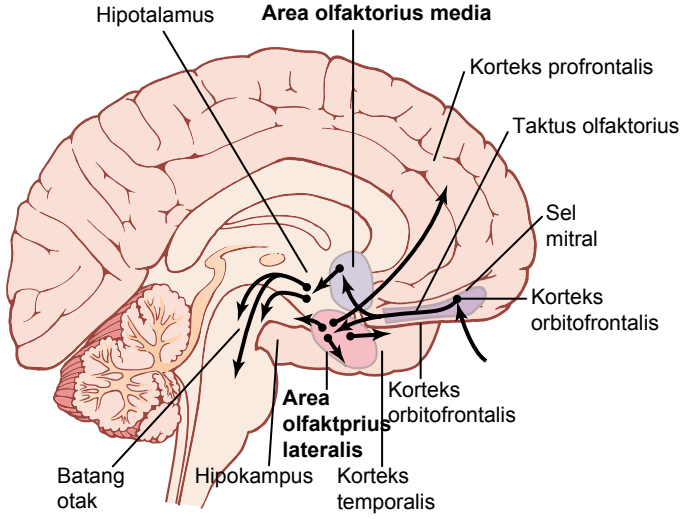
**Gradasi Intensitas Penghidu.** Walaupun ambang batas konsentrasi zat yang mengeluarkan bau sangat kecil, untuk banyak bau-bauan (bahkan mungkin sebagian besar), hanya dengan konsentrasi 10 sampai 50 kali di atas nilai ambang batas, dapat menghasilkan intensitas bau yang maksimal. Ini berbeda dengan kebanyakan sistem sensorik tubuh yang lainnya, yang memerlukan kisaran perbedaan intensitas yang sangat besar misalnya, 500.000 berbanding 1 untuk mata dan 1 triliun berbanding 1 untuk telinga. Perbedaan ini mungkin dapat dijelaskan oleh kenyataan bahwa sistem penghidu lebih dihubungkan dengan proses deteksi ada atau tidak adanya bau daripada deteksi kuantitatif intensitasnya.

## Penghantaran Sinyal-Sinyal Penghidu ke Sistem Saraf Pusat

Bagian olfaktorius otak merupakan salah satu struktur otak yang pertama berkembang pada hewan primitif, dan sebagian besar otak lainnya yang tersisa berkembang di sekitar olfaktorius ini. Pada kenyatannya, bagian otak yang merupakan asal mula olfaksi ini kemudian berkembang menjadi struktur dasar otak yang mengendalikan emosi dari aspek perilaku lainnya pada manusia; sistem ini kita sebut *sistem limbik*, dibahas pada Bab 58.

**Penghantaran Sinyal-Sinyal Olfaktorius ke Bulbus Olfaktorius**. *Bulbus olfaktorius* diperlihatkan pada Gambar 53-5. Serat saraf yang kembali dari bulbus disebut *nervus kranialis 1*, atau *traktus olfakiorius*. Namun demikian, sebenarnya kedua traktus dan bulbus merupakan pertumbuhan jaringan otak dari dasar otak ke arah anterior; pembesaran yang berbentuk bulat pada ujungnya, disebut *bulbus olfaktorius*, terletak pada *lamina kribriformis* yang memisahkan rongga otak dari bagian atas rongga hidung. Lamina kribriformis memiliki banyak lubang kecil yang merupakan tempat masuknya saraf-saraf kecil dalam jumlah yang sama naik dari membran olfaktorius di rongga hidung memasuki bulbus olfaktorius di rongga kranial. Gambar 53-3 menggambarkan hubungan yang erat antara sel-sel olfaktorius di membran olfaktorius dengan bulbus olfaktorius, yang memperlihatkan akson-akson pendek dan sel olfaktorius berakhir di struktur globular multipel di dalam bulbus olfaktorius yang disebut *glomeruli*. Setiap bulbus memiliki beberapa ribu macam glomeruli, masing-masing merupakan ujung dari sekitar 25.000 akson yang berasal dari sel-sel olfaktorius. Setiap glomerulus juga merupakan ujung untuk dendrit yang berasal dari sekitar 25 sel-sel mitral yang besar dan sekitar 60 sel-sel berumbai yang lebih kecil, dengan badan sel yang terletak di bulbus olfaktorius pada bagian superior glomeruli. Dendrit ini menerima sinaps dari saraf sel olfaktorius, sel mitral dan sel berumbai yang mengirimkan akson-akson melalui traktus olfaktorius untuk menghantarkan sinyal-sinyal olfaktorius ke tingkat yang lebih tinggi di sistem saraf pusat.

Beberapa penelitian menunjukkan glomeruli yang berbeda akan memberi respons bau yang berbeda pula. Kemungkinan glomeruli merupakan tempat sebenarnya untuk menganalisis berbagai sinyal bau yang dihantarkan ke sistem saraf pusat.




**Gambar 53-5** Hubungan persarafan sistem olfaktorius.

## Jaras-Jaras Olfaktorius yang Paling Tua, yang Kurang Tua, dan yang Paling Baru Masuk ke Sistem Saraf pusat

Traktus olfaktorius memasuki otak pada sambungan anterior antara mesensefalon dan serebrum; di sini, traktus akan terbagi menjadi dua jaras, seperti yang tampak dalam Gambar 53-5, satu berjalan di sebelah medial menuju *area olfaktorius medial*, dan yang lain berjalan di sebelah lateral menuju *area olfaktorius lateral*. Area olfaktorius medial mewakili sistem olfaktorius yang paling tua, sedangkan area olfaktorius lateral merupakan input untuk (1) sistem olfaktorius yang tua dan (2) sistem yang paling baru.

**Sistem Olfaktorius yang PalingTua—Area Olfaktorius Medial.** Area olfaktorius medial terdiri atas sekelompok nuklei yang terletak di bagian tengah basal otak tepat di anterior hipotalamus. Sebagian besar bentuk yang mencolok ini adalah *nuklei septum*, yang merupakan nuklei di garis tengah yang masuk ke dalam hipotalamus dan bagian primitif lainnya dalam sistem limbik otak. Sistem ini merupakan area di otak yang paling berkaitan dengan perilaku dasar (dibahas dalam Bab 58).

Makna penting area olfaktorius medial ini paling baik dimengerti dengan memperhatikan apa yang terjadi pada binatang ketika area olfaktorius lateral pada kedua sisi otaknya diangkat dan hanya sistem medial yang tersisa. Jawabannya adalah bahwa area ini hampir tidak banyak memengaruhi respons primitif terhadap olfaksi, seperti menjilat bibir, salivasi, dan respons makan lainnya yang disebabkan oleh bau makanan, atau dorongan emosi primitif yang berkaitan dengan bau. Sebaliknya, pengangkatan area lateral akan menghapus refleks-refleks olfaktorius yang telah terkondisi dan lebih kompleks.

**Sistem Olfaktorius yang Kurang Tua—Area Olfaktorius Lateral.** Area olfaktorius lateral terutama terdiri atas korteks prepiriformis dan korteks piriformis ditambah bagian kortikal nuklei amigdaloid. Dari daerah ini, jaras sinyal berjalan ke hampir semua bagian sistem limbik, terutama ke bagian yang kurang primitif, seperti hipokampus, yang tampaknya menjadi hal paling penting dalam proses belajar untuk menyukai atau tidak menyukai makanan tertentu yang bergantung pada pengalaman seseorang terhadap makanan. Sebagai contoh, diyakini bahwa area olfaktorius lateral ini dan hubungannya yang banyak dengan sistem perilaku limbik, menyebabkan seseorang mengembangkan sikap antipatinya terhadap makanan yang menyebabkan mual dan muntah

Gambaran penting area olfaktorius lateral adalah sebagian besar jaras sinyal dari area ini langsung masuk ke bagian korteks serebri yang lebih tua, yang disebut *paleokorteks dalam bagian anteromedial lobus temporalis*. Ini adalah satu-satunya area dari seluruh korteks serebri, yang merupakan tempat sinyal sensorik berjalan langsung ke korteks tanpa terlebih dahulu melewati talamus.

**Jaras yang Lebih Baru.** Suatu jaras olfaktorius yang lebih baru, yang berjalan melalui talamus, melewati dorsomedial nukleus talami kemudian ke kuadran lateroposterior korteks orbitofrontalis telah ditemukan. Berdasarkan penelitian pada monyet, sistem yang lebih baru ini kemungkinan membantu dalam menganalisis bau secara sadar.

**Ringkasan.** Jadi, terdapat sistem olfaktorius paling tua yang mencetuskan refleks olfaktorius dasar, sistem kurang tua yang memberikan pengaturan otomatis tetapi sebagian berasal dari pengendalian yang telah dipelajari mengenai asupan makanan dan penolakan terhadap makanan yang tidak sehat dan beracun, dan sistem yang lebih baru yang sebanding dengan sebagian besar sistem sensorik kortikal lainnya dan digunakan untuk persepsi dan analisis olfaksi secara sadar.

**Pengendalian Sentrifugal terhadap Aktivitas di Bulbus Olfaktorius oleh Sistem Saraf Pusat.** Banyak serat saraf yang berasal dari bagian olfaktorius otak akan berjalan keluar dari otak ke traktus olfaktorius menuju bulbus olfaktorius (yaitu secara "sentrifugal" dari otak ke bagian perifer). Serat-serat ini akan berakhir pada sejumlah besar sel-sel granula kecil yang terletak di antara sel-sel mitral dan sel-sel berumbai pada bulbus olfaktorius. Sel-sel granula mengirimkan sinyal ke sel-sel mitral dan sel-sel berumbai. Hambatan umpan balik dianggap merupakan cara untuk membantu mempertajam kemampuan seseorang untuk membedakan antara bau yang satu dengan yang lain.

## Daftar Pustaka


Bermudez-Rattoni F: Molecular mechanisms of taste-recognition memory, *Nat Rev Neurosci* 5:209, 2004.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, et al: The receptors and cells for mammalian taste, *Nature* 444:288, 2006.

Frank ME, Lundy RF Jr, Contreras RJ: Cracking taste codes by tapping into sensory neuron impulse traffic, *Prog Neurobiol* 86:245, 2008.

Gaillard D, Passilly-Degrace P, Besnard P: Molecular mechanisms of fat preference and overeating, *Ann N Y Acad Sci* 1141:163, 2008.

Housley GD, Bringmann A, Reichenbach A: Purinergic signaling in special senses, *Trends Neurosci* 32:128, 2009.

Keller A, Vosshall LB: Better smelling through genetics: mammalian odor perception, *Curr Opin Neurobiol* 18:364, 2008.

Lowe G: Electrical signaling in the olfactory bulb, *Curr Opin Neurobiol* 13:476, 2003.

Mandairon N, Linster C: Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals, *J Neurophysiol* 101:2204, 2009.

Margolskee RF: Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction, *J Biol Chem* 277:1, 2002.

Matthews HR, Reisert J: Calcium, the two-faced messenger of olfactory transduction and adaptation, *Curr Opin Neurobiol* 13:469, 2003. Menini A, Lagostena L, Boccaccio A: Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex, *News Physiol Sci* 19:101, 2004.

Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors, *Nat Rev Neurosci* 5:263, 2004.

Montmayeur JP, Matsunami H: Receptors for bitter and sweet taste, *Curr Opin Neurobiol* 12:366, 2002.

Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, et al: Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb, *Physiol Rev* 86:409, 2006.

Nei M, Niimura Y, Nozawa M: The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity, *Nat Rev Genet* 9:951, 2008.

Roper SD: Signal transduction and information processing in mammalian taste buds, *Pflugers Arch* 454:759, 2007.

Simon SA, de Araujo IE, Gutierrez R, et al: The neural mechanisms of gustation: a distributed processing code, *Nat Rev Neurosci* 7:890, 2006.

Smith DV, Margolskee RF: Making sense of taste, *Sci Am* 284:32, 2001.

UNIT XI

# Sistem Saraf: C. Neurofisiologi Motorik dan Integratif


| | |
|---|---|
| 54. | Fungsi Motorik Medula Spinalis; Refleks-Refleks Medula Spinalis |
| 55. | Pengaturan Fungsi Motorik oleh Korteks dan Batang Otak |
| 56. | Kontribusi Serebelum dan Ganglia Basalis pada Seluruh Pengendalian Motorik |
| 57. | Korteks Serebri, Fungsi Intelektual Otak, Proses Belajar dan Memori |
| 58. | Mekanisme Perilaku dan Motivasi pada Otak-Sistem Limbik dan Hipotalamus |
| 59. | Aktivitas Otak-Tidur; Gelombang Otak, Epilepsi, Psikosis |
| 60. | Sistem Saraf Otonom dan Medula Adrenal |
| 61. | Aliran Darah Serebral, Cairan Serebrospinal, dan Metabolisme Otak |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Fungsi Motorik Medula Spinalis; Refleks-Refleks Medula Spinalis



Informasi sensorik akan diintegrasikan di semua tingkat sistem saraf dan menyebabkan respons motorik tepat, yang dimulai di medula spinalis dengan refleks-refleks otot yang relatif sederhana, meluas ke batang otak dengan respons yang lebih kompleks, dan akhirnya, meluas ke serebrum, tempat keterampilan otot yang paling kompleks dikendalikan.

Dalam bab ini, kita akan membahas mengenai peraturan fungsi otot oleh medula spinalis. Tanpa sirkuit neuronal khusus pada medula, bahkan sistem pengatur motorik yang paling kompleks sekali pun dalam otak tidak dapat menghasilkan gerakan otot dengan tujuan-tujuan tertentu. Sebagai contoh, tidak ada sirkuit neuronal di mana pun dalam otak yang menghasilkan gerakan spesifik tungkai ke depan ke belakang (*to-and-fro*) yang diperlukan pada waktu berjalan. Justru sirkuit untuk pergerakan ini ada di dalam medula, dan otak secara sederhana mengirimkan sinyal *perintah* ke medula spinalis untuk membuat proses berjalan menjadi gerakan.

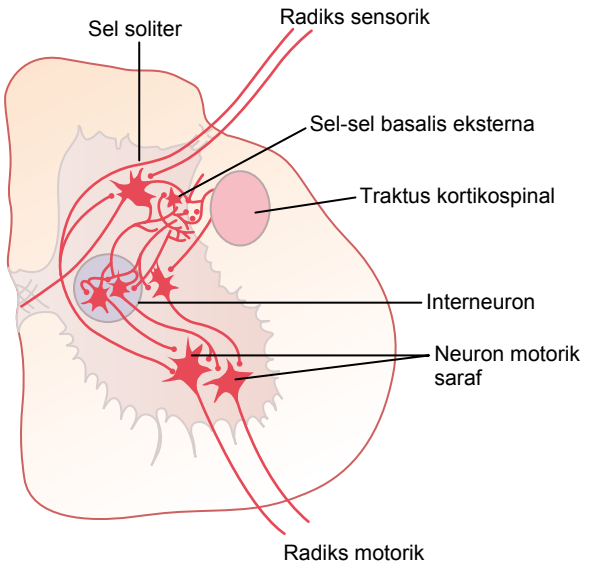
Walau demikian, kita tidak boleh meremehkan peranan otak, karena otak memberi arahan yang mengatur urut-urutan aktivitas medula spinalis untuk memulai gerakan dengan perubahan arah, kekuatan, atau kecepatan bila diperlukan, mencondongkan tubuh ke depan selama terjadi percepatan, untuk mengubah gerakan dari berjalan menjadi melompat bila diperlukan, dan terus-menerus mengawasi dan mengatur keseimbangan. Semua hal ini dilakukan melalui "analisis" dan "perintah" yang dibangkitkan di dalam otak. Tetapi hal ini juga memerlukan banyak sirkuit neuronal pada medula spinalis yang merupakan objek perintah tersebut. Sirkuit ini memungkinkan terjadinya semua kendali motorik, kecuali sebagian kecil kendali langsung pada otot.

## Organisasi Medula Spinatis untuk Fungsi Motorik

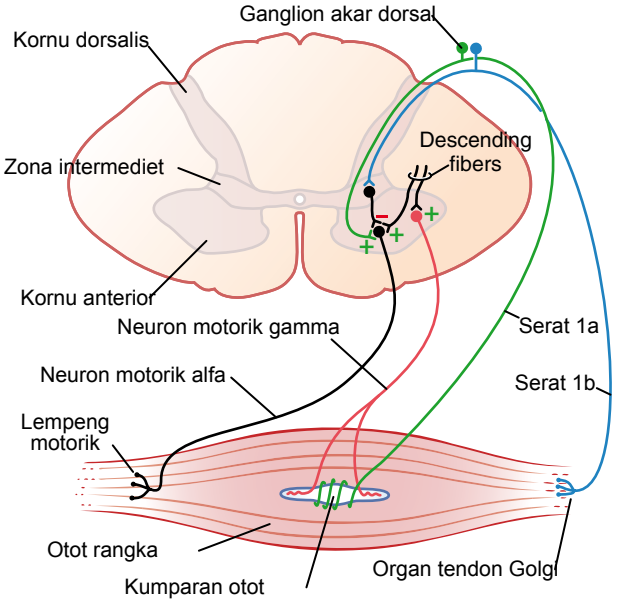
Substansia grisea medula merupakan area integrasi bagi refleks-refleks medula. Gambar 54-1 menggambarkan susunan yang khas substansia grisea medula spinalis dalam satu segmen. Sinyal-sinyal sensorik hampir seluruhnya memasuki medula spinalis melalui radiks sensorik (posterior). Sesudah memasuki medula spinalis, setiap sinyal sensorik akan menuju dua tempat tujuan yang terpisah. (1) Satu cabang saraf sensorik akan berakhir segera setelah memasuki substansia grisea medula spinalis dan akan memulai refleks lokal di segmen yang bersangkutan serta efek-efek lokal lainnya. (2) Cabang lainnya mentransmisikan sinyal ke sistem saraf pusat yang lebih tinggi ke tingkat yang lebih tinggi di medula spinalis sendiri, ke batang otak, atau bahkan ke korteks serebri, seperti yang telah dijelaskan dalam bab sebelumnya.

Setiap segmen medula spinalis (pada tingkat setiap saraf spinal) mempunyai beberapa juta neuron dalam substansia griseanya. Di samping neuron sensorik pemancar seperti yang telah dibicarakan dalam Bab 47 dan 48, neuron-neuron ini terdapat dalam dua jenis, iaitu (1) *neuron motorik anterior* dan (2) *interneuron.*

**Neuron Motorik Anterior.** Pada setiap segmen radiks anterior substansia grisea terdapat beberapa ribu neuron yang berukuran 50 sampai 100 persen lebih besar daripada neuron-neuron lainnya dan disebut sebagai neuron motorik anterior (Gambar 54-2). Neuron-neuron ini keluar meninggalkan medula spinalis melalui radiks anterior dan langsung mengi-nervasi serat-serat otot rangka. Neuron-neuron tersebut terdiri atas dua jenis neuron, yaitu *neuron motorik alfa* dan *neuron motorik gamma.*




**Gambar 54-1** Hubungan antara serat-serat sensorik dan serat-serat kortikospinal yang berkaitan dengan interneuron dan neuron motorik anterior medula spinalis.

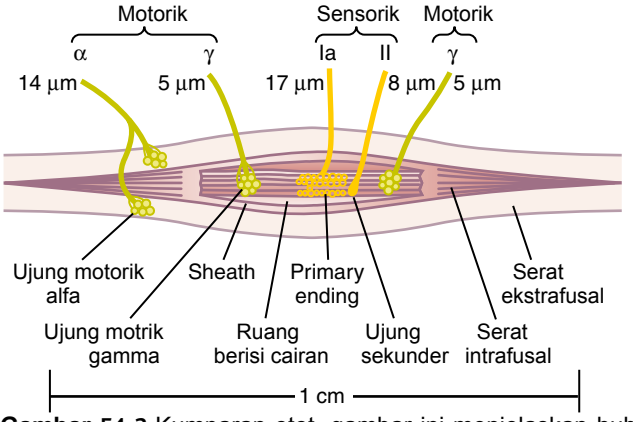



**Gambar 54-2** Serat sensorik perifer dan neuron-neuron motorik anterior yang mempersarafi otot rangka.

**Neuron Motorik Alfa.** Neuron motorik alfa menjulurkan serabut saraf motorik tipe A alfa (A*a)* yang besar, berdiameter 14 gm; serabut tersebut bercabang beberapa kali setelah memasuki otot dan mempersarafi serat-serat otot rangka yang besar. Perangsangan pada satu serat saraf alfa akan mengeksitasi tiga sampai beberapa ratus serat otot rangka, yang secara kolektif disebut sebagai *unit motorik*. Penjalaran impuls saraf yang menuju otot rangka dan perangsangannya pada unit motorik otot telah dibicarakan pada Bab 6 dan 7.

**Neuron Motorik Gamma.** Bersama dengan neuron motorik alfa yang menyebabkan kontraksi serat otot rangka, neuron motorik gamma yang berukuran jauh lebih kecil dan jumlahnya sekitar satu setengah kali lebih banyak, berlokasi di radiks anterior medula spinalis. Neuron motorik gamma ini mengirimkan impuls melalui serat saraf motorik jenis A gamma (Ay) yang lebih kecil, berdiameter rata-rata 5 grn, ke serat otot rangka khusus yang kecil, yang disebut *serat intrafusal*, diperlihatkan pada Gambar 54-2 dan 54-3. Serat ini membentuk bagian tengah kumparan otot, yang membantu mengatur "tonus" otot dasar, seperti akan dibicarakan kemudian pada bab ini.

**Interneuron.** Interneuron dapat dijumpai di semua daerah substansia grisea medula spinalis dalam kornu dorsalis, kornu anterior, dan area-area lain yang terletak di antara kedua area tersebut, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 54-1. Jumlah sel-sel ini kira-kira 30 kali jumlah neuron motorik anterior. Neuron ini kecil dan sangat mudah dirangsang, sering kali mengeluarkan aktivitas spontan dan mampu mengirimkan impuls dengan kecepatan sampai 1.500 kali per detik. Neuron ini saling berhubungan satu sama lain, dan sebagian besar secara langsung mempersarafi neuron motorik anterior, seperti yang digambarkan pada Gambar 54-1. Hubungan di antara interneuron dan neuron motorik anterior ber-




**Gambar 54-3** Kumparan otot, gambar ini menjelaskan hubungan dengan bagian ekstrafusal yang besar dalam serabut otot rangka. Perhatikan juga persarafan motorik dan sensorik bagi kumparan otot.

tanggung jawab untuk sebagian besar fungsi integrasi medula spinalis seperti yang dibicarakan pada akhir bab ini.

Pada dasarnya seluruh tipe sirkuit neuron seperti yang telah diuraikan dalam Bab 46 dapat dijumpai dalam kumpulan sel interneuron medula spinalis, meliputi sirkuit jenis *divergen, konvergen, sirkuit yang mengeluarkan rangsang secara berulang*, dan sirkuit jenis lain. Pada bab ini, kita akan mempelajari banyak aplikasi dari bermacam¬macam sirkuit dalam hal gambaran kerja refleks spesifik oleh medula spinalis.

Hanya beberapa sinyal sensorik yang datang dari saraf-saraf spinal atau sinyal dari otak berakhir secara langsung di neuron motorik anterior. Sebaliknya, hampir seluruh sinyal tersebut mula-mula akan dihantarkan melalui interneuron, tempat sinyal tersebut diolah secara tepat. Jadi, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 54-1, traktus kortikospinalis dan otak diperlihatkan hampir seluruhnya berakhir di interneuron spinalis, tempat sinyal-sinyal dari traktus tersebut digabungkan dengan traktus spinalis lain atau saraf-saraf spinal sebelum akhirnya berkonvergensi menuju ke neuron motorik anterior untuk mengatur fungsi otot.

**Sel-Sel Renshaw Mentransmisi Sinyal-Sinyal Inhibisi ke Neuron Motorik di Sekitarnya. Dalam** Dalam radiks anterior medula spinalis, berdekatan dengan neuron motorik, terdapat juga neuron-neuron kecil yang jumlahnya banyak, yang disebut sel *Renshaw*. Setelah akson neuron motorik anterior meninggalkan badan neuron, cabang-cabang kolateral dari akson ini langsung berhubungan dengan sel Renshaw di dekatnya. Sel ini merupakan sel inhibisi yang mengirim sinyal inhibisi ke neuron motorik sekelilingnya. Jadi, perangsangan pada setiap neuron motorik cenderung menimbulkan inhibisi pada neuron-neuron motorik yang berdekatan, suatu efek yang disebut *inhibisi lateral*. Efek ini penting karena alasan berikut: Sistem motorik tersebut menggunakan inhibisi lateral untuk memfokuskan, atau mempertajam sinyal-sinyalnya seperti juga sistem sensorik dalam menggunakan prinsip yang sama tersebut, sehingga memungkinkan transmisi sinyal-sinyal utama/primer merambat tanpa hambatan ke arah yang diinginkan, dan menekan kecenderungan menyebarnya sinyal-sinyal ke arah lateral.

**Hubungan Multisegmen dari Satu Tingkat Medula Spinatis ke Tingkat Lainnya—Serat Propriospinal**

Lebih dari separuh serat saraf asendens dan desendens pada medula spinalis merupakan serat propriospinal. Serat-serat ini berjalan dari satu segmen medula menuju segmen lainnya. Selain itu, seperti serat-

sensorik sewaktu memasuld medula spinalis dari radiks posterior, serabut tersebut akan terbagi dua dan bercabang ke atas dan ke bawah medula spinalis; beberapa cabangnya hanya mengirimkan sinyal menuju satu atau dua segmen, sementara cabang lainnya akan mengirimkan sinyal ke banyak segmen. Serat propriospinal asendens dan desendens medula akan membentuk jaras untuk refleks-refleks multisegmen yang nantinya akan dijelaskan dalam bab ini, meliputi refleks-refleks yang mengoordinasikan gerakan-gerakan lengan dan tungkai secara bersamaan.

## Reseptor-Reseptor Sensorik Otot-- Kumparan Otot dan Organ Tendon Golgi serta Perannya dalam Pengaturan Otot

Pengaturan fungsi otot yang tepat tidak hanya membutuhkan eksitasi otot oleh neuron-neuron motorik anterior medula spinalis, namun juga membutuhkan informasi umpan balik (*feedback*) yang dikirimkan secara terus-menerus dari setiap otot ke medula spinalis, menunjukkan keadaan fungsional setiap otot pada setiap saat. Bagaimana panjang otot, bagaimana keadaan tegangan saat itu, dan seberapa cepat perubahan panjang atau tegangannya? Untuk menyediakan informasi ini, otot dan tendonnya dipasok secara berlebihan oleh dua macam reseptor sensorik yang khusus, yakni: (1) *kumparan otot* (lihat Gambar 54-2), yang tersebar di seluruh bagian perut (*belly*) otot dan mengirimkan informasi mengenai panjang otot atau kecepatan perubahan panjang otot menuju sistem saraf, dan (2) *organ tendon Golgi* (lihat Gambar 54-2 dan 54-8), yang terletak di tendon otot dan mengirimkan informasi mengenai tegangan atau kecepatan perubahan tegangan.

Sebagian atau seluruh sinyal yang berasal dari kedua reseptor digunakan untuk pengaturan otot intrinsik itu sendiri. Reseptor tersebut hampir seluruhnya bekerja secara tak sadar. Walaupun begitu, reseptor-reseptor ini mengirimkan banyak sekali informasi tidak hanya ke medula spinalis tetapi juga ke serebelum dan bahkan ke korteks serebri, membantu fungsi setiap bagian sistem saraf untuk mengatur kontraksi otot.

### Fungsi Reseptor Kumparan Otot

**Struktur dan Inervasi Motorik Kumparan Otot.** Gambar 54-3 memperlihatkan susunan fisiologi kumparan otot. Setiap kumparan panjangnya 3 sampai 10 milimeter, dibangun oleh 3 sampai 12 *serat otot intrafusal* yang sangat kecil yang ujungnya melingkar dan melekat pada glikokaliks struktur *ekstrafusal* besar yang mengelilingi serat otot rangka.

Setiap serat otot intrafusal merupakan serat otot rangka yang sangat kecil. Biarpun begitu, daerah pusat dari setiap serabut ini yakni, daerah pertengahan antara kedua ujungnya sama sekali tidak mempunyai atau mempunyai sedikit filamen aktin dan miosin. Oleh karena itu, bagian tengah ini tak akan berkontraksi sewaktu ujung ujungnya berkontraksi. Malahan, berfungsi sebagai reseptor sensorik, dan hal ini akan dibahas nanti. Bagian ujung yang berkontraksi dapat dirangsang oleh *serabut saraf motorik gamma* kecil yang berasal dari neuron motorik gamma kecil tipe A di radiks anterior medula spinalis, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Serat-serat saraf motorik gamma ini juga disebut *serat eferen gamma, yang berbeda dengan serat eferen alfa* besar (serat saraf alfa tipe A) yang mempersarafi bagian ekstrafusal otot rangka.

**Persarafan Sensorik Kumparan Otot.** Bagian reseptor dari kumparan otot adalah bagian tengahnya. Pada daerah ini, bagian intrafusal serat otot tidak mempunyai elemen kontraktil aktin dan miosin. Seperti yang tampak pada Gambar 54-3 dan secara lebih detail pada Gambar 54-4, serat-serat sensorik dimulai di sini. Bagian ini akan terangsang bila ada regangan di bagian tengah kumparan otot. Kita dapat melihat bahwa reseptor-reseptor yang terdapat dalam kumparan otot dapat dirangsang melalui dua cara berikut.

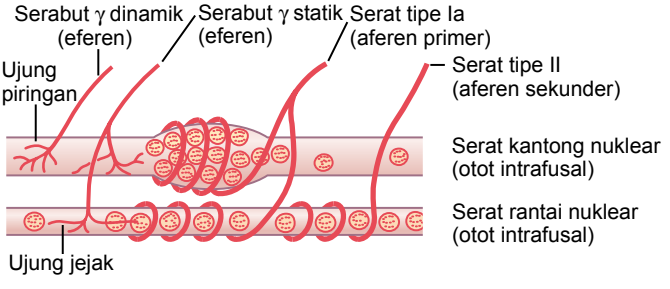
1. Pemanjangan seluruh otot meregangkan bagian tengah kumparan sehingga merangsang reseptor.
2. Meskipun panjang seluruh otot tak berubah, kontraksi di bagian ujung kumparan dan serat intrafusal akan meregangkan bagian tengah serat sehingga merangsang reseptor.

Kedua macam ujung sensorik dapat dijumpai pada daerah reseptor tengah kumparan otot. Daerah itu adalah *ujung primer* dan *ujung sekunder.*

**Ujung Primer.** Di bagian tengah daerah reseptor terdapat serat saraf sensorik besar yang melingkari bagian tengah setiap serat intrafusal, membentuk yang disebut *ujung primer* atau *ujung anulospiral.* Serat saraf ini merupakan serat tipe Ia yang diameternya kira-kira 17 μm dan serat ini mengirimkan sinyal sensorik dengan kecepatan antara 70 sampai 120 m/det- tik ke medula spinalis, sesuai dengan kecepatan setiap macam serat saraf di seluruh tubuh.

**Ujung Sekunder.** Seperti yang diperlihatkan pada Gambar 54-3 dan 54-4, biasanya ada satu namun kadang ada dua serat saraf sensorik yang lebih kecil serabut tipe II yang berdiameter kira-kira 8 μm mempersarafi daerah reseptor di salah satu atau kedua sisi ujung primer. Ujung sensorik ini disebut ujung *sekunder*; serat ini kadang melingkari serat intrafusal seperti halnya serat tipe Ia, namun sering menyebar seperti cabang pada semak-semak.

**Pembagian Serat-Intrafusal menjadi Serat Kantong Nuklear dan Serat Rantai Nuklear—Respons Dinamik dan Statik Kumparan Otot.** Ada dua macam serat intrafusal gelendong otot, yakni: (1) *serat otot kantong nuklear* (dalam setiap kumparan ada satu sampai tiga serat), berisi beberapa nuklei serat otot yang terkumpul dalam "kantong" menggem-




**Gambar 54-4** Perincian hubungan saraf dengan kantong nuklear dan rantai nuklear serat kumparan otot. (Dimodifikasi dari Stein RB: *Peripheral control of movement. Physiol Rev* 54:225, 1974.)

bung yang letaknya di bagian tengah daerah reseptor, diperlihatkan pada bagian atas Gambar 54-4, dan (2) *serat rantai nuklear* (jumlahnya tiga sampai sembilan), diameter dan panjangnya kira-kira setengah diameter dan panjang serat kantong nuklear dan mempunyai nuklei yang tersusun lurus seperti rantai di seluruh daerah reseptor, terlihat sebagai serat pada bagian bawah gambar. Ujung saraf sensorik primer (serat sensorik 17 um) dirangsang oleh serat intrafusal kantong nuklear *dan* serat rantai nuklear. Sebaliknya, ujung sekunder (serat sensorik 8 um) biasanya dirangsang hanya oleh serat rantai nuklear. Hubungan ini dijelaskan dalam Gambar 54-4.

**Respons Ujung Primer dan Ujung Sekunder terhadap Panjang Reseptor—Respons "Statik."**
bagian reseptor kumparan otot diregang secara *lambat*, jumlah impuls yang dijalankan baik dari ujung primer maupun ujung sekunder akan lebih banyak sesuai dengan besarnya regangan, dan ujung-ujung tadi selama beberapa menit terus-menerus mengirimkan impuls tersebut. Efek ini disebut *respons statik* reseptor kumparan, yang berarti bahwa baik ujung primer maupun ujung sekunder terus-menerus mengirimkan sinyal-sinyalnya selama sekurang-kurangnya beberapa menit jika kumparan otot itu sendiri tetap teregang.

**Respons Ujung Primer (tetapi Tidak Ujung Sekunder) terhadap Kecepatan Perubahan Panjang Resept or - Respons "Dinamik."** Bila panjang reseptor kumparan tiba-tiba meningkat, ujung primer (tetapi tidak ujung sekunder) akan terangsang jauh lebih kuat. Rangsangan yang berlebihan dari ujung primer ini disebut *respons dinamik*, yang berarti bahwa ujung primer itu secara aktif dan ekstrem akan berespons terhadap *kecepatan perubahan* panjang kumparan yang berlangsung cepat. Bahkan bila panjang reseptor kumparan meningkat hanya sepersekian dalam waktu seperdetik, reseptor primer akan mengirimkan banyak sekali impuls menuju serat saraf sensorik 17 μm yang besar, *namun hal ini hanya terjadi saat panjang reseptor tadi benar-benar meningkat.* Segera setelah penambahan panjang terhenti, kecepatan pengeluaran impuls tambahan tersebut akan kembali ke nilai respons statik yang jauh lebih kecil sementara sinyal masih ada.

Sebaliknya, bila reseptor kumparan memendek, timbul sinyal sensorik yang secara tepat berlawanan. Jadi, ujung primer akan mengirimkan sinyal, baik positif atau negatif, yang sangat kuat ke medula spinalis untuk memberitahukan adanya setiap perubahan panjang reseptor.

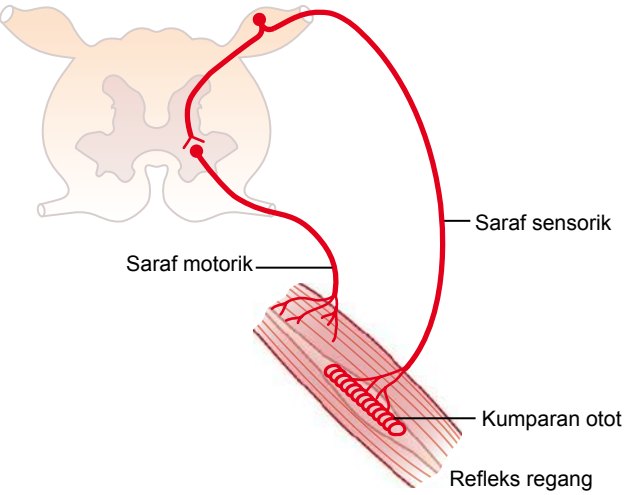
**Pengaturan Intensitas Respons Statik dan Dinamik oleh Saraf Motorik Gamma.** Saraf motorik gamma yang menuju kumparan otot dapat dibagi menjadi dua tipe: *gamma-dinamik (gamma-d)* dan *gamma-statik (gamma-s).* Serat gamma-dinamik terutama merangsang serat intrafusal kantong nuklear, sedangkan serat gammastatik terutama merangsang serat intrafusal rantai nuklear. Saat serat gammad merangsang serat kantong nuklear, respons dinamik yang dikeluarkan oleh kumparan otot menjadi lebih besar lagi, sedangkan respons statik hampir tidak terpengaruh. Sebaliknya, perangsangan pada serat gamma-s, yang merangsang serat rantai nuklear, akan meningkatkan respons statik namun sedikit memengaruhi respons dinamik. Paragraf selanjutnya akan menggambarkan bahwa kedua tipe respons kumparan otot ini penting bagi bermacam-macam pengaturan otot.

**Pengeluaran Impuls secara Terus-Menerus oleh Kumparan Otot dalam Keadaan Normal.** Dalam keadaan normal, khususnya ketika ada sedikit perangsangan pada serat-gamma motorik, kumparan otot akan memancarkan impuls saraf sensorik secara terus-menerus. Peregangan pada kumparan otot meningkatkan kecepatan peletupan (*firing*), sedangkan pemendekan kumparan otot menurunkan kecepatan peletupan. Jadi, kumparan tadi dapat mengirimkan *sinyal positif* ke medula spinalis artinya, peningkatan jumlah impuls menunjukkan adanya peregangan otot atau mengirimkan *sinyal negatif* yaitu, penurunan jumlah impuls di bawah nilai normal menunjukkan bahwa otot benar-benar tidak mengalami peregangan.

## Refleks Regang Otot

Manifestasi paling sederhana fungsi kumparan otot adalah *refleks regang otot*. Kapan pun otot diregang secara tiba-tiba, eksitasi yang timbul pada kumparan menyebabkan refleks kontraksi serabut otot rangka yang besar dari otot yang teregang dan otot-otot sinergisnya.

**Sirkuit Neuron Refleks Regang.** Gambar 54-5 menggambarkan sirkuit dasar refleks regang kumparan otot, tampak serat saraf proprioseptor tipe Ia yang bermula di kumparan otot dan memasuki radiks dorsalis medula spinalis. Cabang serat tersebut kemudian berjalan langsung menuju radiks anterior substansia grisea medula dan bersinaps dengan neuron motorik anterior yang mengirimkan serat-serat saraf motoriknya kembali ke otot yang sama tempat serat-serat kumparan otot bermula. Jadi, sirkuit ini merupakan *jaras monosinaptik* yang akan mengirimkan sinyal refleks agar otot dapat kembali tanpa ada kemungkinan perlambatan waktu ke otot sesudah perangsangan pada kumparan. Kebanyakan serat tipe II yang berasal dari kum-




**Gambar 54-5** Sirkuit neuron refleks regang.

-paran otot berakhir pada interneuron-interneuron yang terdapat dalam substansia grisea medula spinalis, dan interneuron ini mengirimkan sinyal perlambatan ke neuron motorik anterior atau melayani fungsi-fungsi lainnya.

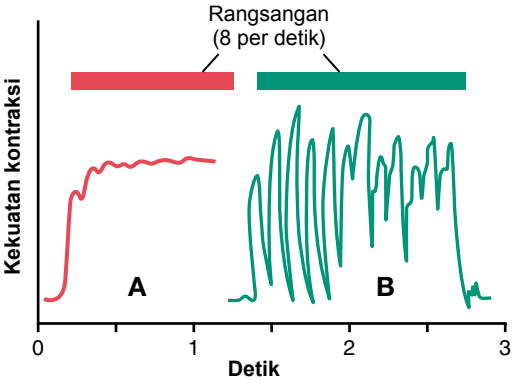
**Refleks Regang Dinamik dan Refleks Regang Statik.** Refleks regang dapat dibagi menjadi dua komponen: refleks regang dinamik dan refleks regang statik. *Refleks regang dinamik* dicetuskan oleh sinyal dinamik yang kuat, yang dikirimkan dari ujung sensorik primer kumparan otot akibat regangan atau pemampatan yang berlangsung cepat. Jadi, bila otot tiba-tiba diregang atau dimampatkan, akan ada sinyal kuat yang dikirimkan ke medula spinalis; hal ini akan segera menimbulkan refleks kontraksi yang kuat (atau menurunan kontraksi) pada otot yang sama dan tempat sinyal tadi keluar. Dengan demikian, *fungsi refleks ini adalah untuk melawan perubahan panjang otot.*

Refleks regang dinamik berakhir dalam waktu kurang dari satu detik sesudah otot diregang (atau lepas dari regangan) hingga mencapai panjangnya yang baru, namun kemudian akan dilanjutkan oleh *refleks regangstatik* yang lebih lemah dalam waktu yang lama. Refleks ini dicetuskan oleh sinyal reseptor statik terus-menerus yang dikirimkan oleh ujung primer dan ujung sekunder. Makna refleks regang statik adalah bahwa refleks ini menimbulkan derajat tertentu kontraksi otot yang dipertahankan dalam keadaan konstan, kecuali ketika sistem saraf seseorang memerintahkan sebaliknya.

## Fungsi "Peredam" Refleks Regang Statik dan Dinamik.

Fungsi penting utama refleks regang adalah kemampuannya untuk mencegah gerakan tubuh yang bergoyang (oscillation) atau menyentak-nyentak (*jerkiness*). Ini adalah fungsi peredam (*damping*) atau pelancar (*smoothing*) seperti yang dijelaskan pada paragraf berikut.

**Mekanisme Peredaman untuk Melancarkan Kontraksi Otot.** Sinyal yang berasal dari medula spinalis sering kali dikirimkan ke otot tidak dalam bentuk yang lancar, selama beberapa milidetik intensitasnya meningkat, kemudian intensitas menurun, lalu berubah ke tahap intensitias yang lain, dan seterusnya. Bila alat kumparan otot tidak berfungsi dengan baik, selama isyarat berlangsung akan terjadi kontraksi otot yang menyentak-nyentak. Efek ini diperlihatkan dalam Gambar 54-6. Pada kurva A, refleks kumparan otot dari otot yang terangsang bersifat utuh. Perhatikan bahwa kontraksi yang timbul bersifat relatif lancar, walaupun saraf motorik ke otot dieksitasi pada frekuensi lambat, yakni hanya delapan sinyal perdetik. Kurva B menggambarkan penelitian yang sama pada hewan dengan saraf sensorik kumparan otot telah dipotong 3 bulan sebelumnya. Perhatikan kontraksi otot yang tak lancar. Jadi, kurva A secara grafik menggambarkan kemampuan mekanisme peredam untuk memperlancar kontraksi otot, walaupun sinyal masukkan primer ke sistem motorik ototnya sendiri menyentak-nyentak. Efek ini dapat juga disebut fungsi *pemerata sinyal* pada refleks kumparan otot.




**Gambar 54-6** Kontraksi otot yang disebabkan oleh sinyal medula spinalis pada dua keadaan: kurva A, pada otot yang normal, dan kurva B, pada otot yang kumparan ototnya mengalami denervasi dengan cara pemotongan radiks dorsalis medula pada 82 hari sebelumnya. Perhatikan efek penghalus refleks kumparan otot pada kurva A. (Dimodifikasi dari *Creed RS, dkk: Reflex Activity of the Spinal Cord.* New York: Oxford University Press, 1932.)

## Peran Kumparan Otot pada Aktivitas Motorik Volunter

Untuk memahami makna sistem eferen gamma, kita perlu mengetahui bahwa 31 persen dari semua serat saraf motorik yang menuju otot merupakan serat eferen gamma tipe A yang kecil dan bukan serat motorik alfa yang besar. Bila sinyal dari korteks motor atau setiap daerah otak dikirimkan ke neuron motorik alfa, kebanyakan neuron motorik gamma terangsang secara bersamaan, efek ini disebut sebagai keadaan *koaktivasi* dari neuron motorik alfa dan gamma. Keadaan ini menyebabkan serat otot rangka ekstrafusal dan serat otot intrafusal kumparan otot berkontraksi secara bersamaan.

Tujuan serat intrafusal kumparan otot berkontraksi secara serentak bersamaan dengan kontraksi serat otot rangka yang besar adalah dua kali lipat. Pertama, keadaan ini akan mempertahankan panjang bagian reseptor kumparan otot dari perubahan selama berjalannya seluruh kontraksi otot. Oleh karena itu, koaktivasi mempertahankan refleks kumparan otot melawan kontraksi otot. Kedua, keadaan ini mempertahankan fungsi peredam kumparan otot agar tetap sesuai, tanpa mempedulikan setiap perubahan panjang otot. Contoh, bila kumparan otot tidak berkontraksi dan berelaksasi bersama dengan serat otot besar, bagian reseptor kumparan otot kadang-kadang akan tersentak dan kadang akan terlalu teregang, dan tidak satu pun dari kedua hal ini terjadi secara optimum bagi fungsi kumparan.

## Daerah Otak untuk Pengaturan Sistem Motorik Gamma

Sistem eferen gamma dirangsang secara khusus oleh sinyal dari regio *fasilitasi bulboretikular* dalam batang otak, dan secara sekunder oleh impuls-impuls yang dikirimkan ke daerah ini dari: (1) *serebelum,* (2) *ganglia basal*, dan bahkan dari (3) *korteks serebri.*

Hanya sedikit yang diketahui tentang mekanisme pasti pengaturan sistem gamma eferen. Biarpun begitu, karena daerah fasilitasi bulboretikular ini biasanya berhubungan dengan-

-kontraksi melawan gaya berat (*anti-gravity contractions*), dan juga karena otot-otot untuk melawan gaya berat mempunyai kumparan otot yang densitasnya tinggi, ditekankan mengenai pentingnya mekanisme eferen gamma ini untuk meredam gerakan-gerakan berbagai bagian tubuh selama berjalan dan berlari.

## Sistem Kumparan Otot Menstabilkan Posisi Tubuh selama Aktivitas Kuat

Salah satu fungsi terpenting sistem kumparan otot adalah untuk menstabilkan kedudukan tubuh selama kerja motorik yang kuat. Untuk melakukan hal ini, regio fasilitatorik bulboretikular dan daerah-daerah yang berdekatan dengannya di batang otak akan menjalankan sinyal-sinyal eksitatorik melalui serat saraf gamma ke serat-serat otot intrafusal kumparan otot. Hal ini memendekkan ujung-ujung kumparan dan meregangkan regio reseptor pusat, dengan demikian meningkatkan sinyal keluarannya. Namun, jika kumparan pada kedua sisi setiap sendi diaktifkan pada waktu yang sama, refleks eksitasi otot-otot rangka pada kedua sisi sendi juga meningkat, sehingga menimbulkan kekuatan dan tegangan otot yang saling berlawanan satu sama lain pada sendi. Hasil akhirnya adalah bahwa kedudukan sendi menjadi sangat stabil, dan setiap kekuatan yang cenderung menggerakkan sendi dari posisi asalnya dilawan oleh refleks regang yang sangat peka yang bekerja pada kedua sisi persendian.

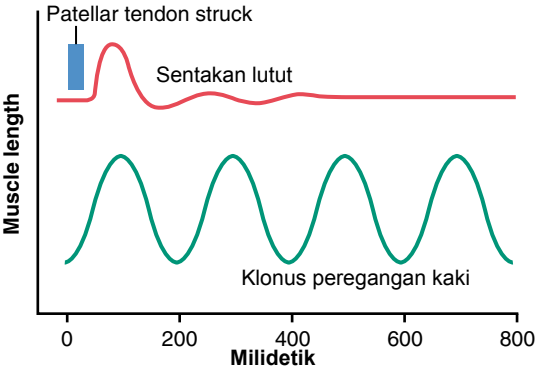
Setiap kali seseorang harus melakukan fungsi otot yang memerlukan kedudukan sangat sulit dan sangat tepat, eksitasi pada kumparan otot yang sesuai oleh sinyal dan regio fasilitatorik bulboretikular batang otak menstabilkan posisi sendi utama. Bantuan ini sangat menolong dalam membentuk gerakan volunter tambahan yang detail (pada jari-jari atau bagian-bagian tubuh lainnya), yang diperlukan untuk prosedur motorik yang rumit.

## Penerapan Klinis Refleks Regang

Setiap kali melakukan pemeriksaan fisik pada seorang pasien, seorang dokter menimbulkan banyak refleks regang. Tujuannya adalah untuk menentukan berapa besar eksitasi yang terjadi, atau "tonus", yang dikirimkan oleh otak ke medula spinalis. Refleks yang dihasilkan adalah sebagai berikut.

**Sentakan Lutut (*Knee Jerk*) dan Sentakon Otot lainnya Dapat Digunakan untuk Menitai Sensitivitas Refleks Regang.** Secara klinis, ada suatu metoda yang dipergunakan untuk menentukan kepekaan refleks regang yakni dengan cara menimbulkan sentakan lutut dan sentakan otot lainnya. Sentakan lutut ini dapat ditimbulkan dengan cara memukul pelan-pelan tendo patela dengan palu refleks; pukulan ini akan secara tiba-tiba meregangkan otot kuadriseps dan merangsang terjadinya *refleks regang* dinamik yang kemudian akan menyebabkan tungkai bawah "menyentak" ke depan. Bagian atas Gambar 54-7 memperlihatkan sebuah gambaran miogram otot kuadriseps yang direkam selama terjadinya sentakan lutut.

Refleks yang serupa dapat juga ditimbulkan di setiap bagian tubuh yakni dengan cara memukul tendo otot atau perut ototnya. Dengan kata lain, peregangan yang mendadak pada kumparan otot diperlukan untuk menimbulkan refleks regang dinamik.




**Gambar 54-7** Miogram yang direkam dari otot kuadriseps selama timbulnya sentakan lutut (*atas*) dan dari otot gastrok-nemius selama timbulnya klonus otot-otot pergelangan kaki (*bawah*).

Sentakan otot dipakai oleh para ahli neurologi untuk menilai derajat fasilitasi pusat-pusat yang terletak di medula spinalis. Bila ada banyak sekali impuls fasilitasi dikirimkan dari bagian atas sistem saraf pusat ke medula, sentakan lutut akan semakin berlebihan. Sebaliknya, bila impuls fasilitasi ditekan atau diredam, maka sentakan lutut akan menjadi lemah atau hilang sama sekali. Refleks ini kebanyakan dipakai untuk menentukan ada tidaknya spastisitas otot yang disebabkan oleh suatu lesi dalam salah satu area motorik otak atau penyakit yang mengeksitasi daerah fasilitasi bulboretikular pada batang otak. Biasanya, *lesi yang luas di daerah motorik kontralateral korteks serebri* tetapi bukan di dalam daerah pengatur motorik yang lebih bawah (terutama lesi yang disebabkan oleh stroke atau tumor otak) akan sangat memperkeras sentakan pada otot yang berada pada sisi tubuh berlawanan.

**Klonus—Osilasi Sentakan Otot.** Pada beberapa kondisi, sentakan otot dapat berosilasi, yaitu suatu fenomena yang disebut *klonus* (lihat miogram, Gambar 54-7 bagian bawah). Keadaan osilasi dapat dijelaskan secara khusus berhubung dengan keadaan klonus pergelangan kaki, sebagai berikut.

Bila seseorang berdiri di atas ujung-ujung jari kakinya tiba-tiba menurunkan badan ke bawah dan meregangkan otot gastroknemius, impuls refleks regang dikirimkan dari kumparan otot menuju medula spinalis. Impuls-impuls ini secara refleks akan merangsang otot yang teregang, sehingga akan mengangkat tubuh ke atas lagi. Sesudah seperdetik, refleks kontraksi otot akan hilang dan tubuh akan jatuh lagi, jadi akan meregangkan kumparan untuk yang kedua kalinya. Refleks regang dinamik akan mengangkat tubuh lagi, namun dalam masa seperdetik keadaan ini pun akan hilang, dan tubuh akan jatuh lagi untuk memulai kembali siklus yang baru. Dengan cara ini, refleks regang dari otot gastroknemius akan terus-menerus berosilasi, dan sering kali berlangsung untuk waktu yang lama; keadaan ini disebut klonus.

Klonus biasanya hanya terjadi ketika refleks regang dalam keadaan sangat peka akibat adanya impuls fasilitasi yang berasal dari otak. Contohnya, pada hewan deserebrasi, yang refleks regangnya dalam keadaan sangat terfasilitasi, maka akan segera timbul keadaan klonus di atas. Untuk menentukan seberapa besar derajat fasilitasi medula spinalis pada pasien, ahli saraf menguji klonus pasien dengan meregangkan otot secara mendadak dan menggunakan gaya regang yang menetap terhadap otot tersebut. Bila kemudian timbul klonus, berarti derajat fasilitasi pada saat itu sangat tinggi.

## Refleks Tendon Golgi

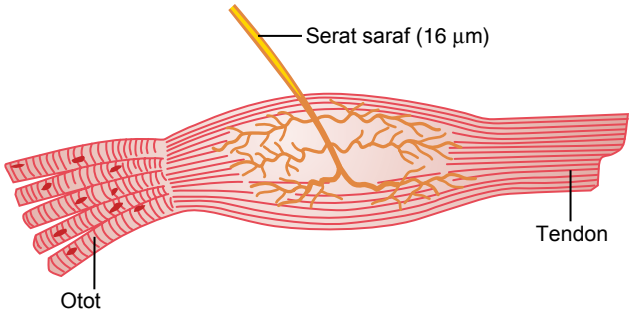
**Organ Tendon Golgi Membantu Mengatur Ketegangan Otot.** Organ tendon Golgi, seperti yang tampak pada Gambar 54-8, diselubungi oleh reseptor-reseptor sensorik yang dilewati oleh serabut tendon otot. Rata-rata ada 10 hingga 15 serabut otot yang biasanya berkaitan dengan tiap organ tendon Golgi, dan organ ini dapat terangsang ketika berkas kecil serabut otot kecil tersebut "dirangsang" oleh otot yang berkontraksi atau teregang. Jadi, perbedaan utama antara eksitasi organ tendon Golgi melawan kumparan otot adalah *bahwa kumparan dapat mendeteksi panjang otot dan perubahannya, sementara organ tendon dapat mendeteksi tegangan otot* seperti tercermin dari tegangan organ tendon itu sendiri.

Organ tendon, seperti halnya reseptor primer yang terdapat dalam kumparan otot, mempunyai *respons dinamik* dan *respons statik*, yang bereaksi sangat kuat saat tegangan otot tiba-tiba meningkat (respons dinamik), namun menjadi tenang dalam waktu seperdetik dan turun ke tingkat yang lebih rendah dari keadaan siap meletup yang menetap sehingga hampir sesuai dengan besarnya tegangan otot (respons statik). Jadi, organ tendon Golgi mengirimkan informasi cepat yang sesuai dengan tiap segmen yang kecil dari setiap otot ke sistem saraf.

**Penjalaran Impuls dari Organ Tendo ke Dalam Sistem Saraf Pusat.** Sinyal dari organ tendo dikirimkan melalui serat saraf tipe Ib yang besar dan penjalarannya cepat yang rata-rata berdiameter sekitar 16μm, sedikit lebih kecil daripada ujung primer kumparan otot. Serat-serat ini, seperti halnya ujung kumparan primer, mengirimkan sinyal balik ke area lokal medula, setelah bersinaps di dalam kornu dorsalis medula, melalui jaras serat panjang seperti traktus spinoserebelaris ke serebelum dan juga melalui traktus-traktus yang lainnya ke korteks serebri. Sinyal medula lokal merangsang suatu interneuron *penghambat* yang menghambat neuron motorik anterior. Sirkuit lokal ini langsung menghambat setiap otot tanpa memengaruhi otot-otot di dekatnya. Hubungan antara sinyal ke otak dan fungsi serebelum serta bagian lain otak untuk pengaliran otot dibahas pada Bab 56.

### Sifat Inhibisi Refteks Tendon dan Makna Pentingnya

Bila organ tendon Golgi sebuah tendon otot dirangsang oleh kenaikan tegangan pada otot yang berhubungan, sinyalnya dikirimkan ke medula spinalis guna menimbulkan refleks yang akan memengaruhi otot yang sesuai. Refleks ini seluruhnya bersifat inhibisi. Jadi, refleks ini mencetuskan suatu mekanisme umpan balik negatif yang mencegah agar tegangan pada otot tidak terlalu besar.




**Gambar 54-8** Organ tendon Golgi.

Bila tegangan pada otot yang mengakibatkan tegangan pada tendon menjadi ekstrem, efek penghambat dari organ tendon akan menjadi sedemikian besarnya sehingga menimbulkan reaksi mendadak pada medula spinalis yang menyebabkan relaksasi cepat seluruh otot. Efek ini disebut *reaksi pemanjangan*; yang merupakan mekanisme pelindung agar otot tidak robek atau agar tendonnya tidak tertarik dari tempat pelekatannya pada tulang. Contohnya, kita tahu bahwa perangsangan listrik secara langsung pada otot di laboratorium, yang tak dapat dilawan oleh refleks negatif ini, berefek destruktif.

**Kemungkinan Peran Refteks Tendo untuk Menyamaratakan Kekuatan Kontraksi di antara Serat-Serat Otot.** Seperti fungsi lain refleks tendo Golgi adalah untuk menyamaratakan kekuatan kontraksi pada serat-serat otot yang terpisah. Artinya, serat-serat ini, yang mengalami tegangan berlebihan, menjadi terinhibisi oleh refleks, sedangkan serabut yang mengalami terlalu sedikit tegangan menjadi lebih terangsang karena tidak adanya penghambatan refleks. Hal ini menyebarkan beban otot ke seluruh serat dan mencegah kerusakan pada daerah otot tertentu di mana sejumlah kecil serat mungkin mempunyai beban lebih.

### Fungsi Kumparan Otot dan Organ Tendon Golgi dalam Hubungannya dengan Pengatur Motorik dari Tingkat yang Lebih Tinggi di Otak

Walaupun kita telah menekankan mengenai fungsi kumparan otot dan organ tendon Golgi pada pengatur motorik medula spinalis, ternyata kedua organ sensorik ini juga memberitahu pusat-pusat pengendali motorik yang lebih tinggi untuk turut mengambil bagian dalam menghadapi perubahan yang mendadak pada otot. Sebagai contoh, traktus spinoserebelaris dorsalis secara langsung membawa informasi segera dari kumparan otot dan organ tendon Golgi ke serebelum pada kecepatan penghantaran mendekati 120 m/detik, konduksi paling cepat di antara konduksi yang ada di dalam otak maupun medula spinalis. Jaras tambahan mengirimkan informasi yang serupa ke regio retikular batang otak dan, ke daerah yang lebih sempit, melalui semua jalur ke area motorik korteks serebri. Seperti yang telah dipelajari dalam Bab 55 dan 56, informasi yang berasal dari reseptor ini penting sekali sebagai pengatur yang bersifat umpan balik terhadap sinyal motorik dari semua area ini.

## Refleks Fleksor dan Refteks Menarik Diri

Pada hewan spinal atau hewan deserebrasi, hampir setiap jenis rangsang sensorik kulit dan anggota tubuh tampaknya menyebabkan otot-otot anggota tubuh berkontraksi, sehingga menarik anggota tubuh menjauhi objek yang merangsang. Hal ini disebut *refleks fleksor*.

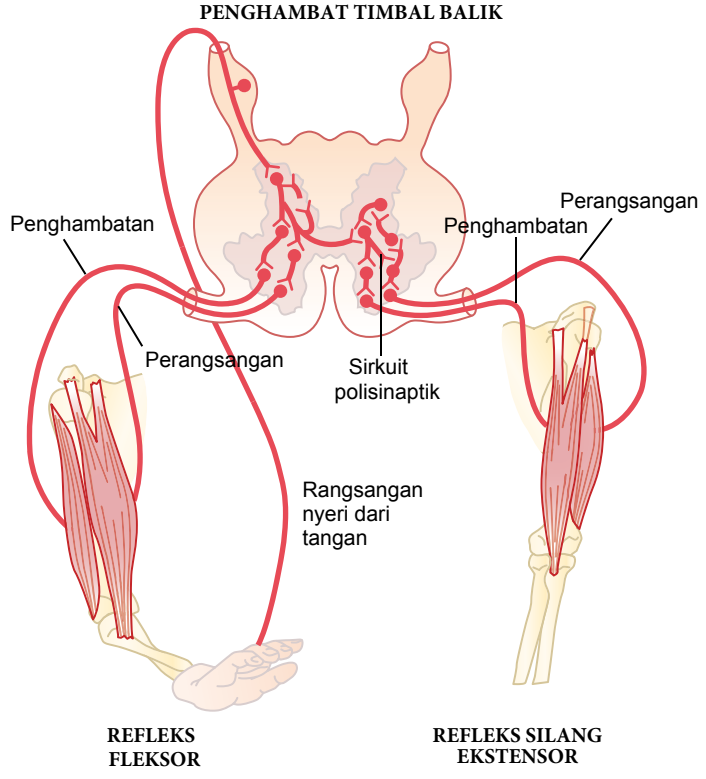
Dalam bentuk klasiknya, refleks fleksor dapat dicetuskan paling kuat dengan cara merangsang ujung-ujung saraf nyeri, misalnya dengan tusukan jarum atau rasa panas, atau suatu luka yang dengan beberapa alasan sering kali disebut *refleks nosiseptif* atau secara lebih sederhana dengan sebutan *re-*

*fleks nyeri*. Rangsangan pada reseptor raba adakalanya dapat menimbulkan refleks fleksor yang lebih lama dan lebih lemah.

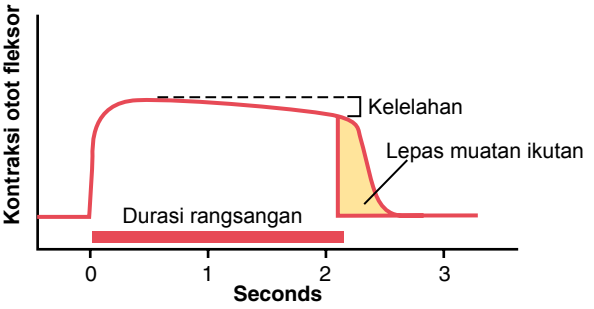
Bila beberapa bagian tubuh selain salah satu anggota gerak dirangsang dengan rangsangan yang sangat menyakitkan, maka bagian tersebut dengan pola yang serupa, akan menarik diri dari rangsang tersebut, namun meskipun pada dasarnya merupakan refleks yang sama, refleks ini mungkin tak hanya terbatas pada fleksor otot saja. Oleh karena itu, kebanyakan pola refleks tipe ini di berbagai daerah tubuh yang berbeda disebut *refleks menarik diri (withdrawal)*.

**Mekanisme Neuronal Refleks Fleksor.** Bagian kiri Gambar 54-9 menjelaskan jaras neuronal yang dipakai refleks fleksor. Pada contoh ini, rangsang yang sangat menyakitkan diberikan pada tangan; akibatnya, otot-otot fleksor lengan atas akan terangsang, dengan demikian akan menarik tangan tadi menjauhi rangsang yang sangat menyakitkan.

Jaras yang dipakai untuk menimbulkan refleks fleksor tidak secara langsung melewati neuron motorik anterior, namun, mula-mula berjalan menuju kumpulan interneuron medula spinalis dan selanjutnya ke neuron motorik. Sirkuit terpendek yang memungkinkan adalah lengkungan yang hanya terdiri atas tiga sampai empat jaras neuron; namun, sebagian besar sinyal-sinyal refleks ini akan melintasi lebih banyak neuron lagi dan mencakup jenis-jenis dasar dari sirkuit berikut: (1) sirkuit bercabang (diverging circuits) untuk menyebarkan refleks tadi ke otot-otot yang diperlukan untuk menarik diri, (2) sirkuit untuk menghambat otot-otot antagonis, disebut *sirkuit inhibisi timbal-balik (reciprocal inhibition circuits)*; dan (3) sirkuit yang menyebabkan *afterdischarge* (efek ikutan) berlangsung selama beberapa milidetik setelah rangsangnya-




**Gambar 54-9** Refleks fleksor, refleks silang ekstensor, dan penghambatan timbal balik.




**Gambar 54-10** Miogram refleks fleksor, memperlihatkan refleks ini mempunyai onset cepat, interval lelah (fatigue), dan akhirnya lepas muatan ikutan (afterdischarge) yang terjadi sesudah rangsangan selesai.

sudah tidak ada.

Gambar 54-10 menggambarkan suatu miogram yang khas dari sebuah otot fleksor selama berlangsungnya refleks fleksor. Dalam waktu beberapa milidetik sesudah suatu saraf nyeri mulai dirangsang, timbul respons fleksor. Selanjutnya, dalam waktu beberapa detik, refleks mulai mengalami *kelelahan*, yang merupakan sifat mendasar dari semua refleks integrasi yang kompleks dari medula spinalis. Akhirnya, begitu rangsang selesai, kontraksi otot akan kembali lagi ke keadaan dasarnya, namun, karena ada *afterdischarge* (efek ikutan), pengembalian tersebut membutuhkan beberapa milidetik sehingga terjadi kontraksi otot yang kembali ke keadaan dasar. Lamanya *afterdischarge* bergantung pada intensitas rangsang sensorik yang mencetuskan refleks; rangsang taktil yang lemah hampir sama sekali tidak menimbulkan *afterdischarge*, namun setelah pemberian rangsang nyeri yang kuat, afterdischarge dapat berlangsung selama beberapa de-tik atau lebih.

Peristiwa *afterdischarge* yang timbul pada refleks fleksor hampir pasti berasal dari kedua macam sirkuit pengeluaran impuls yang beruntun seperti yang telah dibicarakan pada Bab 46. Peristiwa *afterdischarge* yang berlangsung dengan segera dapat ditunjukkan melalui penelitian elektrofisiologi, yang berlangsung selama kira-kira 6 sampai 8 milidetik, disebabkan oleh letupan beruntung dalam interneuronnya sendiri yang tereksitasi. Peristiwa *afterdischarge* yang berlangsung lama, yang terjadi sesudah rangsang nyeri yang kuat, juga hampir seluruhnya adalah akibat jaras rekuren yang memulai osilasi pada sirkuit interneuron reverberasi (*reverberating circuits*), jaras tersebut, selanjutnya meneruskan impuls ke neuron motorik anterior, kadang kala selama beberapa detik sesudah sinyal sensorik yang baru masuk sudah benar-benar selesai.

Dengan demikian, refleks fleksor tersusun secara tepat untuk dapat menarik bagian tubuh yang mengalami nyeri atau teriritasi dari rangsang. Selanjutnya, karena ada peristiwa *afterdischarge,* refleks dapat menahan bagian tubuh yang teriritasi untuk menjauhkan diri dari rangsang selama 0,1 sampai 3 detik sesudah iritasi selesai. Dan selama waktu ini, refleks dan kerja lain yang asalnya dari sistem saraf pusat dapat menjauhkan seluruh tubuh dari rangsang yang menyakitkan.

**Pola Menarik Diri.** Pola menarik diri (*withdrawal*) yang timbul saat refleks fleksor dirangsang bergantung pada saraf sensorik yang dirangsang. Jadi, rangsang nyeri pada bagian dalam lengan tidak hanya menimbulkan kontraksi otot-otot abduktor untuk menarik lengan tadi menjauh. Dengan kata lain, pusat inte-

grasi dalam medula spinalis menyebabkan otot-otot berkontraksi sehingga secara sangat efektif dapat memindahkan bagian tubuh yang nyeri menjauhi suatu objek yang menimbulkan nyeri tersebut. Walaupun prinsip yang disebut prinsip "*tanda lokal*" ini diterapkan di setiap bagian tubuh, prinsip tersebut khusus dipakai pada anggota gerak, sebab bagian ini paling banyak menimbulkan refleks fleksor.

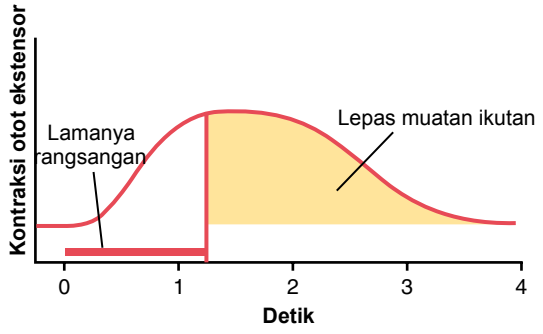
## Refleks Ekstensor Silang

Kira-kira 0,2 sampai 0,5 detik sesudah suatu rangsang menimbulkan refleks fleksor pada salah satu anggota tubuh, anggota tubuh di sisi yang berlawanan mulai berekstensi. Keadaan ini disebut *refleks ekstensor silang (crossed extensor reflex)*. Ekstensi yang terjadi pada anggota tubuh di sisi yang berlawanan tersebut dapat mendorong seluruh tubuh menjauhi objek yang menimbulkan rangsang nyeri pada anggota tubuh yang ditarik.

### Mekanisme Neuronal Refleks Ekstensor Silang.

Bagian kanan Gambar 54-9 memperlihatkan sirkuit neuronal yang berperan untuk terjadinya refleks ekstensor silang, di sini tampak sinyal dari saraf sensorik menyilang ke bagian sisi lain dari medula untuk mengeksitasi otot-otot ekstensor. Oleh karena biasanya refleks ekstensor silang tidak timbul sampai 200 hingga 500 milidetik sesudah onset rangsang awal yang menimbulkan nyeri, maka pasti sebagian besar interneuron yang terlibat, yang terletak dalam sirkuit antara neuron sensorik yang baru masuk dan neuron motorik dari sisi lain medula, bertanggung jawab terhadap timbulnya ekstensi silang. Sesudah rangsang nyeri dipindahkan, ternyata refleks ekstensor silang bahkan masih mempunyai periode afterdischarge yang lebih lama daripada waktu yang diperlukan untuk refleks fleksor. Sekali lagi, mungkin periode *afterdischarge* yang lebih lama ini disebabkan oleh sirkuit reverberasi di antara sel-sel interneuronal.

Gambar 54-11 memperlihatkan rekaman miogram yang khas dari sebuah otot yang mengalami refleks ekstensor silang. Dalam gambar tampak masa laten yang relatif lama sebelum refleks dimulai, juga adanya waktu *afterdischarge* yang berlangsung lama pada saat rangsang berakhir. *Afterdischarge* yang berlangsung lama ini bermanfaat untuk menahan tubuh yang terasa nyeri menjauhi objek yang menimbulkan nyeri sampai reaksi saraf lain menyebabkan seluruh tubuh menjauh dari rangsang tadi.




**Gambar 54-11** Miogram refleks ekstensor silang yang menunjukkan onset lambat tetapi periode lepas muatan ikutan lebih lama.

## Hambatan Timbal Balik dan Persarafan Timbal Balik

Sebelumnya, telah kita tekankan beberapa kali bahwa eksitasi pada satu kelompok otot sering kali berhubungan dengan penghambatan pada kelompok otot lainnya. Sebagai contoh, sewaktu refleks regang merangsang suatu otot, sering kali secara bersamaan juga timbul penghambatan pada otot antagonisnya. Fenomena ini disebut *hambatan timbal balik (reciprocal inhibition)*, dan mekanisme neuron yang menimbulkan hubungan timbal balik ini disebut *persarafan timbal balik (reciprocal innervation)*. Selain itu, hubungan timbal balik ini sering terjadi di antara otot pada kedua sisi tubuh, seperti yang ditunjukkan oleh refleks otot fleksor dan ekstensor yang telah dijelaskan terlebih dahulu.

Gambar 54-12 memperlihatkan suatu contoh penghambatan timbal balik yang khas. Pada keadaan ini, refleks fleksor moderat (tingkat sedang) tetapi lama ditimbulkan dari satu ekstremitas tubuh: sewaktu refleks ini masih berlangsung, timbul refleks fleksor yang lebih kuat pada anggota tubuh sisi yang berlawanan. Refleks yang lebih kuat tersebut mengirim sinyal penghambatan timbal balik ke anggota tubuh yang pertama dan menekan derajat fleksinya. Kemudian, bila refleks fleksor yang lebih kuat ini hilang, intensitas refleks yang semula akan timbul lagi.

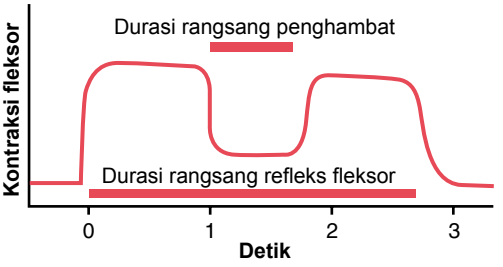
## Refleks Sikap Tubuh dan Pergerakan

### Refleks Sikap Tubuh dan Refleks Pergerakan Medula Spinalis

#### Reaksi Penyangga Positif (Positive Supportive Reaction).

Tekanan yang diberikan pada telapak kaki hewan deserebrasi menyebabkan ekstremitas menjauhkan diri dari tekanan yang diterapkan pada kaki tersebut. Tentu saja, refleks ini begitu kuat sehingga jika hewan yang mengalami transeksi pada medula spinalis beberapa bulan sebelumnya yaitu, setelah refleks-refleksnya sudah menjadi berlebihan diberdirikan pada kedua kakinya, refleks tersebut sering kali mengeraskan (membuat kaku) ekstremitas sehingga mampu menyangga berat badan. Refleks ini disebut sebagai *reaksi penyangga positif*.

Reaksi penyangga positif melibatkan sirkuit yang kompleks di dalam interneuron seperti halnya sirkuit yang bertanggung jawab dalam refleks fleksor dan refleks ekstensor silang. Lokasi telapak kaki yang diberi tekanan tadi menentukan ke arah mana anggota tubuh akan bergerak; tekanan yang diberikan pada salah satu sisi akan menyebabkan ekstensi anggota tubuh ke arah tekanan tadi, efek ini disebut *reaksi magnet*. Reaksi ini dapat membantu hewan agar tidak jatuh ke sisi itu.




**Gambar 54-12** Miogram suatu refleks fleksor yang melukiskan adanya hambatan timbal balik yang disebabkan oleh rangsang penghambat refleks fleksor yang kuat pada anggota tubuh yang berlawanan.

### Refleks Medula Spinalis untuk "Menegakkan Tubuh".

Bila diletakkan pada salah satu sisi tubuhnya, seekor hewan akan melakukan gerakan-gerakan tak terkoordinasi, berusaha untuk menegakkan tubuhnya ke posisi berdiri. Peristiwa ini disebut *refleks menegakkan tubuh* dari medula. Refleks semacam ini menggambarkan bahwa secara relatif beberapa refleks kompleks yang berhubungan dengan sikap tubuh diintegrasikan dalam medula spinalis. Tentu saja, seekor hewan yang sudah sembuh dari tindakan transeksi bagian torakal medula spinalis di antara persarafan untuk anggota tubuh depan dan anggota tubuh belakang, dapat menegakkan tubuhnya secara sempurna dari posisi berbaring bahkan berjalan dengan anggota tubuh belakangnya untuk membantu anggota tubuh depannya. Pada kasus seekor opossum yang mengalami tindakan transeksi pada medula bagian torakal, ternyata gerakan jalan yang dilakukan oleh anggota tubuh belakangnya hampir tak berbeda dengan gerakan yang dilakukan oleh opossum normal kecuali bahwa gerakan berjalan anggota tubuh belakangnya tidak sinkron dengan gerakan anggota tubuh depan.

### Gerakan Melangkah dan Berjalan

**Gerakan Melangkah Berirama Satu Ekstremitas.** Gerakan melangkah berirama sering kali dapat kita observasi pada ekstremitas hewan spinal. Memang, bahkan bila bagian lumbal medula spinalis dipisahkan dari bagian-bagian lain medula spinalis dan selanjutnya dibuat irisan longitudinal mulai dari bagian tengah medula ke arah bawah untuk memblok hubungan neuronal antara kedua sisi medula spinalis dan antara kedua anggota tubuh, setiap ekstremitas belakang masih tetap dapat melakukan gerakan melangkah. Gerakan fleksi ke depan dari ekstremitas tersebut akan diikuti dengan gerakan ekstensi ke belakang dalam waktu satu detik atau lebih. Selanjutnya terjadi gerakan fleksi lagi, dan siklus ini akan berulang terus-menerus.

Gerakan osilasi maju mundur yang timbul antara otot-otot fleksor dan ekstensor dapat terjadi bahkan sesudah saraf sensoriknya dipotong, dan tampaknya hal ini terutama disebabkan oleh adanya sirkuit penghambatan timbal balik yang bersifat mutual di dalam matriks medula spinalis itu sendiri, yang berosilasi di antara neuron-neuron yang mengendalikan otot-otot agonis dan antagonis.

Sinyal sensorik yang berasal dari telapak kaki dan sensor posisi yang terletak di sekeliling sendi sangat berperan dalam pengaturan tekanan kaki dan frekuensi saat kaki berjalan melewati suatu permukaan. Ternyata, mekanisme medula spinalis yang dipakai untuk mengatur gerakan melangkah ini sangat kompleks. Contohnya, bila ujung kaki tersandung selama melakukan gerakan maju, untuk sementara gerakan maju terhenti; kemudian, dalam urutan yang cepat, kaki akan terangkat lebih tinggi dan kaki akan terus maju agar dapat ditempatkan di depan hambatan. Ini adalah *refleks sandung*. Jadi, medula spinalis merupakan pengatur gerakan melangkah yang cerdas.

**Gerakan Melangkah Timbal Balik pada Ekstremitas yang Berlawanan.** Bila medula spinalis bagian lumbal tidak dipisahkan dari pusatnya, setiap ada gerakan melangkah maju satu ekstremitas, biasanya ekstremitas sisi lain akan bergerak ke belakang. Efek ini disebabkan oleh adanya persarafan timbal balik di antara kedua ekstremitas.

**Langkah Diagonal Keempat Anggota Tubuh—Refleks "Berjalan di Tempat".** Bila hewan spinal yang telah sehat (yang mengalami transeksi spinal pada daerah leher di atas daerah anggota tubuh depan pada medula spinalis) diangkat dari lantai dan kaki-kakinya dibiarkan bergantung, ada kalanya regangan pada anggota tubuh menimbulkan refleks melangkah yang melibatkan keempat anggota tubuh. Pada umumnya, timbul gerakan melangkah diagonal antara anggota tubuh depan dan belakang. Respons diagonal ini merupakan manifestasi persarafan timbal balik yang dalam hal ini berlangsung naik dan turun sepanjang jarak persarafan medula spinalis untuk kaki depan dan belakang. Pola berjalan seperti ini disebut *refleks berjalan di tempat.*

**Refleks Derap (Galloping Reflex).** Tipe refleks lain yang kadang timbul pada hewan spinal adalah refleks derap, ketika kedua tungkai depan bergerak ke belakang secara serentak saat kedua tungkai belakang bergerak maju. Peristiwa ini sering kali terjadi bila pada saat yang sama diberikan rangsang regangan atau tekanan yang sama besarnya pada kedua tungkai pada kedua sisi tubuh; rangsang yang tidak sama besarnya akan menimbulkan refleks melangkah diagonal. Hal ini diperlukan untuk mempertahankan pola jalan dan pola derap yang normal, sebab saat berjalan, hanya satu tungkai depan dan satu tungkai belakang yang terangsang pada waktu bersamaan, yang dapat menyebabkan hewan tersebut berjalan terus. Sebaliknya, bila ketika berderap hewan tadi menyentakkan kakinya ke tanah, kedua tungkai depan maupun kedua tungkai belakang terangsang secara seimbang; keadaan ini akan menimbulkan kecenderungan hewan tersebut untuk melakukan derapan selanjutnya sehingga pola gerakan ini berlanjut lagi.ion.

### Refleks Menggaruk (Scratch Reflex)

Refleks medula spinalis yang penting dan khusus pada beberapa hewan adalah refleks menggaruk. Refleks ini dipicu oleh sensasi gatal ataugeli. Refleks ini melibatkan dua macam fungsi: (1) *sensasi posisi* yang akan memudahkan cakarnya untuk menemukan lokasi iritasi yang tepat di permukaan tubuh, dan (2) *gerakan menggaruk kian kemari (to-and-fro scratching movement).*

*Sensasi* posisi pada refleks menggaruk merupakan fungsi yang sangat berkembang. Bila ada kutu yang sedang merangkak ke depan menuju pundak seekor hewan spinal, cakar kaki belakang hewan spinal tetap dapat menemukan tempat kutu itu, meskipun 19 macam otot kaki tersebut harus berkontraksi secara bersamaan dalam pola yang tepat untuk mengarahkan cakarnya ke tempat kutu tersebut merangkak. Untuk membentuk refleks yang lebih rumit lagi, ketika kutu itu bergerak menyilang garis tengah tubuh, maka kaki hewan tadi akan berhenti menggaruk dan kaki sisi lainnya mulai bergerak kian kemari dan akhirnya dapat menemukan kutu itu.

Gerakan menggaruk kian kemari, seperti gerakan melangkah un-tuk bergerak, melibatkan sirkuit persarafan timbal balik yang menye-babkan osilasi.

### Refleks-Refteks Medula Spinalis yang Menimbulkan Spasme Otot

Pada manusia, sering kali dapat kita lihat adanya spasme lokal pada otot. Pada banyak peristiwa, nyeri yang bersifat lokal merupakan penyebab spasme lokal.

**Spasme Otot Akibat Patah Tulang.** Satu jenis spasme yang penting secara klinis terjadi pada otot yang mengelilingi tulang yang patah. Spasme tersebut disebabkan oleh impuls nyeri yang dimulai dari tepi-

patahan tulang, dan menyebabkan otot-otot sekelilingnya berkon-traksi secara tonik. Penghilangan nyeri dengan suntikan anestesi lokal pada ujung tulang yang patah mengurangi spasme; obat anestesi umum untuk seluruh tubuh, seperti anestesi eter, juga dapat dipakai untuk mengurangi spasme. Salah satu dari kedua tindakan anestesi ini sering kali diperlukan sebelum keadaan spasme dapat diatasi sepenuhnya dalam rangka mengembalikan kedua ujung tulang yang patah ke posisinya yang tepat.

**Spasme Otot Abdomen pada Peritonitis.** Ada tipe spasme lokal lainnya yang disebabkan oleh refleks medula spinalis, yakni spasme abdomen akibat iritasi peritoneum parietalis pada peritonitis. Sekali lagi di sini, tindakan untuk mengurangi rasa nyeri akibat peritonitis dapat menyebabkan relaksasi otot yang spasme. Pada tindakan operasi dapat terjadi spasme otot yang serupa; sebagai contoh, selama operasi abdomen, impuls nyeri dari peritoneum parietalis sering kali dapat menyebabkan otot-otot abdomen berkontraksi dengan hebat, kadang dapat menonjolkan usus keluar melewati luka operasi. Dengan alasan ini, pada operasi intra-abdomen biasanya diperlukan pemberian anestesi yang dalam.

**Kram Otot.** Masih ada jenis spasme lokal lain, yakni kram otot. Melalui penelitian elektromiografik dapat dijelaskan sedikitnya beberapa penyebab yang menimbulkan kram otot, adalah sebagai berikut: Setiap faktor lokal yang menyebabkan iritasi, atau keadaan metabolisme abnormal pada otot, seperti sangat kedinginan, kurangnya aliran darah, atau latihan yang berlebihan, dapat menimbulkan nyeri atau sinyal sensorik lainnya yang akan dihantarkan dari otot ke medula spinalis, yang selanjutnya menimbulkan refleks umpan balik kontraksi otot. Kontraksi ini dipercaya merangsang reseptor sensorik yang sama lebih hebat lagi, dan menyebabkan medula spinalis meningkatkan intensitas kontraksinya. Jadi, timbul suatu mekanisme umpan balik positif, sehingga sedildt saja iritasi sudah dapat menimbulkan kontraksi yang terus-menerus sampai akhirnya timbul kram otot yang menyeluruh.

## Refleks-Refleks Otonom pada Medula Spinalis

Dalam medula spinalis terintegrasi banyak macam refleks otonom segmental, yang sebagian besar telah dibicarakan dalam bab lain. Singkatnya, refleks-refleks ini meliputi (1) perubahan tonus pembuluh darah (*vascular tone*) akibat perubahan suhu kulit setempat (lihat Bab 73); (2) berkeringat, yang disebabkan oleh panas yang terlokalisasi pada permukaan tubuh (lihat Bab 73); (3) refleks intestino-intestinal yang mengatur beberapa fungsi motorik usus (lihat Bab 62); (4) refleks peritoneointestinal yang menghambat motilitas gastrointestinal sebagai respons terhadap iritasi peritoneum (lihat Bab 66); dan (5) refleks evakuasi untuk mengosongkan kandung kemih (lihat Bab 31) dan kolon (lihat Bab 63). Selain itu, semua refleks segmental ini pada suatu saat dapat di timbulkan secara bersamaan, yakni dalam bentuk *refleks massa*, akan dijelaskan kemudian.

**Refleks Massa.** Pada hewan spinal atau manusia, kadangkala medula spinalis mendadak menjadi sangat aktif, sehingga menyebabkan pengeluaran rangsang secara masif pada sebagian besar medula spinalis. Umumnya rangsang yang menyebabkan keadaan ini adalah rangsang rasa nyeri yang kuat pada kulit atau rasa penuh berlebihan pada visera, misalnya kandung kemih atau usus yang mengembang secara berlebihan. Tanpa memperhatikan jenis rangsang, refleks yang timbul ini disebut *refleks massa*, yang melibatkan sebagian besar atau bahkan seluruh medula spinalis. Efek-efeknya adalah (1) bagian utama otot rangka tubuh mengalami spasme fleksor yang hebat; (2) kolon dan kandung kemih mengosongkan diri; (3) sering kali tekanan arteri meningkat sampai ke nilai maksimal, kadangkala tekanan sistoliknya melebihi 200 mm Hg: dan (4) sebagian besar daerah tubuh berkeringat secara berlebihan.

Oleh karena refleks massa hanya berlangsung beberapa menit, diduga mungkin disebabkan oleh pengaktifan sejumlah sirkuit bergaung (*reverberatory*) yang besar yang nantinya secara serentak dapat merangsang sebagian besar daerah medula. Hal ini mirip dengan mekanisme kejang epileptik, yang juga melibatkan sirkuit bergaung, tetapi terjadi dalam otak dan bukannya di medula spinalis.

## Transeksi Medula Spinalis dan Syok Spinal

Bila medula spinalis secara mendadak ditranseksi pada leher bagian atas, pada awalnya, sesungguhnya seluruh fungsi medula spinalis, termasuk refleks-refleks medula spinalis, akan segera tertekan sampai titik betul-betul hilang, reaksi ini disebut *syok spinal*. Alasan untuk keadaan ini adalah bahwa aktivitas normal neuron-neuron medula sangat bergantung pada eksitasi tonik yang terus-menerus oleh impuls yang keluar dari serat-serat saraf yang memasuki medula dari pusat-pusat yang lebih tinggi, terutama impuls yang dikirimkan melalui traktus retikulospinal, traktus vestibulospinal, dan traktus kortikospinalis.

Sesudah beberapa jam sampai beberapa minggu, eksitabilitas neuron-neuron spinal tadi secara bertahap akan pulih. Keadaan ini tampaknya merupakan sifat alami neuron dalam seluruh sistem saraf yakni, sesudah neuron ini terlepas dari pengaruh sumber impuls fasilitatorik, sifat eksitabilitas dengan sendirinya akan meningkat kembali setidaknya mengganti sebagian kehilangan yang terjadi. Pada kebanyakan hewan nonprimata, eksitabilitas pusat-pusat di medula dalam waktu beberapa jam sampai sehari atau lebih akan kembali normal, namun pada manusia. proses kembali ini sering kali terlambat sampai beberapa minggu dan adakalanya tidak pernah lengkap; sebaliknya, kadang penyembuhan tersebut sangat berlebihan, sehingga semua atau hampir semua fungsi medula spinalis akhirnya menjadi hipereksitabilitas.

Selama atau sesudah terjadi syok spinal, ada beberapa fungsi spinal yang dapat terpengaruh, yaitu sebagai berikut.

1. Pada onset terjadinya syok spinal, tekanan darah arteri menurun secara cepat dan drastis kadang kala sampai 40 mm Hg jadi keadaan ini menggambarkan bahwa aktivitas sistem saraf simpatis menjadi terhambat sampai hampir hilang sama sekali. Biasanya dalam waktu beberapa hari kemudian tekanan darah ini kembali normal, bahkan demikian pada manusia.
2. Pada saat mulai terjadinya syok, semua refleks otot rangka yang diintegrasikan dalam medula spinalis menjadi terhambat. Hewan yang lebih rendah membutuhkan waktu beberapa jam sampai beberapa hari untuk memulihkan kembali refleks-refleks ini menjadi normal; pada manusia, biasanya dibutuhkan waktu 2 minggu sampai beberapa bulan. Baik pada hewan maupun manusia, ada beberapa refleks yang akhirnya dapat mempunyai eksitabilitas berlebihan (hipereksi-tabilitas), teristimewa sekali bila beberapa jaras fasilitatorik yang terletak antara otak dan medula spinalis tetap utuh sedangkan sisa medula spinalisnya sudah ditranseksi. Refleks yang pertama-tama pulih adalah refleks regang (*stretch reflex*), kemudian diikuti secara progresif oleh refleks-refleks yang lebih kompleks, refleks fleksor, refleks antigravitasi yang berperan pada sikap tubuh (*postural antigravity reflexes*) dan sisa-sisa refleks melangkah.
3. Pada manusia, selama minggu-minggu pertama sesudah transeksi medula spinalis, refleks sakral untuk pengaturan pengosongan kandung kemih dan kolon menjadi tertekan, namun pada kebanyakan kasus akhirya akan kembali normal. Efek ini telah dibicarakan dalam Bab 31 dan 66.

## Daftar Pustaka


Alvarez FJ, Fyffe RE: The continuing case for the Renshaw cell, *J Physiol* 584:31, 2007.

Buffelli M, Busetto G, Bidoia C, et al: Activity-dependent synaptic competition at mammalian neuromuscular junctions, *News Physiol Sci* 19:85, 2004.

Dietz V, Sinkjaer T: Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics, *Lancet Neurol* 6:725, 2007.

Dietz V: Proprioception and locomotor disorders, *Nat Rev Neurosci* 3:781, 2002.

Duysens J, Clarac F, Cruse H: Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects, *Physiol Rev* 80:83, 2000.

Frigon A: Reconfiguration of the spinal interneuronal network during locomotion in vertebrates, *J Neurophysiol* 101:2201, 2009.

Glover JC: Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord, *Physiol Rev* 80:615, 2000.

Goulding M: Circuits controlling vertebrate locomotion: moving in a new direction, *Nat Rev Neurosci* 10:507, 2009.

Grillner S: The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks, *Nat Rev Neurosci* 4:573, 2003.

Grillner S: Muscle twitches during sleep shape the precise muscles of the withdrawal reflex, *Trends Neurosci* 27:169, 2004.

Heckman CJ, Hyngstrom AS, Johnson MD: Active properties of motoneurone dendrites: diffuse descending neuromodulation, focused local inhibition, *J Physiol* 586:1225, 2008.

Ivanenko YP, Poppele RE, Lacquaniti F: Distributed neural networks for controlling human locomotion: lessons from normal and SCI subjects, *Brain Res Bull* 78:13, 2009.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Kiehn O: Locomotor circuits in the mammalian spinal cord, *Annu Rev Neurosci* 29:279, 2006.

Marchand-Pauvert V, Iglesias C: Properties of human spinal interneurones: normal and dystonic control, *J Physiol* 586:1247, 2008.

Marder E, Goaillard JM: Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function, *Nat Rev Neurosci* 7:563, 2006.

Pearson KG: Generating the walking gait: role of sensory feedback, *Prog Brain Res* 143:123, 2004.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability, *Physiol Rev* 80:767, 2000.

Rossignol S, Barrière G, Alluin O, et al: Re-expression of locomotor function after partial spinal cord injury, *Physiology (Bethesda)* 24:127, 2009. Rossignol S, Barrière G, Frigon A, et al: Plasticity of locomotor sensorimotor interactions after peripheral and/or spinal lesions, *Brain Res Rev* 57:228, 2008.

# Pengaturan Fungsi Motorik oleh Korteks dan Batang Otak



Kebanyakan gerakan "volunter" yang diawali oleh korteks serebri dicapai ketika korteks mengaktifkan "pola" fungsi yang tersimpan pada area otak yang lebih rendah medula spinalis, batang otak, ganglia basalis, dan serebelum. Pusat-pusat yang lebih rendah ini, kemudian, mengirimkan banyak sinyal pengaktivasi spesifik ke otot.

Namun, untuk beberapa tipe gerakan tertentu, korteks memiliki jaras langsung ke neuron motorik anterior pada medula spinalis, beberapa pusat motorik hanya dilewati dalam perjalanannya. Hal itu terutama berlaku untuk pengaturan gerakan tangkas yang halus dari jari-jari dan tangan. Bab ini dan bab 56 membahas mengenai adanya sifat saling memengaruhi di antara berbagai area motorik pada otak dan medula spinalis untuk menghasilkan sintesis keseluruhan fungsi motorik volunter.

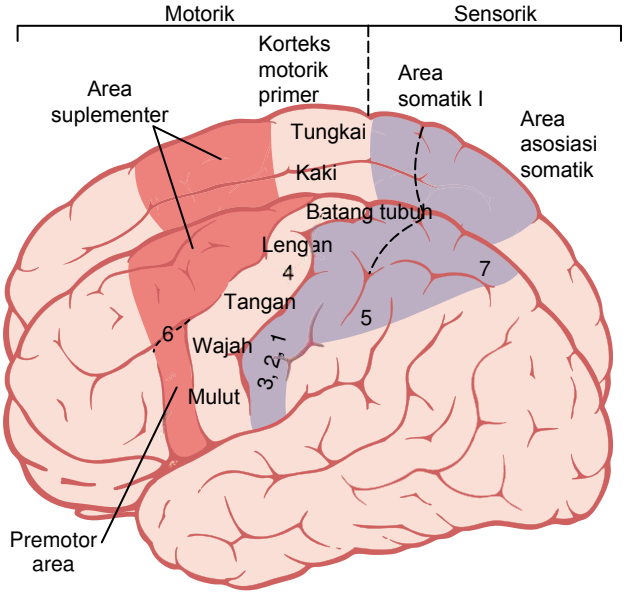
## Korteks Motorik dan Traktus Kortikospinalis

Gambar 55-1 memperlihatkan area fungsional korteks serebri. Di sebelah anterior sulkus sentralis korteks, menempati kurang lebih sepertiga bagian posterior lobus frontalis, terdapat *korteks motorik*. Di sebelah posterior sulkus sentralis terdapat *korteks somatosensorik* (suatu area yang telah dibahas secara detail pada bab-bab sebelumnya), yang mengirim banyak sinyal ke korteks motorik yang mengawali aktivitas motorik.

Korteks motorik sendiri terbagi menjadi tiga subarea, masing-masing memiliki perwakilan topografisnya sendiri pada kelompok-kelompok otot dan fungsi motorik spesifik: (1) *korteks motorik primer,* (2) *area premotorik,* dan (3) *area motorik suplementer (pelengkap).*

### Korteks Motorik Primer

Tampak pada Gambar 55-1, korteks motorik primer terletak pada lipatan pertama bagian frontal lobus anterior sampai ke sulkus sentralis. Daerah ini bermula dari bagian lateral fisura sylvii, menyebar ke arah superior menuju bagian paling atas otak, kemudian masuk ke dalam ke fisura longitudinalis. (Area ini adalah area yang sama dengan area 4 dalam klasifikasi Brodmann pada area kortikal otak, tampak pada Gambar 47-5.)



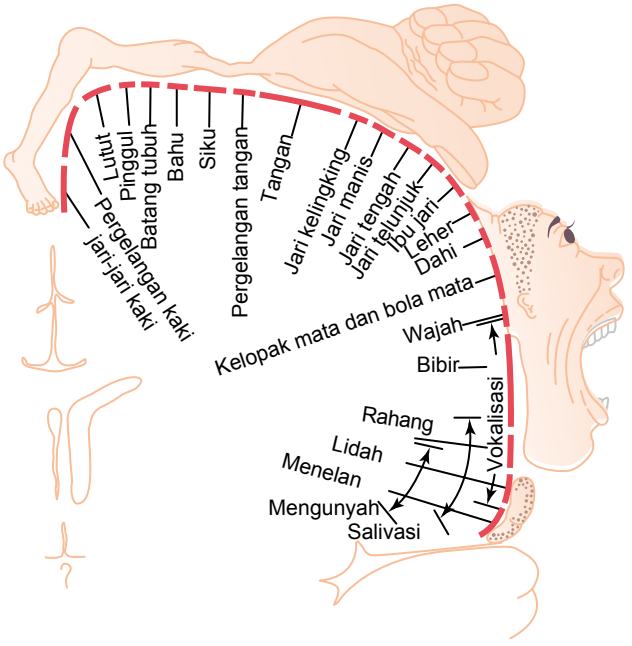

**Gambar 55-1** Area fungsional motorik dan somatosensorik pada korteks serebri. Nomor 4, 5, 6, dan 7 merupakan area kortikal Brodmann, seperti telah dijelaskan pada Bab 47.

Gambar 55-1 mencantumkan gambaran yang mendekati secara topografis dari berbagai area otot tubuh pada korteks motorilk primer, dimulai dari daerah wajah dan mulut, di dekat fisura sylvii; area lengan dan tangan, di bagian tengah korteks motorik primer; batang tubuh, di dekat apeks otak; dan area tungkai dan kaki, di bagian korteks motorik primer yang masuk ke dalam fisura longitudinalis. Susunan topografis ini diperlihatkan secara lebih grafis pada Gambar 55-2, yang menunjukkan derajat perwakilan dari berbagai area otot yang dipetakan oleh Penfield dan Rasmussen. Pemetaan ini dilakukan dengan cara perangsangan listrik di berbagai area korteks motorik pada manusia yang sedang mengalami operasi pembedahan saraf. Perhatikan bahwa lebih dari separuh korteks motorik primer dikaitkan dengan pengendalian otot-otot tangan dan otot-otot bicara. Stimulasi titik pada berbagai area motorik tangan dan area motorik bicara ini sangat jarang menyebabkan kontraksi otot tunggal; yang paling sering, justru stimulasi menyebabkan sekelompok otot dapat berkontraksi.

## Area Premotorik

Area premotorik, juga diperlihatkan pada Gambar 55-1, terletak 1 sampai 3 cm di anterior korteks motorik primer, meluas ke arah inferior menuju fisura sylvii, dan ke arah superior ke fisura longitudinalis, tempat daerah ini berbatasan dengan area motorik suplementer yang mempunyai fungsi serupa dengan area premotor. Secara kasar, susunan topografis korteks premotorik sama dengan yang terdapat pada korteks motorik primer, dengan area mulut dan wajah terletak di paling lateral; dan kemudian ke arah atas, dapat ditemui area tangan, lengan, batang tubuh, dan tungkai.

Sinyal-sinyal saraf yang dibentuk di area premotorik menyebabkan lebih banyak "pola" pergerakan yang lebih kompleks daripada pola khusus yang terbentuk di dalam konteks motorik primer. Contohnya, pola tersebut mengatur posisi bahu dan lengan sehingga tangan terarah secara benar untuk menjalankan tugas spesifik. Untuk mencapai tujuan ini, area premotorik yang letaknya paling anterior pertama membuat suatu "gambar motorik" gerakan seluruh otot yang akan dikerjakan. Kemudian, pada korteks premotorik posterior, gambar tersebut merangsang setiap pola aktivitas otot berurutan yang dibutuhkan untuk mendapatkan gambar motorik tersebut. Korteks premotorik bagian posterior tersebut mengirimkan sinyal-sinyalnya langsung ke korteks motorik primer untuk merangsang otot spesifik, atau, lebih sering, merambat ke ganglia basalis dan talamus untuk kembali ke korteks motorik primer.




**Gambar 55-2** Derajat representasi berbagai otot pada tubuh pada korteks motorik. (Digambar ulang dari Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)

Sekelompok neuron khusus yang disebut neuron cermin menjadi aktif ketika seseorang melakukan suatu kerja motorik spesifik atau ketika ia mengobservasi kerja yang sama yang dilakukan oleh orang lain. Jadi, aktivitas neuron-neuron tersebut "mencerminkan" perilaku orang lain seolah-olah si pengamat sedang melakukan kerja motorik spesifik tersebut. Neuron-neuron cermin terdapat di korteks premotorik dan korteks parietal inferior (dan mungkin di bagian lain otak), dan pertama ditemukan pada kera. Namun, studi pencitraan otak menunjukkan bahwa neuron-neuron tersebut juga ada pada manusia dan mungkin melayani fungsi yang sama seperti yang terobservasi pada kera mentransformasi representasi sensorik dari gerakan yang didengar atau dilihat menjadi representasi motorik dari gerakan tersebut. Banyak ahli neurofisiologi percaya bahwa neuron cermin tersebut mungkin penting untuk memahami gerakan orang lain dan untuk mempelajari keterampilan baru dengan cara meniru. Jadi, korteks premotorik, ganglia basalis, talamus, dan korteks motorik primer membentuk suatu sistem yang kompleks dan menyeluruh untuk mengatur pola kompleks aktivitas otot yang terkoordinasi.

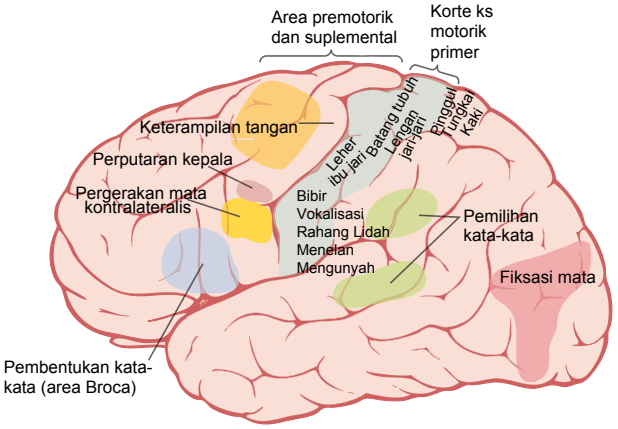
## Area Motorik Suplementer

Area motorik suplementer juga memiliki susunan topografis lain untuk mengatur fungsi motorik. Area ini terutama terletak di fisura longitudinalis tetapi meluas beberapa cm ke korteks frontalis superior. Kontraksi yang timbul akibat perangsangan area ini lebih sering bersifat bilateral daripada hanya unilateral. Sebagai contoh, perangsangan daerah ini sering kali menimbulkan gerakan mencengkeram bilateral pada kedua tangan secara bersamaan; gerakan ini mungkin merupakan sisa-sisa fungsi tangan (yang tidak berkembang) yang dibutuhkan untuk memanjat. Pada umumnya, fungsi area ini berkaitan dengan area premotorik untuk menghasilkan gerakan sikap tubuh yang luas, fiksasi gerakan dari berbagai segmen tubuh, gerakan posisional tangan dan mata, dan sebagainya, sebagai pendukung untuk mengatur gerakan motorik halus pada lengan dan tangan oleh area premotorik dan korteks motorik primer.

## Beberapa Area Khusus pada Pengendalian Motorik yang Ditemukan pada Korteks Motorik Manusia

Beberapa regio motorik yang sangat khusus pada korteks serebri manusia (tampak pada Gambar 55-3) mengendalikan fungsi-fungsi motorik spesifik. Regio ini ditentukan lokasinya melalui perangsangan listrik atau melalui hilangnya fungsi motorik bila terjadi lesi destruktif di area spesifik pada korteks. Beberapa regio yang lebih penting adalah sebagai berikut.

Area Broca dan Bicara. Gambar 55-3 memperlihatkan area premotorik dengan tulisan "pembentukan kata" yang terletak tepat di sebelah anterior korteks motorik primer dan tepat di atas fisura sylvii. Daerah ini disebut area Broca. Kerusakan di daerah ini tidak menghalangi penderitanya untuk mengeluarkan suara, namun tidak mungkin penderita dapat mengucapkan seluruh kata-kata, paling-paling hanya ucapan-ucapan tak terkoordinasi atau terkadang kata-kata sederhana seperti "tidak" atau "ya": Area korteks yang erat hubungannya dengan daerah ini adalah area yang berfungsi untuk pernapasan, sehingga saat pasien bicara akan timbul aktivasi pita suara bersama-sama dengan gerakan mulut dan lidah. Jadi, aktivitas neuron




**Gambar 55-3** Representasi berbagai otot tubuh pada korteks motorik dan lokasi area lain pada korteks yang bertanggung jawab untuk jenis pergerakan motorik yang spesifik.

premotorik yang terkait dengan proses bicara sangatlah kompleks.

**Lapang Gerakan Mata "Volunter".** Pada area premotorik, tepat di atas area Broca, terdapat daerah yang dipakai untuk mengatur gerakan mata volunter. Bila daerah ini rusak pasien *secara volunter* tidak dapat menggerakkan matanya ke berbagai objek. Justru, mata pasien cenderung terfiksasi secara involunter pada objek yang spesifik saja, dan ini merupakan efek yang diatur oleh sinyal yang berasal dan korteks visual oksipitalis, seperti yang dijelaskan dalam Bab 51. Area frontal ini juga mengatur gerakan kelopak mata seperti berkedip.

**Area Rotasi Kepala.** Perangsangan listrik pada daerah agak sedikit di atas area asosiasi motorik akan menimbulkan rotasi kepala. Area ini erat hubungannya dengan lapang gerakan mata; mengarahkan kepala ke berbagai objek.

**Area untuk Keterampilan Tangan.** Pada area premotorik tepat di sebelah anterior korteks motorik primer yang dipakai untuk gerakan tangan dan jari terdapat suatu daerah yaitu suatu area yang penting untuk keterampilan tangan. Jadi, bila daerah ini rusak akibat tumor atau lesi lain, gerakan tangan akan menjadi tidak terkoordinasi dan tak bertujuan, suatu kondisi yang disebut *apraksia motorik.*

## Pengiriman Sinyal dari Korteks Motorik ke Otot-Otot

Sinyal motorik dikirimkan secara langsung dari korteks ke medula spinalis melalui *traktus kortikospinalis,* dan secara tidak langsung melalui berbagai jaras tambahan yang melibatkan *ganglia basalis, serebelum,* dan banyak *nuklei batang otak.* Pada umumnya, jaras langsung lebih berkaitan dengan gerakan yang jelas dan detail, terutama gerakan segmen distal anggota gerak, khususnya tangan dan jari.

## Traktus Kortikospinalis (Piramidal)

Jaras ke luar yang paling penting dari korteks motorik adalah *traktus kortikospinalis,* disebut juga traktus *piramidal,* seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 55-4. Kira-kira 30 persen dari traktus kortikospinalis berasal dari korteks motorik primer, 30 persen dari area premotorik dan area motorik suplementer, dan 40 persen dari area somatosensorik yang terletak di sebelah posterior sulkus sentralis.

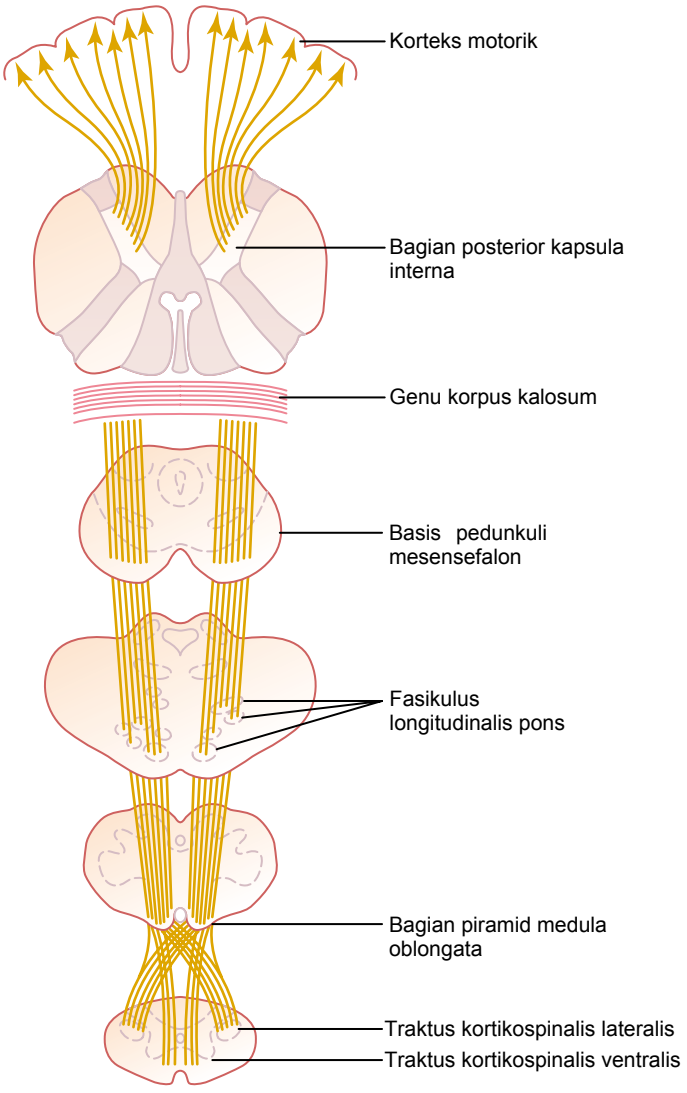
Jaras ini setelah meninggalkan korteks akan melewati bagian posterior kapsula interna (di antara nukleus kaudatus dan putamen ganglia basalis) dan selanjutnya turun melewati batang otak, untuk membentuk bagian *piramid dari medula.* Sebagian besar serat piramidal akan menyilang pada medula di bagian yang lebih rendah turun ke *traktus kortikospinalis lateralis* medula spinalis, akhirnya berakhir terutama pada interneuron di regio intermediat dan substansia grisea medula spinalis; beberapa berakhir di neuron-neuron relai sensorik di radiks dorsalis, dan sedikit sekali yang berakhir secara langsung di neuron-neuron motorik anterior yang menyebabkan kontraksi otot.

Sebagian kecil serat ini tidak menyilang ke sisi yang lain pada medula namun berjalan secara ipsilateral ke bawah medula pada *traktus kortikospinalis ventralis.* Walau tidak semua, banyak serat ini akhirnya menyilang ke sisi berlawanan terutama di daerah leher atau regio toraks bagian atas. Serat ini kemungkinan berperan pada pengendalian gerakan postural bilateral oleh korteks motorik suplementer.

Hal yang sangat mengesankan dari serat-serat yang ada dalam traktus piramidal adalah banyaknya serat besar bermielin dengan diameter sekitar 16 Serat ini berasal dari *sel-sel piramidal raksasa,* yang disebut *sel-sel Betz.* Sel ini hanya dapat dijumpai dalam korteks motorik primer. Diameter sel Betz kira-kira 60 gm, dan serat-seratnya mengirimkan impuls ke medula spinalis dengan kecepatan kira-kira 70 m/detik, yang merupakan kecepatan pengiriman terbesar dari setiap sinyal yang berasal dari otak ke medula spinalis. Dalam setiap traktus kortikospinalis kira-kira ada 34.000 serabut sel-sel Betz besar. Jumlah total serabut dalam setiap traktus kortikospinalis lebih dari 1 juta, dengan demikian serat-serat besar ini hanya merupakan 3 persen dari jumlah keseluruhan. Sekitar 97 persen lainnya terutama terdiri atas serat-serat dengan diameter lebih kecil dari 4 gm yang mengonduksi sinyal-sinyal tonik penyerta ke area motorik medula spinalis.

**Jaras Serat Lain dari Korteks Motorik.** Korteks motorik mengeluarkan banyak sekali serat kecil tambahan yang pergi ke regio serebrum yang lebih dalam dan ke batang otak, yang meliputi hal berikut.

1. Akson dari sel-sel Betz raksasa mengirimkan serat-serat kolateral pendek kembali ke korteks tempat asalnya. Serat-serat kolateral diduga menghambat daerah korteks yang ada di dekatnya ketika sel-sel Betz mengeluarkan impuls, sehingga akan "mempertajam" batas-batas sinyal eksitasi tersebut.
2. Serat-serat dalam jumlah besar yang berjalan dari korteks motorik ke nukleus kaudatus dan putamen. Dari daerah tersebut, ada jaras-jaras tambahan yang menyebar ke batang otak dan medula spinalis, seperti yang dibicarakan pada bab selanjutnya, terutama mengatur kontraksi otot postural tubuh.




**Gambar 55-4** Traktus kortikospinalis (piramidal). (Dimodifikasi dari Ranson SW, Clark SL: *Anatomy of the Nervous System.* Philadelphia:W.B. Saunders, 1959.)

3. Serat-serat motorik cukup banyak yang berjalan ke *nukleus rubra* otak tengah. Dari daerah ini, ada serat-serat tambahan yang melalui *traktus rubrospinalis* turun ke medula spinalis.
4. Serat-serat motorik dalam jumlah yang cukup berbelok ke *substansia retikularis* dan *nuklei vestibular* batang otak; dari sana, sinyal-sinyal melalui traktus *retikulospinalis* dan *traktus vestibulospinalis* menuju medula spinalis, dan serat-serat lainnya melalui *traktus retikuloserebelaris* dan traktus *vestibuloserebelaris* menuju serebelum.
5. Serat-serat motorik dalam jumlah banyak sekali yang bersinaps di nuklei pons, yang mengeluarkan *seratserat pontoserebelar,* membawa sinyal-sinyal ke hemisfer serebelum.
6. Serat-serat kolateral juga berakhir pada *nuklei olivarius inferior,* dan dari sana, *serabut olivoserebelar* secara sekunder mengirimkan sinyal ke beragam daerah di serebelum.

Dengan demikian, setiap kali ada sinyal yang berjalan ke medula spinalis untuk menimbulkan akitivitas motorik, maka ganglia basalis, batang otak, dan serebelum juga menerima sinyal-sinyal motorik yang kuat dari sistem kortikospinal.

## Jaras Serat Sensorik yang Menuju Korteks Motorik

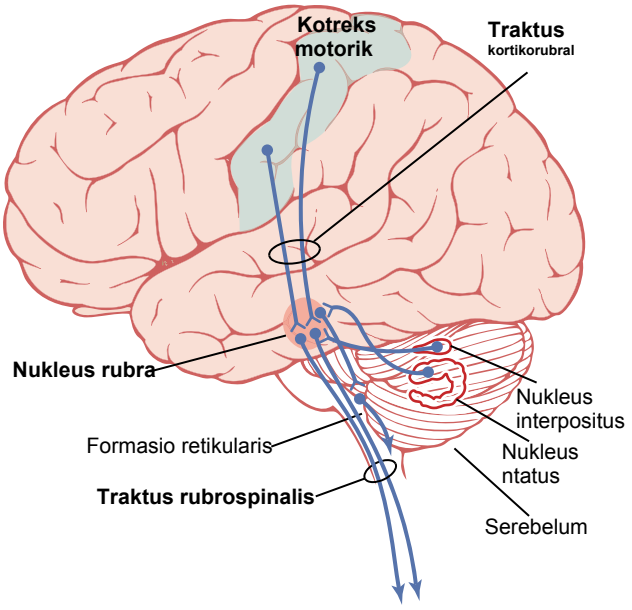
Fungsi korteks motorik terutama dikendalikan oleh sinyal saraf dan sistem somatosensorik, tetapi juga, dalam batas tertentu, dari sistem sensorik lain, seperti dari pendengaran dan penglihatan. Segera setelah informasi sensorik diterima, korteks motorik bekerja dalam kaitannya dengan ganglia basalis dan serebelum untuk merangsang jalannya kerja motorik yang sesuai. Jaras serat yang lebih penting yang memasuki korteks motorik adalah sebagai berikut.

1. Serat subkortikal dari regio di sekitar korteks serebri, terutama dari (a) area somatosensorik korteks parietalis, (b) area di sekitar korteks frontalis di sebelah anterior korteks motorik, dan (c) korteks visual dan auditorik.
2. Serat-serat subkortikal yang datang melewati korpus kalosum dari hemisfer sisi yang berlawanan. Serat-serat ini menghubungkan area korteks pada kedua sisi otak.
3. Serat-serat somatosensorik yang langsung tiba dari kompleks ventrobasal talamus. Serat-serat ini terutama mengirimkan sinyal taktil dari kulit, serta sinyal sendi dan otot dari tubuh perifer.
4. Traktus yang asalnya dari nuklei ventrolateral dan ventroanterior talamus, yang selanjutnya menerima sinyal dari serebelum dan ganglia basalis. Traktus ini mengirimkan sinyal-sinyal yang diperlukan untuk koordinasi di antara fungsi pengaturan motorik korteks motorik, ganglia basalis, dan serebelum.
5. Serat-serat dan nuklei intralaminer talamus. Serat-serat ini mengatur perangsangan umum korteks motorik dengan cara yang sama dalam mengatur perangsangan umum pada sebagian besar regio lainnya di korteks serebri.

## Nukleus Rubra Berperan sebagai Jaras Alternatif untuk Mengirimkan Sinyal-Sinyal Kortikal menuju Medula Spinalis

*Nukleus rubra,* terletak di dalam mesensefalon dan fungsinya berhubungan erat dengan traktus kortikospinalis. Seperti yang diperlihatkan pada Gambar 55-5, nukleus ini menerima banyak sekali serabut-serabut langsung yang berasal dari korteks motorik primer melalui *traktus kortikorubralis,* seperti juga serabut-serabut yang bercabang dari traktus kortikospinalis ketika serabut ini berjalan melewati mesensefalon. Serabut-serabut ini bersinaps di nukleus rubra bagian bawah, yang disebut *bagian magnoselular,* yang mengandung neuron-neuron besar yang ukurannya menyerupai sel Betz di korteks motorik. Neuron-neuron besar ini kemudian menjadi *traktus rubrospinalis* yang menyilang ke sisi lain dalam batang otak bagian bawah dan mengikuti suatu jalur yang berada tepat di anterior traktus kortikospinalis menuju kolumna lateralis medula spinalis.

Serat rubrospinal ini terutama berakhir pada interneuron yang terdapat pada area intermediat dari substansia grisea medula spinalis bersama dengan serabut kortikospinal, tetapi beberapa serat rubrospinal ini juga berakhir secara langsung di neuron motorik anterior, yang juga berjalan bersama dengan beberapa serat kortikospinal. Nukleus rubra juga memiliki hubungan erat dengan serebelum, menyerupai hubungan antara korteks motorik dan serebelum.




**Gambar 55-5** Jaras kortikorubrospinal untuk pengendalian motorik, memperlihatkan juga hubungan jaras ini dengan serebelum.

**Fungsi Sistem Kortikorubrospinal.** Bagian magnoselular nukleus rubra mempunyai gambaran somatografik seluruh otot tubuh, seperti yang terdapat pada korteks motorik. Oleh karena itu, perangsangan satu titik di bagian nukleus rubra ini menimbulkan kontraksi pada satu otot maupun sekelompok kecil otot. Namun, ketajaman gambaran berbagai otot kurang berkembang dibandingkan dengan di korteks motorik. Keadaan ini khususnya terdapat pada otak manusia yang mempunyai nuklei rubra relatif kecil. Jaras kortikorubrospinal merupakan jalan tambahan untuk pengiriman sinyal yang relatif khas dan korteks motorik ke medula spinalis: Bila serat-serat piramidal dirusak namun jaras kortikorubrospinal tetap utuh, pergerakan yang khas masih tetap terjadi, kecuali bahwa gerakan untuk pengaturan halus jari dan tangan akan sangat terganggu. Pergerakan pergelangan tangan masih bersifat fungsional, yang tidak akan terjadi bila lintasan kortikorubrospinal juga diblok.

Oleh karena itu, lintasan yang melewati nukleus rubra menuju medula spinalis dikaitkan dengan sistem kortikospinal. Selanjutnya, traktus rubrospinal terletak di dalam kolumna lateralis medula spinalis, dan berjalan bersama dengan traktus kortikospinalis, kemudian berakhir pada interneuron dan neuron motorik yang mengatur otot-otot distal anggota tubuh. Oleh karena itu, traktus kortikospinalis bersama dengan traktus rubrospinalis disebut *sistem motorik medula spinalis bagian lateral,* yang berlawanan dengan sistem vestibuloretikulospinal, yang terutama terletak di bagian medial medula spinalis dan disebut *sistem motorik medula spinalis bagian medial,* seperti yang akan dibahas kemudian dalam bab ini.

### Sistem "Ekstrapiramidal"

Dalam lingkup klinik, istilah *sistem motorik ekstrapiramidal* digunakan secara luas untuk menunjukkan semua bagian otak dan batang otak yang ikut berperan dalam pengaturan motorik namun bukan merupakan bagian langsung dari sistem piramidal. Sistem ini meliputi jaras-jaras yang melalui ganglia basalis, formasio retikularis batang otak, nuklei vestibularis, dan sering kali juga nukleus rubra. Sistem ini melibatkan seluruh dan berbagai kelompok area pengatur motorik, maka tampaknya sukar untuk membandingkan fungsi neurofisiologisnya yang khas dengan sistem yang disebut sebagai sistem ekstrapiramidal secara keseluruhan. Pada kenyataannya, sistem piramidal dan ekstrapiramidal saling berhubungan secara luas dan berinteraksi untuk mengendalikan pergerakan. Dengan alasan ini, istilah "ekstrapiramidal" lebih jarang digunakan baik secara klinis maupun fisiologis.

### Eksitasi Area Pengendalian Motorik Medula Spinalis oleh Korteks Motorik Primer dan Nukleus Rubra

**Susunan Kolom Vertikal Neuron-Neuron dalam Korteks Motorik.** Pada Bab 47 dan 51, kita telah mengetahui bahwa sel-sel di dalam korteks somatosensorik dan korteks visual tersusun dalam *kolom-kolom vertikal sel.* Keadaan ini serupa dengan sel-sel korteks motorik yang juga tersusun dalam kolom-kolom vertikal dengan diameter sepersekian milimeter, mengandung ribuan neuron dalam setiap kolomnya.

Setiap kolom sel ini bekerja sebagai suatu unit, biasanya merangsang sekelompok otot yang sinergik tetapi kadang-kadang merangsang hanya satu otot. Selain itu, setiap kolom sel ini mempunyai enam lapisan yang berbatas jelas, serupa dengan hampir semua susunan lapisan korteks serebri. Sel-sel piramidal yang mengeluarkan serat-serat kortikospinal semuanya terletak dalam lapisan kelima dari permukaan korteks. Sebaliknya, semua sinyal yang akan masuk melalui lapisan ke-2 sampai lapisan ke-4. Sementara lapisan keenam terutama mengeluarkan serat-serat yang berhubungan dengan daerah-daerah lain di korteks serebri.

**Fungsi Setiap Kolom Neuron.** Neuron setiap kolom bekerja sebagai suatu sistem pengolah terpadu, yang menggunakan informasi dan banyak sumber masukan guna menentukan respons keluaran dari kolom itu. Selain itu, setiap kolom dapat berfungsi sebagai suatu sistem penguat untuk merangsang banyak sekali serat piramidal yang menuju otot yang sama atau ke otot-otot yang sinergik secara bersamaan. Keadaan ini penting karena perangsangan satu sel piramidal jarang sekali dapat merangsang suatu otot. Biasanya, untuk dapat menimbulkan kontraksi otot secara definitif dibutuhkan perangsangan 50 sampai 100 sel piramidal secara bersamaan.

**Sinyal Dinamik dan Statik Dikirimkan oleh Neuron-Neuron Piramidal.** Bila suatu sinyal kuat dikirimkan ke otot untuk menimbulkan kontraksi awal yang cepat, yang jauh lebih lemah dapat mempertahankan kontraksi tersebut untuk jangka waktu yang lama. Keadaan ini merupakan suatu pola umum ketika suatu eksitasi diperlukan untuk menyebabkan kontraksi otot. Agar dapat terjadi hal ini, setiap kolom sel harus merangsang dua kelompok set neuron piramidal yang terpisah, yakni *neuron dinamik* dan yang lain berupa *neuron statik.* Neuron-neuron dinamik tersebut teraktivasi dengan kecepatan yang tinggi dalam periode singkat pada awal kontraksi, menyebabkan awal peningkatan cepat dari gaya/kekuatan. Selanjutnya neuron statik akan meletup dengan kecepatan yang jauh lebih lambat, namun neuron statik tersebut akan terus meletup pada kecepatan rendah untuk *menjaga kekuatan* kontraksi selama dibutuhkan.

Neuron nukleus rubra juga mempunyai sifat yang sama dengan neuron dinamik dan neuron statik, kecuali bahwa pada nukleus rubra didapatkan persentase neuron dinamik yang lebih besar dan dalam korteks motorik primer didapatkan neuron statik dalam persentase yang lebih besar. Keadaan ini dapat terkait dengan kenyataan bahwa nukleus rubra sangat erat hubungannya dengan serebelum, dan serebelum juga berperan penting dalam mempercepat awal timbulnya kontraksi otot, seperti yang dijelaskan dalam bab selanjutnya.

### Umpan Balik Somatosensorik ke Korteks Motorik Membantu Mengatur Ketepatan Kontraksi Otot

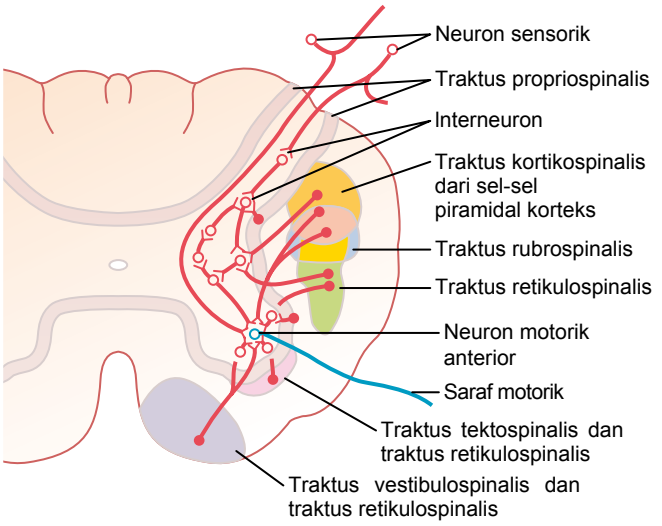
Saat sinyal saraf dari korteks motorik menimbulkan kontraksi otot, sinyal somatosensorik kembali sepanjang jalan dari daerah tubuh yang teraktivasi menuju neuron-neuron dalam korteks motorik yang menimbulkan kerja. Kebanyakan sinyal somatosensorik ini timbul di (1) kumparan otot, (2) organ tendo otot atau (3) reseptor-reseptor taktil pada kulit yang menutupi otot. Sinyal somatik sering menyebabkan timbulnya peningkatan umpan balik positif *(positive feedback enhancement)* dari kontraksi otot, yakni dengan cara berikut ini: Pada kumparan otot, bila kontraksi serat-serat otot fusimotor dalam kumparan lebih besar daripada kontraksi serat-serat otot rangka besar, bagian tengah kumparan menjadi teregang sehingga akan tereksitasi. Sinyal-sinyal dari kumparan otot ini kemudian kembali secara cepat ke sel-sel piramidal di dalam korteks motorik untuk memberikan sinyal ke sel piramidal bahwa serat otot besar tidak cukup berkontraksi. Sel-sel piramidal selanjutnya akan lebih merangsang otot, membantu otot berkontraksi agar dapat menyamai kontraksi kumparan. Pada reseptor taktil, bila kontraksi otot menyebabkan penekanan kulit pada suatu objek, misalnya penekanan jari tangan sekeliling objek yang sedang digenggam, sinyal reseptor-reseptor kulit ini, jika dibutuhkan, dapat lebih merangsang otot, dan akibatnya, genggaman tangan semakin mencengkeram.

### Perangsangan Neuron Motorik Spinal

Gambar 55-6 memperlihatkan potongan melintang segmen medula spinalis yang menunjukkan (1) beragam traktus pengendali motorik dan sensorik memasuki segmen medula spinalis dan (2) neuron motorik anterior yang sesuai di tengah kornu anterior substansia grisea. Traktus kortikospinalis dan traktus rubrospinalis terletak di bagian dorsal kolumna alba lateralis. Serat-serat terutama berakhir di interneuron dalam area intermediat substansia grisea medula.

Pada medula spinalis bagian servikal yang membesar tampak gambaran tangan dan jari, sebagian besar serat kortikospinal dan rubrospinal juga langsung berakhir di neuron motorik anterior; sehingga tersedia lintasan langsung dari otak guna mengaktifkan kontraksi otot. Hal ini terbukti dengan kenyataan bahwa korteks motorik primer mempunyai gambaran pengaturan kerja yang sangat baik terhadap tangan, jari, dan ibu jari.

**Pola Gerakan Akibat Rangsangan oleh Pusat-Pusat Medula Spinalis.** Dari Bab 54, diingatkan lagi bahwa medula




**Gambar 55-6** Konvergensi jaras kontrol motorik yang berbedabeda pada neuron motorik anterior.

spinalis dapat mengeluarkan pola refleks tertentu yang khas sebagai respons terhadap perangsangan saraf sensorik. Banyak pola yang sama ini juga penting ketika neuron motorik anterior medula spinalis terangsang oleh sinyal-sinyal dari otak. Contohnya, refleks regang yang selalu berfungsi setiap waktu, membantu meredam setiap osilasi dan gerakan-gerakan motorik yang dimulai dari otak, dan mungkin paling sedikit juga akan menghasilkan kekuatan yang dibutuhkan agar timbul kontraksi otot bila serat-serat intrafusal kumparan otot berkontraksi lebih kuat daripada yang dilakukan oleh serat-serat otot rangka yang besar, dengan demikian menimbulkan stimulasi refleks *"servo-assist"* (sistem kontrol umpan balik otomatis) pada otot, selain perangsangan langsung oleh serat-serat kortikospinal.

Juga, saat sinyal otak merangsang otot, biasanya pada saat yang sama tak perlu ada pengiriman sinyal balik untuk merelaksasi otot antagonis; hal ini dapat diperoleh dari sirkuit *persarafan timbal balik* yang selalu tersedia dalam medula spinalis untuk mengoordinasikan fungsi pasangan otot antagonis.

Akhirnya, mekanisme refleks lainnya pada medula spinalis, seperti mekanisme menarik diri, melangkah dan berjalan, menggaruk, dan sikap tubuh, dapat diaktifkan sendiri-sendiri oleh sinyal "perintah" dari otak. Jadi, sinyal perintah sederhana dari otak dapat memicu banyak aktivitas motorik normal, terutama fungsi berjalan dan melakukan bermacam-macam sikap tubuh.

### Efek Lesi pada Korteks Motorik atau pada Jaras Kortikospinal —"Stroke"

Sistem pengendali motorik dapat mengalami kerusakan, khususnya oleh kelainan umum yang disebut "stroke": Kelainan ini disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah sehingga timbul perdarahan dalam otak atau oleh adanya trombosis dari salah satu arteri utama yang menyuplai otak. Kedua kasus tersebut, menyebabkan hilangnya suplai darah ke korteks atau traktus kortikospinalis tempat pembuluh darah tersebut berjalan melalui kapsula interna di antara nukleus kaudatus dan putamen. Penelitian juga telah dilakukan pada binatang untuk membuang secara selektif berbagai bagian korteks motorik.

**Pembuangan Korteks Motorik Primer (Area Piramidalis).** Pembuangan sebagian korteks motorik primer area yang mengandung sel-sel piramidal raksasa Betz menyebabkan berbagai derajat

kelumpuhan pada beberapa otot yang direpresentasikannya. Bila nukleus kaudatus yang terletak di bawahnya dan area premotorik serta area premotorik suplementer di dekatnya tidak dirusak, gerakan kasar *(gross postural)* dan gerakan "fiksasi" anggota badan tetap terjadi, namun *terdapat kehilangan pengendalian gerakan volunter yang tegas pada segmen distal anggota badan, khususnya tangan dan jari.* Namun keadaan ini tak berarti bahwa otot-otot tangan dan jari itu tak dapat berkontraksi; agaknya, *kemampuan mengatur gerakan yang halus hilang.* Dari pengamatan tersebut, kita dapat menyimpulkan bahwa area piramidalis itu berperan dalam memulai timbulnya gerakan volunter dan halus, khususnya pada tangan dan jari.

**Spastisitas Otot Akibat Lesi yang Merusak Area Besar yang Berdekatan dengan Korteks Motorik.** Korteks motorik primer secara normal mengeluarkan efek stimulasi tonik terus menerus pada neuron motorik medula spinalis; bila efek stimulasi tersebut dihilangkan akan terjadi *hipotonia.* Kebanyakan lesi pada korteks motorik, khususnya yang disebabkan oleh *stroke,* melibatkan tidak hanya korteks motorik primer tetapi juga bagian otak seperti ganglia basalis. Pada contoh ini, *spasme otot* hampir selalu terjadi pada area-area otot yang terpengaruh pada *sisi tubuh yang berlawanan* (karena lintasan motorik akan menyilang ke sisi yang berlawanan). Spasme ini terutama diakibatkan oleh kerusakan jaras asesoris yang berasal dari bagian nonpiramidal pada korteks motorik. Jaras ini secara normal menghambat nuklei motorik batang otak vestibular dan retikular. Bila nuklei ini menghilangkan keadaan inhibisinya (artinya "disinhibisi"), otot-otot secara spontan menjadi aktif dan menghasilkan tonus spastik yang luas pada otot yang terlibat; hal ini akan kita bicarakan lebih lanjut kemudian. Ini adalah spastisitas yang secara normal terjadi bersamaan dengan *"stroke"* pada manusia.

## Peran Batang Otak dalarn Mengatur Fungsi Motorik

Batang otak terdiri atas medula, pons, dan mesensefalon. Terdapat pandangan yang mengatakan bahwa batang otak merupakan perluasan dari medula spinalis ke arah atas menuju rongga kranial, karena batang otak juga mengandung nuklei sensorik dan motorik yang membentuk fungsi motorik dan sensorik untuk regio wajah dan kepala, sama seperti cara medula spinalis melakukan fungsinya untuk daerah leher ke bawah. Tetapi pandangan lain mengatakan bahwa batang otak merupakan master bagi batang otak sendiri, karena batang otak memiliki banyak fungsi kendali khusus, seperti berikut.

1. Mengendalikan pernapasan
2. Mengendalikan sistem kardiovaskular
3. Mengendalikan sebagian fungsi gastrointestinal
4. Mengendalikan banyak gerakan tubuh yang stereotip
5. Mengendalikan keseimbangan
6. Mengendalikan gerakan mata

Akhirnya, batang otak merupakan stasiun *(way station)* untuk pengiriman "sinyal perintah" dari pusat persarafan yang lebih tinggi. Pada bagian berikut, kita akan membicarakan mengenai peran batang otak dalam mengendalikan gerakan seluruh tubuh dan keseimbangan. Bagian terpenting untuk tujuan tersebut adalah *nuklei retikular* dan *nuklei vestibular* batang otak.

### Penyangga Tubuh dalam Melawan Gravitasi¬Peran Nuklei Retikular dan Nuklei Vestibular

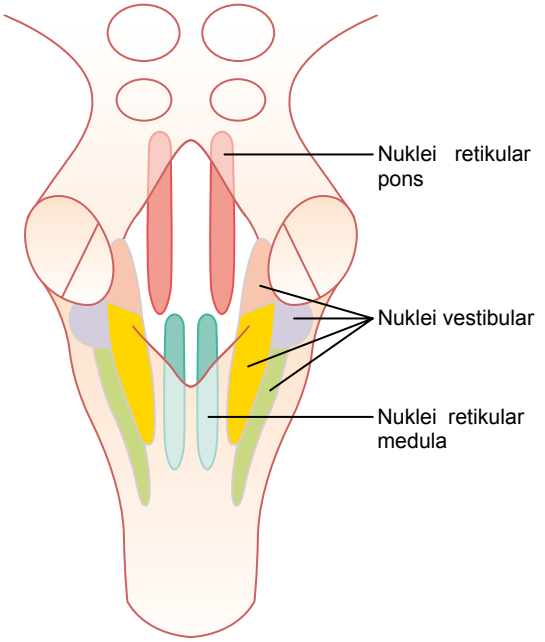
Gambar 55-7 menunjukkan lokasi nuklei retikular dan vestibular di dalam batang otak.

#### Antagonisme Eksitasi-Inhibisi antara Nuklei Retikular Pons dan Nuklei Retikular Medula

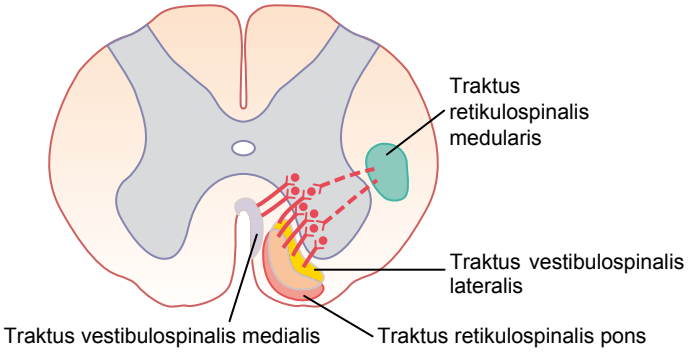
Nuklei retikular terbagi menjadi dua kelompok utama: (1) *nuklei retikular pons,* yang terletak sedikit ke arah posterior dan lateral dari pons dan meluas ke mesensefalon, dan (2) *nuklei retikular medula,* yang meluas ke seluruh medula, terletak di sebelah ventral dan medial mendekati garis tengah. Kedua rangkaian nuklei ini terutama berfungsi secara antagonistik satu sama lain, dengan nuklei pons yang merangsang otot-otot antigravitasi dan nuklei medula merelaksasi otot yang sama.

**Sistem Retikular Pons.** Nuklei retikular pons mengirimkan sinyal-sinyal eksitasi ke bawah menuju medula melalui *traktus retikulospinalis pons* pada kolumna anterior medula spinalis, seperti yang tampak pada Gambar 55-8. Serabut-serabut dan jaras ini berakhir pada neuron-neuron motorik bagian anterior dan medial yang merangsang otot-otot aksial tubuh yang mendukung tubuh melawan gravitasi yaitu, otot-otot kolumna vertebra dan otot-otot ektensor anggota tubuh.

Nuklei retikular pons memiliki derajat eksitabilitas alami yang tinggi. Selain itu, nuklei tersebut menerima sinyal-sinyal eksitatorik yang kuat dari nuklei vestibular seperti juga dari nuklei di bagian dalam serebelum. Oleh karena itu, bila sistem eksitatorik retikular pons tidak dilawan oleh sistem retikular medial, maka hal ini akan menyebabkan perangsangan otot-otot antigravitasi yang sangat kuat di seluruh tubuh, begitu




**Gambar 55-7** Lokasi nuklei retikular dan vestibular di batang otak.




**Gambar 55-8** Traktus vestibulospinalis dan traktus retikulospinalis yang turun melalui medula spinalis untuk merangsang (garis utuh) atau menghambat (garis terputus-putus) neuron motorik anterior yang mengendalikan otot-otot aksial tubuh.

kuatnya sehingga binatang berkaki empat dapat diletakkan dalam posisi berdiri, mendukung tubuh melawan gravitasi tanpa sinyal apa pun dari tingkat otak yang lebih tinggi.

**Sistem Retikular Medula.** Nuklei retikular medula mengirim sinyal *inhibitorik* ke neuron-neuron motorik anterior antigravitasi yang sama melalui traktus yang berbeda, yaitu traktus retikulospinalis medula, terletak pada kolumna lateralis medula spinalis, yang juga diperlihatkan dalam Gambar 55-8. Nuklei retikular medula menerima input kolateral yang kuat dari (1) traktus kortikospinalis, (2) traktus rubrospinalis, dan (3) jaras motorik lainnya. Semua ini secara normal mengaktifkan sistem inhibitorik retikular medula untuk mengimbangi sinyal eksitasi dari sistem retikular pons, sehingga dalam keadaan normal, otot-otot tubuh tidak tegang secara abnormal.

Ternyata, beberapa sinyal yang berasal dan area otak yang lebih tinggi dapat mengadakan "disinhibisi" sistem medula bila otak menginginkan untuk merangsang sistem pons untuk menghasilkan keadaan berdiri. Di lain waktu, perangsangan sistem retikular medula dapat menghambat otot-otot antigravitasi pada posisi tubuh tertentu untuk memungkinkan bagian-bagian ini membentuk aktivitas motorik khusus. Nuklei retikular eksitasi dan inhibisi merupakan suatu sistem terkendali yang dimanipulasi oleh sinyal-sinyal motorik dari korteks serebri dan tempat-tempat lainnya untuk menimbulkan kontraksi latar belakang dari otot-otot untuk dapat berdiri melawan gravitasi, dan menghambat sekelompok otot-otot tertentu sesuai yang diperlukan sehingga fungsi-fungsi lainnya dapat dilakukan.

### Peran Nuklei Vestibular untuk Merangsang Otot-Otot Antigravitasi

Seluruh *nuklei vestibular,* tampak dalam Gambar 55-7, fungsinya berkaitan dengan nuklei retikular pons untuk mengendalikan otot-otot antigravitasi. Nuklei vestibular mengirim sinyal eksitasi yang kuat ke otot-otot antigravitasi melalui *traktus vestibulospinalis medialis* dan *lateralis* dalam kolumna anterior medula spinalis, seperti yang tampak dalam Gambar 55-8. Tanpa dukungan nuklei vestibular, sistem retikular pons akan menurun tingkat eksitasinya ke otot-otot antigravitasi aksial.

Namun, peran spesifik nuklei vestibular adalah untuk mengendalikan *secara selektif* sinyal-sinyal eksitatorik berbagai otot antigravitasi untuk menjaga keseimbangan, sebagai respons terhadap sinyal dari aparatus vestibular. Kita akan membahas hal tersebut lebih lanjut dalam bab ini.

### Hewan Deserebrasi Mengalami Kekakuan Spastik

Bila batang otak seekor binatang dipotong di bawah level tengah mesensefalon, tetapi sistem retikular pons dan medula, demikian pula sistem vestibular dibiarkan tetap utuh, binatang tersebut mengalami keadaan yang disebut *kekakuan deserebrasi.* Kekakuan ini tidak timbul di semua otot tubuh tetapi hanya pada otot antigravitasi yaitu, otot leher dan batang tubuh serta ekstensor tungkai.

Penyebab kekakukan deserebrasi ini adalah penghambatan input kuat yang secara normal memasuki nuklei retikular medula dari korteks serebri, nuklei rubra, dan ganglia basalis. Dengan ketiadaan input tersebut, sistem inhibitorik retikular medula menjadi tidak berfungsi; terjadilah aktivitas yang sangat berlebihan pada sistem eksitatorik pons dan terjadi kekakuan. Selanjutnya, kita akan melihat penyebab kekakuan yang terjadi pada penyakit neuromotorik lainnya, terutama pada lesi di ganglia basalis.

## Sensasi Vestibular dan Pemetiharaan Keseimbangan

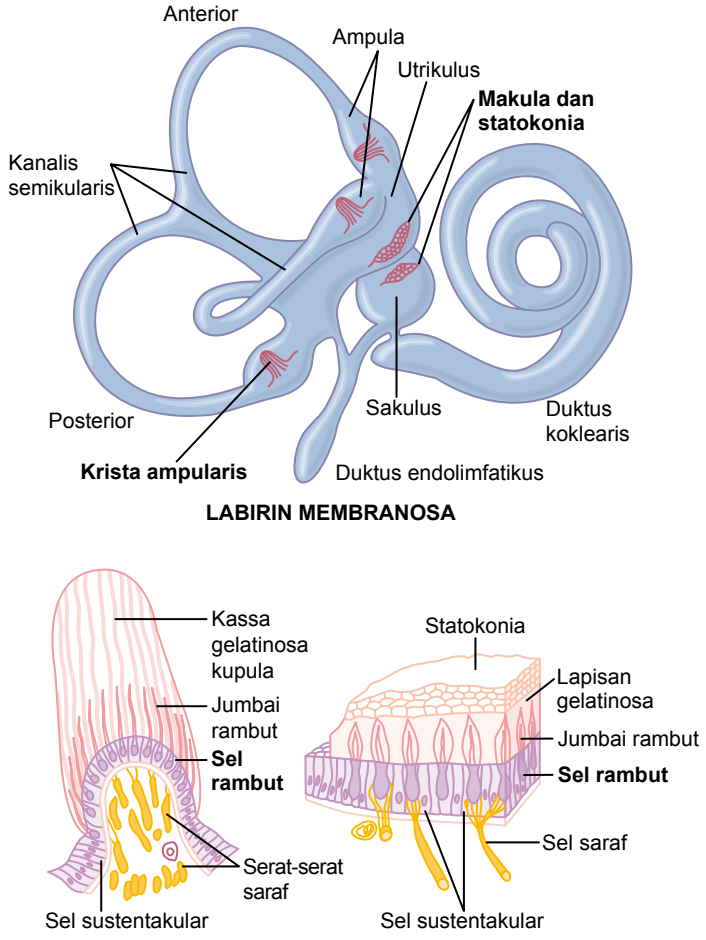
### Aparatus Vestibular

Aparatus vestibular, tampak pada Gambar 55-9, merupakan organ sensorik untuk mendeteksi sensasi keseimbangan. Alat ini terbungkus dalam suatu sistem tabung tulang dan ruangan-ruangan yang terletak dalam bagian petrosa (bagian seperti batu, bagian keras) tulang temporal, yang disebut *labirin tulang.* Di dalam sistem ini terdapat tabung membran dan ruangan yang disebut *labirin membranosa,* yang merupakan bagian fungsional aparatus vestibular.

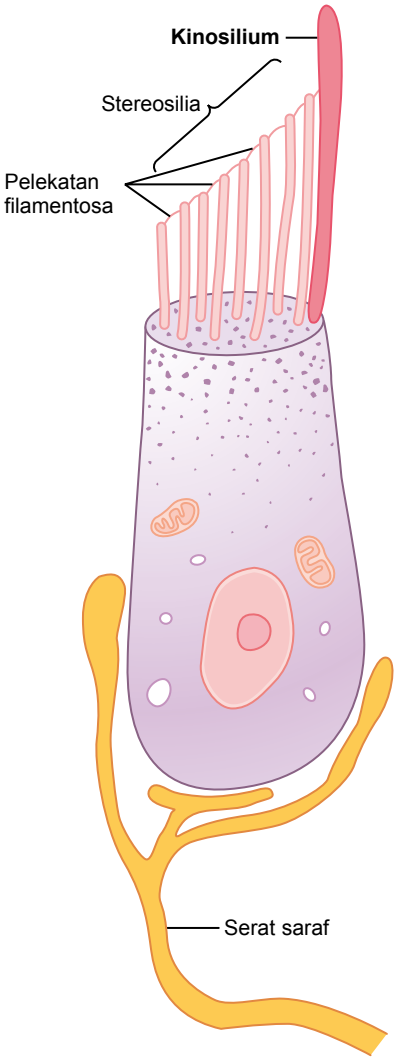
Bagian atas Gambar 55-9 memperlihatkan labirin membranosa. Labirin ini terutama terdiri atas koklea (duktus koklearis); tiga kanalis semisirkularis; dan dua ruangan besar yang dikenal sebagai utrikulus dan sakulus. Koklea merupakan organ sensorik utama untuk pendengaran (lihat Bab 52) dan hampir tidak berhubungan dengan keseimbangan. Biarpun begitu, kanalis semisirkularis, utrikulus, dan sakulus, semuanya merupakan bagian integral mekanisme keseimbangan.

**"Makula"—Organ Sensorik Utrikulus dan Sakulus untuk Mendeteksi Orientasi Kepala terhadap Gravitasi.** Di bagian permukaan dalam dari setiap utrikulus dan sakulus, terlihat pada bagian atas Gambar 55-9, terdapat daerah sensorik kecil yang diameternya sedikit lebih besar dari 2 mm dan disebut sebagai *makula.* Makula pada utrikulus terutama terletak pada *bidang horizontal* permukaan inferior utrikulus dan berperan penting dalam menentukan orientasi kepala ketika kepala dalam posisi tegak. Sebaliknya, *makula pada sakulus* terutama terletak dalam *bidang vertikal* dan memberikan sinyal orientasi kepala saat seseorang berbaring.

Setiap makula ditutupi oleh lapisan gelatinosa yang dilekati oleh banyak kristal kalsium karbonat kecil-kecil yang disebut statokonia. Dalam makula juga didapati beribu-ribu sel rambut, yang salah satunya diperlihatkan pada Gambar 55-10; sel ini akan menonjolkan silia ke dalam lapisan gelatinosa tadi.




**Gambar 55-9** Labirin membranosa dan organisasi krista ampularis dan makula.




**Gambar 55-10** Sel rambut alat keseimbangan dan sinapsnya dengan saraf vestibular.

Bagian basis dan sisi sel-sel rambut bersinaps dengan ujung-ujung sensorik *saraf vestibular.*

Statokonia yang mengandung kalsium memiliki *gravitasi spesifik* dua sampai tiga kali lebih besar daripada gravitasi spesifik cairan dan jaringan sekitarnya. Berat statokonia membengkokkan silia dalam arah dorongan gravitasi.

**Sensitivitas Arah Sel Rambut—Kinosilium.** Setiap sel rambut memiliki 50 sampai 70 silia kecil, yang disebut *stereosilia,* ditambah satu silium besar, yaitu *kinosilium,* seperti yang tampak dalam Gambar 55-10. Kinosilium selalu terletak di satu sisi, dan stereosilia secara progresif menjadi semakin pendek ke arah sisi lain pada sel. Pelekatan filamentosa yang tipis, yang hampir tidak dapat terlihat bahkan dengan mikroskop elektron sekali pun, menghubungkan ujung setiap stereosilium dengan stereosilium selanjutnya yang lebih panjang dan, akhirnya, ke kinosilium.

Oleh karena pelekatanini, kalau stereosilia dan kinosilium melekuk ke arah kinosilium, pelekatan filamentosa akan menarik stereosilia berikutnya, mendorongnya ke arah luar badan sel. Keadaan ini akan membuka beberapa ratus saluran cairan dalam membran sel neuron di sekeliling dasar stereosilia, dan saluran-saluran tersebut mampu menghantarkan ion positif dalam jumlah besar. Oleh karena itu, ion positif mengalir ke dalam sel dari cairan endolimfe di sekelilingnya, menimbulkan *depolarisasi membran reseptor.* Sebaliknya, pembengkokan tangkai stereosilia ke arah yang berlawanan (ke belakang kinosilium) menurunkan tegangan pada pelekatan, dan keadaan ini akan menutup saluran ion, dengan demikian menimbulkan *hiperpolarisasi reseptor.*

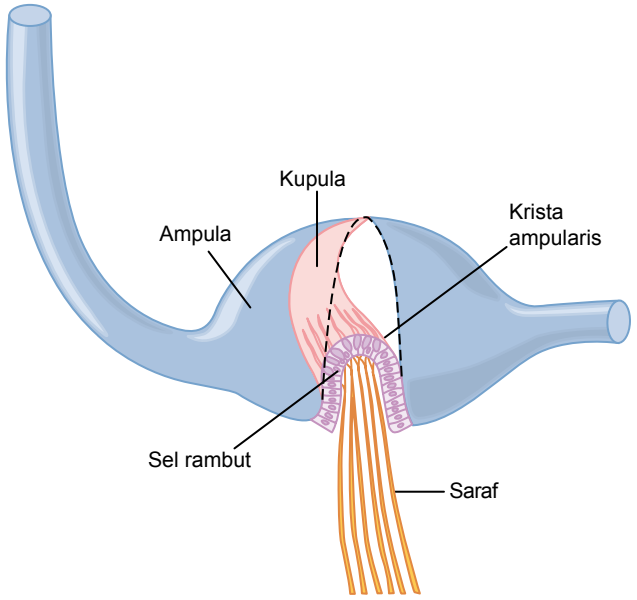
Dalam keadaan istirahat normal, serat-serat saraf yang keluar dari sel-sel rambut menghantarkan impuls saraf terus-menerus dengan kecepatan sekitar 100 per detik. Bila stereosilia membengkok ke arah kinosilium, perjalanan impuls meningkat, sering kali sampai beberapa ratus per detik; sebaliknya, pembengkokan silia yang menjauhi kinosilia menurunkan perjalanan impuls, sering kali bahkan mematikan seluruhnya. Oleh karena itu, ketika orientasi kepala dalam hal ini berubah dan berat statokonia menyebabkan silia membengkok, sinyal-sinyal yang sesuai akan dihantarkan ke otak untuk mengatur keseimbangan.

Pada setiap makula, setiap sel rambut diarahkan ke berbagai jurusan, sehingga beberapa sel rambut terangsang ketika kepala menunduk ke depan, dan beberapa yang lainnya akan terangsang ketika kepala menengadah ke belakang, dan yang

lain lagi akan terangsang ketika kepala miring ke satu sisi, dan seterusnya. Oleh karena itu, timbul berbagai pola eksitasi di serabut saraf makula untuk setiap posisi kepala di dalam lapangan gravitasi "pola" inilah yang memberitahukan ke otak tentang posisi kepala dalam ruangan.

**Kanalis Semisirkularis.** Tiga kanalis semisirkularis pada setiap aparatus vestibular, yaitu *kanalis semisirkularis anterior, posterior,* dan *lateral (horizontal)*, tersusun saling tegak lurus satu sama lain, sehingga ketiga kanalis ini merepresentasikan ketiga bidang dalam ruang. Bila kepala tunduk kira-kira 30 derajat ke depan, kanalis semisirkularis lateral kira-kira ada pada bidang horizontal sesuai dengan permukaan bumi; kemudian kanalis anterior ada pada bidang vertikal yang arah proyeksinya *ke depan dan 45 derajat ke luar,* dan kanalis posterior ada pada bidang vertikal yang berproyeksi *ke belakang dan 45 derajat ke luar.*

Pada ujung akhir setiap kanalis semisirkularis terdapat pembesaran yang disebut *ampula,* dan kanalis serta ampula ini terisi oleh cairan yang disebut *endolimfe*. Aliran cairan di dalam kanalis dan ampulanya merangsang organ sensorik ampula melalui cara berikut ini: Gambar 55-11 memperlihatkan pada setiap ampula terdapat tonjolan kecil yang disebut krista ampularis. Pada puncak krista ini terdapat jaringan longgar massa gelatinosa, yang disebut kupula. Bila kepala seseorang mulai memutar ke suatu arah, inersia cairan di dalam satu atau lebih kanalis semisirkularis akan mempertahankan cairan untuk tetap tak bergerak sementara kanalis semisirkularis berputar searah dengan kepala. Hal ini menyebabkan cairan mengalir dari kanalis menuju ke ampula, membengkokkan kupula ke satu sisi, seperti yang diperlihatkan oleh posisi kupula terwarnai dalam Gambar 55-11. Putaran kepala dalam arah yang berlawanan menyebabkan kupula membengkok ke sisi yang berlawanan pula.




**Gambar 55- 11** Pergerakan kupula dan rambut-rambutnya pada saat onset putaran.

Ke dalam kupula terdapat ratusan penjuluran silia dari sel-sel rambut yang terletak di puncak krista ampularis. Kinosilia sel-sel rambut ini semuanya berorientasi ke arah sisi yang sama dalam kupula, dan pembengkokan kupula dalam arah tersebut menyebabkan depolarisasi sel-sel rambut, sedangkan pembengkokan ke arah yang berlawanan mengakibatkan hiperpolarisasi sel rambut. Kemudian, dari sel-sel rambut, sinyal-sinyal tersebut dikirim melalui *nervus vestibularis* untuk memberitahu sistem saraf pusat mengenai *perubahan perputaran* kepala dan kecepatan perubahan pada setiap tiga bidang ruangan.

## Fungsi Utrikulus dan Sakulus dalam Menjaga Keseimbangan Statik

Penempatan bermacam-macam sel rambut pada bermacam-macam arah dalam makula utrikulus dan sakulus merupakan hal yang penting sehingga pada berbagai posisi kepala, akan terangsang bermacam-macam sel rambut. "Pola" perangsangan bermacam-macam sel rambut akan menggambarkan pada otak tentang posisi kepala sehubungan dengan gaya tarik gravitasi. Selanjutnya, sistem saraf motorik vestibular, serebelum, dan retikular otak merangsang otot-otot yang menjaga keseimbangan.

Sistem utrikulus dan sakulus tersebut berfungsi sangat efektif dalam menjaga keseimbangan saat kepala pada posisi hampir vertikal. Memang, seseorang dapat menentukan/merasakan keadaan tidak seimbang hingga sekecil setengah derajat bila tubuh berubah condong dari posisi sebelumnya yang tepat tegak.

**Deteksi Percepatan Linear oleh Makula Utrikulus dan Sakulus.** Bila tubuh tiba-tiba didorong ke depan yakni, saat tubuh mengalami percepatan statokonia, yang mempunyai kelembaman (inersia) massa yang lebih besar dari cairan sekelilingnya, jatuh ke belakang, bersama dengan silia sel-sel rambut, dan informasi mengenai ketidakseimbangan akan dikabarkan ke pusat-pusat saraf, sehingga orang merasa seperti jatuh ke belakang. Keadaan ini akan menyebabkan orang secara otomatis mencondongkan badannya ke depan sampai pergeseran statokonia ke anterior tepat menyamai kecenderungan statokonia untuk jatuh ke belakang akibat akselerasi tersebut. Pada titik ini, sistem saraf akan dapat merasakan keadaan keseimbangan yang tepat dan tidak lebih jauh lagi dalam mencondongkan tubuh ke depan. Jadi, makula bertugas untuk menjaga keseimbangan selama terjadi percepatan linear dengan pola yang tepat sama seperti ketika makula bekerja pada keseimbangan statik.

Makula *tidak bekerja* untuk mendeteksi *kecepatan linear*. Bila seorang pelari mulai berlari, ia harus mencondongkan dirinya jauh ke depan dulu agar tak sampai jatuh ke belakang akibat mengalami *percepatan* awal, tetapi saat ia telah mencapai kecepatan yang maksimum, bila lari dalam ruang hampa, ia tak lagi harus mencondongkan badannya ke depan. Bila berlari di udara terbuka, ia akan mencondongkan dirinya ke depan hanya untuk menjaga keseimbangan akibat tahanan udara yang melawan tubuhnya; pada contoh ini, bukan makula yang menyebabkan ia condong ke depan tapi tekanan udara yang bekerja pada reseptor tekanan pada kulit, yang memulai penentuan keseimbangan yang sesuai agar tak sampai jatuh.

### Deteksi Rotasi Kepala oleh Kanalis Semisirkularis

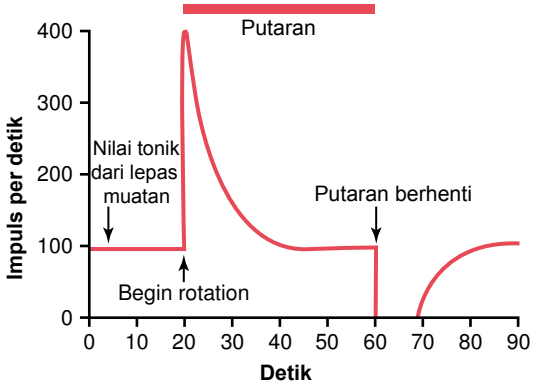
Bila kepala tiba-tiba mulai berputar ke suatu arah (disebut *percepatan sudut),* endolimfe dalam kanalis semisirkularis, akibat efek inersianya, cenderung menetap, sedangkan kanalis semisirkularis akan berputar. Keadaan ini menyebabkan cairan secara relatif mengalir dalam kanalis dengan arah yang berlawanan dengan perputaran kepala.

Gambar 55-12 menunjukkan suatu sinyal khas yang dikeluarkan oleh satu sel rambut dalam krista ampularis sewaktu hewan diputar selama 40 detik, diperlihatkan bahwa (1) walaupun kupula dalam posisi istirahat, sel rambutnya melepaskan impuls yang kuat sekitar 100 impuls per detik; (2) saat hewan mulai diputar, rambut-rambut berbelok ke salah satu sisi dan kecepatan pengeluaran impuls akan sangat meningkat; dan (3) bila putaran diteruskan, maka pengeluaran impuls yang berlebihan dan sel rambut secara bertahap kembali ke nilai istirahat selama beberapa detik berikutnya.

Penyebab timbulnya adaptasi ini pada reseptor adalah bahwa saat diputar selama beberapa detik pertama, tahanan ke belakang terhadap aliran cairan pada kanalis semisirkularis dan melewati kupula yang sedang membengkok menyebabkan endolimfe mulai berputar dengan kecepatan yang sama cepatnya dengan kecepatan kanalis semisirkularis itu sendiri; selanjutnya, dalam waktu 5 sampai 20 detik, kupula secara perlahan kembali ke posisi istirahat, yakni di bagian tengah ampula, akibat sifat lenting elastiknya.

Bila putaran dengan tiba-tiba dihentikan, jelas akan timbul akibat yang sebaliknya: Cairan endolimfe tetap terus berputar sedangkan kanalis semisirkularisnya berhenti, Pada saat ini, kupula akan membengkok ke arah yang berlawanan, sehingga sel-sel rambut tak mengeluarkan impuls sama sekali. Sesudah beberapa detik, cairan endolimfe berhenti bergerak, dan kupula secara bertahap akan kembali keposisi istirahat,jadi pengeluaran impuls dan sel-sel rambut akan kembali ke nilai tonik yang normal, seperti yang tampak pada bagian kanan Gambar 55-12. Jadi, kanalis semisirkularis akan mengirim sinyal dengan polaritas tertentu bila kepala mulai berputar, dan dengan polaritas yang berlawanan bila kepala *berhenti* berputar.

**Fungsi "Prediksi" Sistem Kanalis Semisirkularis dalam Menjaga Keseimbangan.** Oleh karena kanalis semisirkularis tak mendeteksi bahwa tubuh dalam keadaan tak seimbang sewaktu bergerak ke arah depan, ke arah salah satu sisi, atau ke arah belakang maka pertanyaan yang diajukan adalah: Apa fungsi kanalis semisirkularis yang sebenarnya dalam menjaga keseimbangan? Apa yang dideteksi kanalis tersebut adalah bahwa kepala seseorang *mulai* atau *berhenti* berputar pada salah satu arah atau arah lainnya. Oleh karena itu, tampaknya fungsi kanalis semisirkularis bukanlah untuk menjaga keseimbangan statik atau menjaga keseimbangan selama adanya gerakan berputar atau lurus yang menetap. Ternyata bila fungsi kanalis semisirkularis hilang, keseimbangan orang itu akan lemah sekali sewaktu ia mencoba melakukan gerakan tubuh *yang cepat* dan *rumit.*




**Gambar 55-12** Respons sel rambut saat kanalis semisirkularis pertama dirangsang oleh putaran kepala dan selanjutnya oleh penghentian putaran.

Fungsi kanalis semisirkularis dapat dijelaskan melalui ilustrasi berikut: Bila seseorang berlari ke depan dengan cepat sekali, dan dengan tiba-tiba ia mulai berputar ke salah satu sisi, secara tak terduga *dalam waktu satu detik atau lebih ia akan kehilangan keseimbangan,* kecuali jika dilakukan koreksi *beberapa waktu sebelumnya.* Namun, makula yang terdapat di dalam utrikulus dan sakulus tak dapat mendeteksi ketidakseimbangan tadi sampai sesudah terjadi keadaan ketidakseimbangan. Sebaliknya, kanalis semisirkularis baru dapat mendeteksi setelah orang itu sudah berputar, dan informasi ini dengan mudah dapat mengabarkan pada sistem saraf pusat bahwa orang itu dalam waktu beberapa detik atau lebih berikutnya akan kehilangan keseimbangan, kecuali bila dibuat suatu *koreksi untuk antisipasi.*

Dengan kata lain, mekanisme kanalis semisirkularis dapat *meramalkan* bahwa akan terjadi ketidakseimbangan, sehingga menyebabkan pusat keseimbangan mengadakan tindakan pencegahan antisipasi yang sesuai. Hal ini dapat membantu orang mempertahankan keseimbangan sebelum situasi keadaan tidak seimbang dapat dikoreksi.

Pembuangan lobus flokulonodularis serebelum dapat menghambat peran deteksi sinyal kanalis semisirkularis, tapi efeknya pada deteksi sinyal makular lebih kecil. Hal yang menarik adalah bahwa serebelum dapat berlaku sebagai organ "prediksi" bagi sebagian besar gerakan tubuh yang cepat demikian pula untuk semua keadaan yang berkaitan dengan keseimbangan. Fungsi prediksi serebelum tersebut akan dibicarakan dalam bab selanjutnya.

### Mekanisme Vestibular untuk Menstabilkan Mata

Bila seseorang mengubah arah gerakannya dengan cepat atau mencondongkan kepalanya ke salah satu sisi, misalnya ke depan atau ke belakang, orang itu tak mungkin dapat mempertahankan bayangan yang stabil pada retinanya, kecuali bila ia mempunyai beberapa mekanisme pengendalian yang secara otomatis dapat mempertahankan arah pandangan matanya. Selain itu, sebenarnya untuk mendeteksi suatu bayangan diperlukan sedikit saja bantuan mata, kecuali bila mata itu dapat dipertahankan untuk "terfiksasi" memandang suatu objek dalam waktu yang cukup lama sampai memperoleh bayangan yang jelas. Untungnya, setiap kali kepala berputar tiba-tiba, sinyal yang berasal dari kanalis semisirkularis menyebabkan mata berputar dengan arah yang berlawanan dengan arah putaran kepala. Keadaan ini timbul akibat adanya refleks yang dikirimkan melalui nuklei vestibular dan fasikulus longitudinalis medialis menuju nuklei okulomotor. Refleks tersebut telah dibahas pada Bab 51.

### Faktor-Faktor Lain yang Berhubungan dengan Keseimbangan Proprioseptor Leher.

Aparatus vestibular hanya mendeteksi orientasi dan gerakan kepala. Oleh karena itu, pada prinsipnya pusat-pusat saraf juga menerima informasi yang sesuai mengenai orientasi kepala sehubungan dengan keadaan tubuh. Informasi ini dikirimkan dari proprioseptor di leher dan tubuh langsung menuju nuklei vestibular dan nuklei retikular di batang otak dan secara

secara tak langsung ke serebelum.

Di antara informasi proprioseptif penting yang diperlukan untuk menjaga keseimbangan adalah yang dikirimkan oleh *reseptor-reseptor persendian di leher*. Bila kepala condong ke salah satu sisi akibat menekuknya leher, impuls yang berasal dan proprioseptor leher dapat mencegah sinyal yang terbentuk di dalam aparatus vestibular mencetuskan rasa ketidakseimbangan pada seseorang. Caranya adalah dengan mengirimkan sinyal-sinyal yang berlawanan dengan sinyal yang dikirimkan dari aparatus vestibular. Namun, *bila seluruh tubuh* condong ke salah satu sisi, impuls yang berasal dari aparatus vestibular *tak dilawan oleh* sinyal dari proprioseptor leher; sehingga pada keadaan ini, orang tersebut akan merasakan adanya perubahan keadaan keseimbangan pada seluruh tubuh.

**Informasi Proprioseptif dan Eksteroseptif dari Bagian-Bagian Tubuh Lainnya**. Informasi proprioseptif yang berasal dari bagian tubuh selain leher juga penting untuk menjaga keseimbangan. Contohnya, sensasi tekan yang berasal dari telapak kaki memberikan informasi (1) apakah sudah ada pembagian berat yang merata di antara kedua kaki, dan (2) apakah berat pada kaki tadi lebih condong ke depan atau ke belakang.

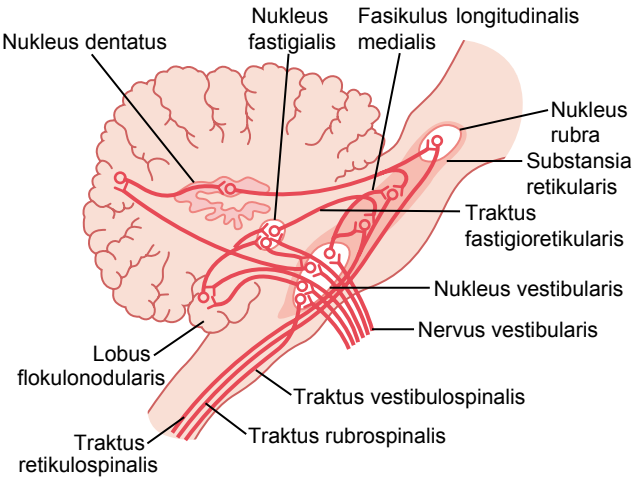
Informasi eksteroseptif terutama berguna untuk menjaga keseimbangan, yakni saat seseorang sedang berlari. Tekanan udara terhadap bagian depan tubuh merupakan sinyal yang mendorong tubuh dalam arah yang berbeda dengan tekanan akibat dorongan gravitasi: Sehingga untuk melawan gravitasi ini orang mencondongkan badannya ke depan.

**Makna Informasi Visual dalam Menjaga Keseimbangan.** Sesudah kerusakan aparatus vestibular dan bahkan sesudah sebagian besar informasi proprioseptif tubuh hilang, ternyata pasien masih bisa menggunakan mekanisme visualnya secara agak efektif untuk menjaga keseimbangan. Bahkan gerakan linear atau gerakan rotasi tubuh akan segera menggeser bayangan penglihatan yang ada di retina, dan selanjutnya informasi ini akan dikirimkan ke pusat keseimbangan. Beberapa pasien yang mengalami kerusakan bilateral aparatus vestibular masih mempunyai keseimbangan yang hampir seluruhnya normal selama kedua matanya terbuka dan selama gerakan-gerakan tubuh dilakukan secara lambat. Namun, bila pengerakan cepat sekali atau bila mata pasien ditutup, keseimbangan segera hilang.

### Hubungan Neuronal antara Aparatus Vestibutar dengan Sistem Saraf Pusat

Gambar 55-13 melukiskan hubungan nervus vestibularis pada otak belakang. Sebagian besar serat-serat saraf vestibular tersebut berakhir pada batang otak di nuklei vestibular, yang terletak di sekitar pertemuan antara medula dan pons. Beberapa serat-serat saraf ini lewat secara langsung ke nuklei retikular batang otak tanpa bersinaps dan juga ke nuklei lobus fastigius serebelum, uvula, dan flokulonodularis. Serat-serat yang berakhir di nuklei vestibular batang otak bersinaps dengan neuron ke dua yang juga mengirimkan serat-serat menuju serebelum, traktus vestibulospinalis, fasikulus longitudinalis medialis, dan bagian-bagian lain batang otak, khususnya nuklei retikularis.

Jaras primer refleks-refleks keseimbangan dimulai dalam nervus vestibularis, yaitu saraf yang dirangsang oleh alat vestibular. Jaras tersebut berjalan ke nuklei vestibular dan serebelum. Selanjutnya, sinyal-sinyal dikirim ke. nuklei retikular batang otak maupun ke medula spinalis melalui traktus vestibulospinalis dan traktus retikulospinalis. Sinyal-sinyal ke medula mengatur fasilitasi dan inhibisi banyak otot antigravitasi yang saling mengatur satu sama lain,




**Gambar 55-13** Hubungan antara nervus vestibularis yang melalui nuklei vestibular *(daerah putih bentuk oval besar)* dengan daerah lain dalam sistem saraf pusat.

jadi secara otomatis mengatur keseimbangan.

Lobus *flokulonodularis* serebelum secara khusus berhubungan dengan sinyal keseimbangan dinamis yang berasal dari kanalis semisirkularis. Sesungguhnya, kerusakan lobus tersebut mengakibatkan gejala-gejala klinis yang hampir sama dengan gejala akibat kerusakan kanalis semisirkularis itu sendiri. Artinya, cedera berat pada salah satu organ apakah lobus atau pun kanalis akan menyebabkan hilangnya keseimbangan dinamik selama *perubahan arah gerak yang cepat* tetapi tidak secara serius mengganggu keseimbangan pada keadaan statik. Diduga bahwa *uvula* serebelum mempunyai peran penting yang mirip pada keseimbangan statik.

Sinyal-sinyal dari nuklei vestibular dan serebelum *melalui fasikulus longitudinalis medialis* yang dikirim ke atas menuju batang otak menyebabkan perbaikan gerakan mata setiap kali kepala berputar, sehingga mata tetap terfiksasi pada suatu objek penglihatan yang spesifik. Sinyal-sinyal juga dikirim ke atas (baik melalui traktus yang sama atau melalui traktus retikularis) menuju korteks serebri, berakhir di pusat korteks primer untuk keseimbangan, yang terletak di bagian dalam fisura Sylvii lobus parietalis, yakni di sisi lain fisura dan area auditorik girus temporalis superior. Sinyal-sinyal ini akan memberitahukan tentang keadaan jiwa status keseimbangan tubuh.

## Fungsi Nuktel Batang Otak dalam Pengendalian Gerakan Stereotipik Tidak Disadari

Kadang, seorang bayi dilahirkan tanpa bagian otak di atas regio mesensefalik, disebut anensefali. Beberapa di antara bayi-bayi tersebut dapat hidup sampai beberapa bulan. Pada umumnya anak-anak ini dapat melakukan beberapa gerakan stereotipik untuk makan, seperti mengisap, membuang makanan yang tak menyenangkan dari mulutnya, dan menggerakkan tangan ke mulutnya untuk mengisap jari. Selain itu, anak tersebut dapat menguap dan merentangkan badannya. Anak tersebut dapat menangis dan mengikuti objek dengan mata dan dengan menggerakkan kepala. Juga, bila bagian atas anterior kakinya ditekan, anak itu akan menarik dan menempatkan kaki ke posisi duduk. Jadi jelaslah, bahwa sebagian besar fungsi motorik manusia yang stereotipik diintegrasikan di batang otak.

## Daftar Pustaka


Angelaki DE, Cullen KE: Vestibular system: the many facets of a multimodal sense, *Annu Rev Neurosci* 31:125, 2008.

Baker SN: Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery, *Curr Opin Neurobiol* 17:649, 2007.

Briggs F, Usrey WM: Emerging views of corticothalamic function, *Curr Opin Neurobiol* 18:403, 2008.

Cullen KE, Roy JE: Signal processing in the vestibular system during active versus passive head movements, *J Neurophysiol* 91:1919, 2004.

Fabbri-Destro M, Rizzolatti G: Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans, *Physiology (Bethesda)* 23:171, 2008.

Holtmaat A, Svoboda K: Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain, *Nat Rev Neurosci* 10:647, 2009.

Horak FB: Postural compensation for vestibular loss, *Ann N Y Acad Sci* 1164:76, 2009.

Klier EM, Angelaki DE: Spatial updating and the maintenance of visual constancy, *Neuroscience* 156:801, 2008.

Lemon RN: Descending pathways in motor control, *Annu Rev Neurosci* 31:195, 2008.

Müller U: Cadherins and mechanotransduction by hair cells, *Curr Opin Cell Biol* 5:557, 2008.

Nachev P, Kennard C, Husain M: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas, *Nat Rev Neurosci* 9:856, 2008.

Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, et al: Broca's region: from action to language, *Physiology (Bethesda)* 20:60, 2005.

Nielsen JB, Cohen LG: The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? *J Physiol* 586:65, 2008.

Pierrot-Deseilligny C: Effect of gravity on vertical eye position, *Ann N Y Acad Sci* 1164:155, 2009.

Raineteau O: Plastic responses to spinal cord injury, *Behav Brain Res* 192:114, 2008.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea, *Physiol Rev* 81:1305, 2001.

Schieber MH: Motor control: basic units of cortical output? *Curr Biol* 14:R353, 2004.

Scott SH: Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex, *J Physiol* 586:1217, 2008.

Scott SK, McGettigan C, Eisner F: A little more conversation, a little less action—candidate roles for the motor cortex in speech perception, *Nat Rev Neurosci* 10:295, 2009.

Stepien AE, Arber S: Probing the locomotor conundrum: descending the 'V' interneuron ladder, *Neuron* 60:1, 2008.

Umilta MA: Frontal cortex: goal-relatedness and the cortical motor system, *Curr Biol* 14:R204, 2004.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Kontribusi Serebelum dan Ganglia Basalis pada Seluruh Pengendalian Motorik



Selain area-area pada korteks serebri yang merangsang kontraksi otot, masih terdapat dua struktur lain pada otak yang juga penting untuk fungsi motorik normal. Kedua struktur tersebut adalah *serebelum* dan *ganglia basalis.* Tetapi tidak satu pun dari kedua struktur ini secara mandiri dapat mengendalikan fungsi otot. Sebaliknya, *kedua struktur tersebut selalu berfungsi dalam kaitan dengan sistem lainnya pada pengendalian motorik.*

*Serebelum berperan penting dalam menentukan saat aktivitas motorik dan pengalihan yang cepat dan mulus dari satu gerakan otot ke gerakan berikutnya.* Serebelum juga membantu dalam pengendalian intensitas kontraksi otot ketika beban otot berubah, demikian pula dalam pengendalian interaksi sesaat antara kelompok otot agonis dan antagonis.

*Ganglia basalis membantu merencanakan dan mengendalikan pola gerakan otot yang kompleks,* mengendalikan intensitas relatif dari gerakan yang terpisah, arah gerakan, dan pengurutan gerakan paralel yang multipel dan berturut-turut untuk mencapai tujuan motorik spesifik yang rumit. Bab ini menjelaskan mengenai dasar fungsi serebelum dan ganglia basalis, serta membahas mengenai mekanisme otak secara keseluruhan untuk mencapai koordinasi yang rumit dari seluruh aktivitas motorik.

## Sereblum dan Fungsi Motoriknya

Sejak dahulu, serebelum yang digambarkan pada Gambar 56-1 dan 56-2 disebut sebagai *area sunyi* pada otak, terutama karena perangsangan listrik serebelum tak akan menimbulkan sensasi sadar apa pun dan jarang menimbulkan gerakan motorik. Namun, pembuangan serebelum akan menyebabkan pergerakan tubuh menjadi sangat tidak normal. Serebelum terutama penting ketika melakukan aktivitas otot yang cepat seperti berlari, mengetik, main piano, dan bahkan untuk bicara. Hilangnya area otak ini dapat menimbulkan inkoordinasi dari hampir seluruh aktivitas ini walaupun tak ada kelumpuhan otot.

Tetapi bagaimana serebelum menjadi begitu penting bila serebelum tidak mempunyai kemampuan langsung untuk menyebabkan kantraksi otot? Jawabannya tidak lain karena *serebelum membantu mengurutkan aktivitas motorik dan juga memonitor dan memperbaiki penyesuaian aktivitas motorik tubuh ketika aktivitas tersebut sedang dijalankan sehingga dapat menyesuaikan diri terhadap sinyal-sinyal motorik yang dicetuskan oleh korteks motorik serebri dan bagian otak lainnya.*

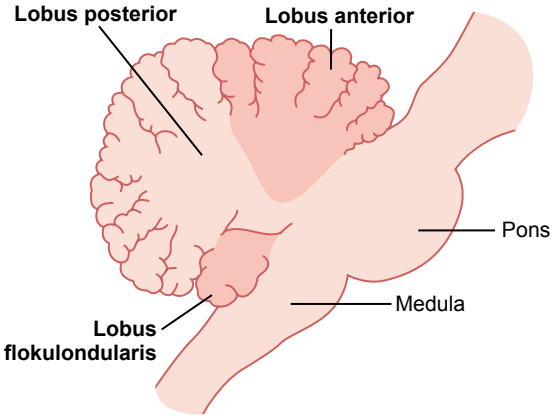
Serebelum ini terus-menerus menerima informasi terbaru mengenai urutan kontraksi otot sesuai dengan yang diinginkan dari area pengendali motorik otak; serebelum juga terus-menerus menerima informasi sensorik dari bagian perifer tubuh, yang memberi tahu mengenaiberbagai perubahan setiap bagian tubuh posisi, kecepatan gerak, kekuatan geraknya, dan sebagainya. Serebelum kemudian membandingkan keadaan setiap bagian tubuh pada saat sekarang, yang ditimbulkan oleh informasi sensorik yang bersifat umpan balik dari perifer, dengan gerakan yang diinginkan oleh sistem motorik. Bila kedua-duanya tak serasi maka dengan segera akan dikeluarkan sinyal perbaikan bawah sadar yang dikirimkan kembali ke sistem motorik guna meningkatkan atau mengurangi besarnya aktivitas otot yang spesifik.

Selain itu, serebelum membantu korteks serebri untuk merencanakan urutan gerakan berikutnya dalam waktu sepersekian detik sebelumnya sementara gerakan awal masih berlangsung, jadi membantu orang tersebut bergerak maju secara lancar dari satu gerakan ke gerakan berikutnya. Serebelum juga mampu belajar dari kesalahan yang dibuat-artinya, jika gerakan yang terjadi tidak tepat seperti yang diinginkan, sirkuit serebelum belajar membuat gerakan yang lebih kuat atau lebih lemah pada waktu selanjutnya. Untuk melakukan hal ini, *terjadi perubahan eksitabilitas neuron-neuron serebelum yang sesuai, sehingga, selanjutnya menghasilkan kontraksi otot yang lebih baik sehubungan dengan gerakan yang diinginkan.*

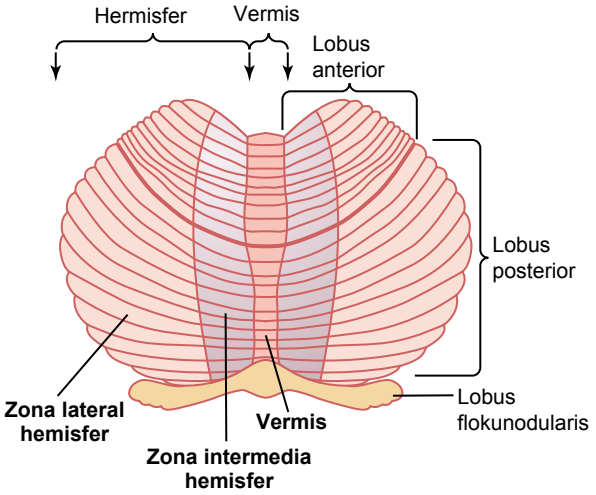
### Area-Area Serebelum yang secara Anatomis bersifat Fungsional

Secara anatomis, seperti yang tampak dalam Gambar 56-1 dan 56-2, serebelum terbagi menjadi tiga lobus oleh dua fisura yang dalam, yakni: *(1) lobus anterior, (2) lobus posterior, dan (3) lobus flokulonodularis.* Dari seluruh bagian serebelum, lobus flokulonodularis merupakan lobus yang tertua; lobus ini tumbuh bersama-sama dengan (dan berfungsi dengan) sistem vestibular dalam mengatur keseimbangan tubuh, seperti yang telah dibahas dalam Bab 55.

**Pembagian Fungsional Lobus Anterior dan Lobus Posterior secara Longitudinal.** . Berdasarkan fungsinya, lobus anterior dan posterior tak tersusun sebagai lobus-lobus melainkan ter-




**Gambar 56-1** Gambaran sisi lateral dan pembagian lobus-lobus sereblum secara anatomis




**Gambar 56-2** Bagian-bagian fungsional serebetum ditihat dari sudut posteroinferior, dengan bagian inferior serebelum tersebut tergulung ke arah luar untuk mendatarkan permukaannya.

susun sepanjang sepanjang sumbu longitudinal, seperti yang dilukiskan pada Gambar 56-2 yang memperlihatkan bagian posterior serebelum manusia sesudah bagian ujung bawah serebelum posterior digulung ke bawah dari posisi normalnya yang tersembunyi. Perhatikan di sebelah bawah dari pusat serebelum tampak suatu pita sempit, dinamakan *vermis,* yang dipisahkan dari bagian serebelum yang tersisa oleh suatu celah dangkal. Pada area ini, terletak sebagian besar fungsi pengatur serebelum untuk pergerakan-pergerakan otot menurut *sumbu tubuh, leher, bahu, serta pinggul.*

Pada tiap sisi vermis ada bagian yang besar, menonjol ke lateral yang disebut hemisfer serebelum, dan setiap hemisfer ini dibagi menjadi *zona intermedia* dan *zona lateral.*

Zona intermedia hemisfer berhubungan dengan pengaturan kontraksi otot yang terletak di bagian distal anggota badan atas dan anggota badan bawah, khususnya tangan dan jari tangan serta kaki dan jari kaki.

Zona lateral hemisfer bekerja pada tempat yang lebih jauh, karena tampaknya area ini ikut berperan dalam seluruh rangkaian gerakan motorik. Tanpa adanya zona lateral ini, sebagian besar aktivitas gerakan tubuh yang khas akan tidak tepat lagi sehingga menjadi sangat tak teratur, seperti yang akan kita bicarakan secara lebih lengkap nanti.

**Gambaran Topografik Tubuh pada Vermis dan Zona Intermedia.** Seperti halnya dalam korteks sensorik serebri, korteks motorik, ganglia basalis, nuklei rubra, dan formasio retikularis yang mempunyai gambaran topografik dari bagian-bagian tubuh, dalam vermis dan zona intermedia serebelum juga dapat dijumpai gambaran yang sama. Gambar 56-3 melukiskan dua bagian yang saling terpisah. Perhatikan bahwa bagian aksial tubuh terletak di bagian vermis serebelum, sedangkan bagian anggota badan dan wajah pada zona intermedia. Representasi topografik ini menerima sinyal-sinyal saraf aferen dari seluruh bagian tubuh yang sesuai juga dari area motorik dalam korteks serebri dan batang otak yang berhubungan secara topografis. Sebaliknya, bagian ini mengirimkan sinyal-sinyal motorik ke daerah-daerah topografik yang sama pada korteks motorik serebri, demikian pula ke area topografis nuldeus rubra, dan formasio retikularis pada batang otak.

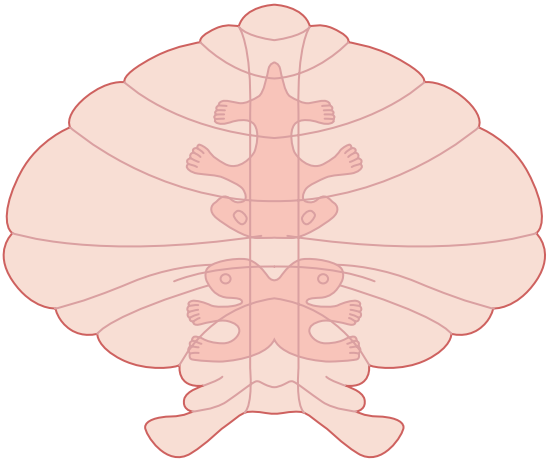
Perhatikan bahwa sebagian besar daerah lateral hemisfer serebelum *tidak* mempunyai gambaran topografik tubuh. Daerah-daerah serebelum menerima sinyal masukan hampir secara eksklusif dari korteks serebri, terutama dari area premotorik korteks frontalis dan area somatosensorik maupun area asosiasi sensorik lain pada korteks parietalis. Diduga bahwa hubungan dengan korteks serebri ini akan menyebabkan bagian lateral hemisfer serebelum sangat berperan dalam perencanaan dan pengoordinasian rangkaian aktivitas otot tubuh yang *cepat,* yang terjadi satu demi satu dalam waktu sepersekian detik.

## Sirkuit Neuron Serebelum

Korteks serebelum manusia sebenarnya merupakan suatu lembaran besar yang berlipat-lipat, panjang sekitar 120 cm dan lebar sekitar 17 cm, dengan arah lipatan yang menyilang, seperti ditunjukkan pada Gambar 56-2 dan 56-3. setiap lipatan disebut sebagai *folium.* Pada bagian dalam massa korteks serebelum yang berlipat-lipat terdapat *nuklei serebeli profunda.*

## Jaras-Jaras yang Masuk ke Serebelum

**Jaras Aferen dari Bagian-Bagian Otak.** Jaras-jaras utama yang masuk ke serebelum diperlihatkan dalam Gambar 56-4. Jaras aferen yang luas dan penting adalah *jaras kortikopontoserebelum,* yang berasal dari korteks motorik serebri dan korteks premotorik serta korteks somatosensorik serebri. Jaras tersebut melewati *nuklei di pons* dan *traktus pontoserebelaris* terutama ke bagian lateral hemisfer serebelum pada sisi otak dari area serebrum yang berlawanan.



**Gambar 56-3** Daerah-daerah proyeksi somatosensorik di korteks serebelum.

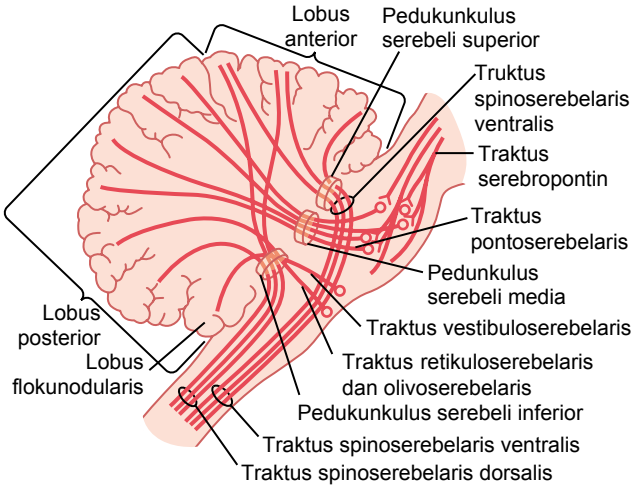
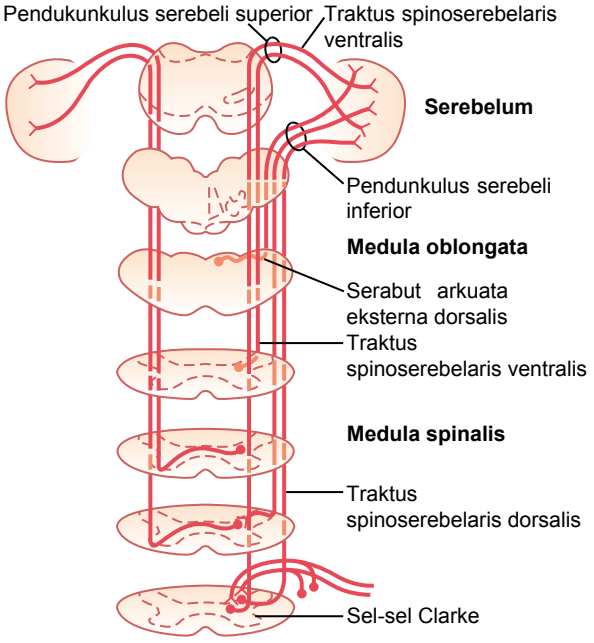



**Figure 56-4** Principal *afferent* tracts to the cerebellum.

Selain itu, traktus-traktus aferen penting terutama berasal dari setiap sisi batang otak; antara lain (1) *traktus olivoserebelaris* yang luas, yang berjalan dari *oliva inferior* ke seluruh bagian serebelum dan dirangsang di dalam oliva oleh serat-serat dari *korteks motorik serebri, ganglia basalis,* daerah yang luas dari *formasio retikularis dan medula spinalis; (2) serat-serat vestibuloserebelum,* yang sebagian berasal dari aparatus vestibular batang otak-hampir semua serat-serat tersebut berakhir di *lobus flokulonodularis dan nukleus fastigius serebelum:* dan *(3) serabut-serabut retikuloserebelum,* yang dimulai dari berbagai bagian formasio retikularis batang otak dan berakhir di bagian tengah area serebelum (terutama di vermis).

**Jaras Aferen dari Perifer.** Serebelum juga menerima sinyal-sinyal sensorik penting secara langsung dari bagian perifer tubuh terutama melalui empat traktus di setiap sisi, dua di antaranya terletak di bagian dorsal medula spinalis dan dua yang lain di sebelah ventral medula spinalis. Dua traktus yang paling penting digambarkan dalam Gambar 56-5: *traktus spinoserebelaris dorsalis dan traktus spinoserebelaris ventralis.* Traktus-traktus dorsalis memasuki serebelum melalui pedunkulus serebeli inferior




**Gambar 56-5** Traktus spinoserebelaris.

dan berakhir pada vermis dan zona intermedia serebelum sisi yang sama dengan tempat keluarnya. Kedua traktus ventralis memasuki daerah yang sama pada serebelum melalui pedunkulus serebeli superior, tetapi berakhir pada kedua sisi serebelum.

Sinyal-sinyal yang berjalan dalam traktus spinoserebelaris dorsalis terutama berasal dari kumparan otot dan sebagian kecil berasal dari reseptor somatik di seluruh tubuh, seperti organ tendo Golgi, reseptor taktil yang besar pada kulit, dan reseptor-reseptor sendi. Semua sinyal ini memberitahu serebelum tentang bagaimana keadaan (1) kontraksi otot, (2) seberapa besar derajat tegangan tendo otot, (3) posisi dan kecepatan gerakan bagian tubuh, dan (4) kekuatan kerja pada permukaan tubuh.

Traktus spinoserebelaris ventralis menerima lebih sedikit informasi dari reseptor-reseptor perifer. Traktus ini terutama dirangsang oleh sinyal-sinyal motorik yang datang di radiks anterior medula spinalis dari (1) otak melalui traktus kortikospinalis dan traktus rubrospinalis dan (2) pola motorik internal yang timbul di medula spinalis itu sendiri. Jadi, jaras serat ventral ini memberitahu serebelum tentang sinyal-sinyal motorik yang telah sampai di radiks anterior; umpan balik ini disebut *salinan eferen* dari kendali motorik kornu anterior.

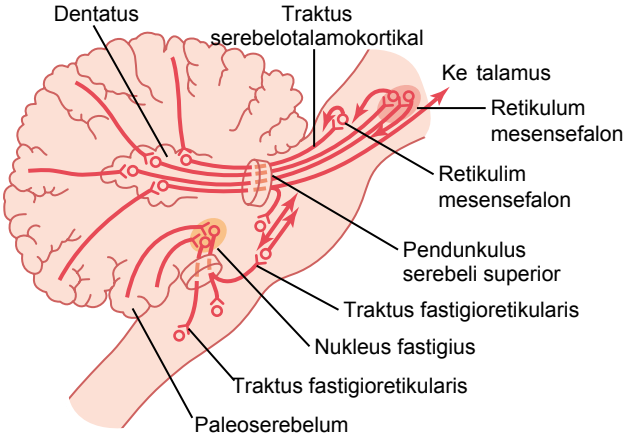
Jaras spinoserebelum dapat megirimkan impuls dengan kecepatan sampai 120 m/detik, yang merupakan kecepatan paling tinggi pada setiap jaras di sistem saraf pusat. Kecepatan penjalaran yang sangat ekstrem ini berguna untuk segera memberitahukan serebelum tentang perubahan pada kerja otot perifer.

Selain sinyal dari traktus spinoserebelaris, ada sinyal-sinyal lain yang dikirim ke serebelum dari perifer tubuh melalui kolumna dorsalis spinalis ke nuklei kolumna dorsalis medula spinalis dan selanjutnya dikirimkan ke serebelum. Demikian juga, sinyal-sinyal dikirimkan ke medula spinalis melalui *jaras spinoretikularis* ke formasio retikularis batang otak dan juga melalui *jaras spinoolivarius* ke nukleus olivarius inferior. Kemudian sinyal dari kedua daerah ini dikirimkan ke serebelum. Jadi, secara terus-menerus serebelum mengumpulkan informasi tentang pergerakan dan posisi dari semua bagian-bagian tubuh walaupun serebelum bekerja pada tingkat bawah sadar *(subconscious).*

## Sinyal-Sinyal yang Keluar dari Serebelum.

**Nuklei di Bagian dalam Serebelum dan Jaras-Jaras Eferen.** Di bagian dalam massa serebelum pada setiap sisi terdapat tiga *nuklei serebelum nuklei dentatus, interpositus* dan *fastigius.* (*Nuklei vestibularis* di medula spinalis fungsinya juga serupa dengan fungsi nuklei di bagian dalam serebelum, sebab nuklei ini langsung berhubungan dengan korteks lobus flokulonodularis.) Seluruh nuklei di bagian dalam serebelum menerima sinyal-sinyal yang berasal dari dua sumber: (1) korteks serebeli dan (2) traktus aferen sensorik bagian dalam ke serebelum.

Setiap sinyal yang masuk ke serebelum, sinyal akan terbagi dua dan menuju ke dua arah: (1) langsung menuju salah satu nuklei di bagian dalam serebelum dan (2) menuju area yang berkaitan dengan korteks serebeli yang melingkupi nuklei bagian dalam. Selanjutnya, dalam waktu kurang dari satu detik kemudian, korteks serebeli mengirimkan sinyal-sinyal output inhibisinya kembali ke nukleus di bagian dalam. Jadi, seluruh sinyal yang masuk ke serebelum akhirnya akan berakhir di nuklei bagian dalam sebagai sinyal eksitasi awal yang dalam waktu kurang dari satu detik diikuti seperdetik oleh sinyal inhibisi. Dari nuklei bagian dalam, sinyal keluar meninggalkan serebelum dan kemudian didistribusi ke bagian lain dari otak.




**Gambar 56-6** Traktus-traktus *eferen* utama yang berasal dari sereblum

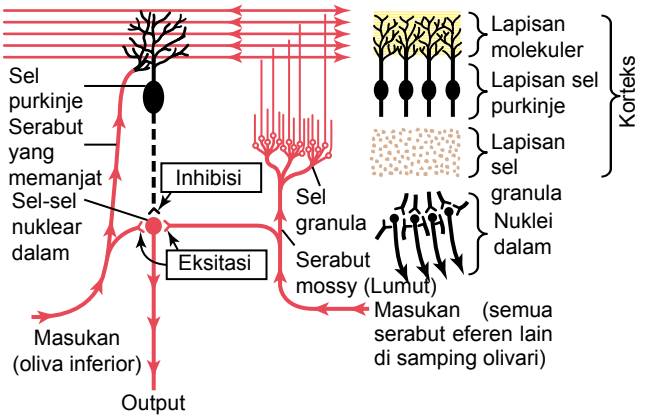
Secara umum, jaras-jaras eferen utama yang meninggalkan serebelum diperlihatkan pada Gambar 56-6 dan terdiri atas hal-hal berikut.

1. Jaras yang dimulai dari *struktur tengah serebelum (vermis)* dan kemudian berjalan melalui *nuklei fastigius ke regio medula* dan *pons batang otak.* Sirkuit ini fungsinya sangat berkaitan dengan alat keseimbangan dan nuklei vestibular batang otak guna mengendalikan keseimbangan, dan juga berhubungan dengan formasio retikularis batang otak guna mengendalikan sikap tubuh. Hal ini telah dijelaskan secara detail pada Bab 55 dalam hubungannya dengan keseimbangan.
2. Jaras yang berasal dari (1) zona intermedia hemisfer serebelum dan kemudian berjalan melalui (2) nukleus interpositus ke (3) nuklei ventrolateral dan nuklei ventroanterior talamus, dan selanjutnya ke (4) korteks serebri, ke (5) beberapa struktur tengah talamus dan selanjutnya ke (6) ganglia basalis, dan (7) ke nukleus rubra dan formasio retikularis bagian atas batang otak. Sirkuit kompleks ini terutama membantu mengoordinasikan kontraksi timbal balik dari otot-otot agonis dan antagonis pada bagian perifer anggota badan, khususnya tangan, jari, dan ibu jari.
3. Jaras yang dimulai dari zona lateral korteks serebelum pada hemisfer serebelum kemudian ke nukleus dentatus, lalu ke nuklei ventrolateral dan nuklei ventro anterior talamus, dan akhirnya ke korteks serebri. Jaras ini sangat berperan dalam membantu mengoordinasikan urutan aktivitas motorik yang dicetuskan oleh korteks serebri.

## Unit Fungsional Korteks Serebelum-Sel Purkinje dan Sel Nuklear Bagian Dalam

Serebelum mempunyai kira-kira 30 juta unit fungsional yang hampir identik, salah satu unit ini digambarkan di bagian kiri Gambar 56-7. Pusat unit fungsional ini terletak pada *sel Purkinje* tunggal yang sangat besar dan berhubungan dengan *sel nuklear bagian dalam.*

Di bagian kanan atas Gambar 56-7 tampak tiga lapisan utama korteks serebelum: *lapisan molekuler, lapisan sel Purkinje,* dan *lapisan sel granula* Di bawah lapisan kortikal ini, tampak nuklei serebelum bagian dalam yang mengirimkan sinyal output ke bagian lain sistem saraf, terletak di pusat massa serebelum.




**Gambar 56-7** Gambar sebelah kiri memperlihatkan sirkuit neuronal dasar serebelum, dengan neuron-neuron eksitatoriknya berwarna abu-abu dan Purkinje (neuron inhibitorik) berwarna hitam. Gambar sebelah kanan memperlihatkan hubungan fisik antara nuklei serebelum dalam terhadap korteks serebeli dengan ketiga lapisannya.

**Sirkuit Neuronal Unit Fungsional.** Pada bagian kiri Gambar 56-7, juga dilukiskan sirkuit neuronal suatu unit fungsional, yang berulang 30 juta kali di serebelum dengan sedikit variasi. Output yang berasal dari unit fungsional adalah hasil dari sel nuklear bagian dalam. Sel ini terus-menerus dalam pengaruh eksitasi dan inhibisi. Pengaruh eksitasi berasal dari hubungan langsung dengan serat-serat aferen yang memasuki serebelum dari otak atau perifer. Pengaruh inhibisi seluruhnya timbul dari sel Purkinje yang ada di dalam korteks serebelum.

Sinyal aferen yang masuk ke serebelum terutama ada dua macam, salah satunya disebut *serat tipe pemanjat* dan yang lainnya disebut *serat tipe mossy (lumut).*

Serat pemanjat *seluruhnya berasal dari oliva inferior medula.* Ada satu serat pemanjat untuk kira-kira 5 sampai 10 sel Purkinje. Sesudah mengirimkan cabang-cabang ke beberapa sel nuklear bagian dalam, serat pemanjat berlanjut melalui seluruh jalan ke lapisan luar pada korteks serebeli, di mana untuk setiap sel Punkinje akan terbentuk kira-kira 300 sinaps dengan soma dan dendrit. Serat pemanjat ini dapat dibedakan melalui fakta bahwa satu impuls dalam lapisan ini akan selalu menyebabkan potensial aksi tunggal, sangat lama (sampai 1 detik), dan bertipe khas pada setiap sel Purkinje dan yang berhubungan dengannya, diawali dengan lonjakan kuat diikuti dengan lonjakan sekunder yang melemah. Potensial aksi ini disebut *lonjakan kompleks.*

Serat tipe mossy merupakan semua serat tipe lain yang memasuki serebelum dari berbagai sumber: dari bagian otak yang lebih tinggi, batang otak, dan medula spinalis. Serabut-serabut ini juga mengirimkan cabang-cabang kolateral untuk merangsang sel-sel nuklear bagian dalam. Kemudian serat-serat tersebut melanjutkan diri ke lapisan sel granula dari korteks, tempat serat-serat tersebut juga bersinaps dengan beratus-ratus sampai beribu-ribu *sel granula.* Sebaliknya, sel-sel granula mengirimkan akson-akson yang sangat kecil, berdiameter kurang dan 1 µm, ke atas ke lapisan molekuler pada permukaan luar konteks serebelum. Pada lapisan ini, akson-akson bercabang dua menyebar sejajar dengan jarak 1 sampai 2 mm terhadap folia. Terdapat berjuta-juta *serat saraf paralel* karena

untuk setiap 1 sel Purkinje ada kira-kira 500 sampai 1.000 sel granula. Lapisan molekuler ini merupakan tempat proyeksi dendrit sel-sel Purkinje, dan setiap sel Punkinje bersinaps dengan 80.000 sampai 200.000 serat-serat paralel.

Masukan serat tipe mossy ke sel Purkinje agak berbeda dari masukan serat-serat tipe pemanjat karena hubungan sinapsnya yang lemah, maka sejumlah besar serat-serat mossy harus dirangsang secara simultan untuk dapat menimbulkan eksitasi pada sel Purkinje. Selanjutnya, proses pengaktifan ini biasanya mengambil bentuk potensial aksi sel Purkinje berdurasi pendek yang jauh lebih lemah, yang disebut *lonjakan sederhana,* bukan potensial aksi kompleks berdurasi panjang yang disebabkan oleh masukan serat pemanjat.

**Sel Purkinje dan Sel Nuklear Bagian Dalam Meletup secara Kontinu pada Keadaan Istirahat Normal**. Satu gambaran khas dari sel Purkinje dan sel nuklear bagian dalam adalah bahwa keduanya terus-menerus dalam keadaan meletup; sel Purkinje meletup pada kecepatan sekitar 50 sampai 100 potensial aksi/detik dan sel nuklear bagian dalam pada kecepatan yang jauh lebih tinggi. Selanjutnya, hasil aktivitas kedua sel ini dapat dimodulasi naik atau turun.

**Keseimbangan antara Eksitasi dan Inhibisi pada Nuklei Serebelum Bagian Dalam.** Merujuk kembali ke sirkuit pada Gambar 56-7, perhatikan bahwa sel nuklear bagian dalam dirangsang secara langsung oleh serat-serat tipe pemanjat dan tipe mossy. Sebaliknya, sinyal yang datang dari sel Purkinje menghambat sel nuklear bagian dalam. Normalnya, keseimbangan antara kedua efek ini bersifat sedikit ke arah eksitasi, sehingga pada kondisi yang tenang, keluaran dari sel nuklear bagian dalam relatif konstan pada perangsangan sedang yang terus-menerus.

Pada pelaksanaan pergerakan motorik yang cepat, sinyal-sinyal awal dari korteks motorik serebrum atau batang otak mula-mula sangat meningkatkan eksitasi sel nuklear bagian dalam. Selanjutnya, beberapa milidetik kemudian, muncul sinyal inhibisi umpan balik dari sel Purkinje. Dengan cara ini, mula-mula sinyal eksitasi cepat dikirimkan oleh sel nuklear bagian dalam ke jaras keluaran motorik untuk memperkuat gerakan motorik, namun dalam waktu beberapa seperdetik kemudian, gerakan ini akan diikuti oleh sinyal inhibisi. Sinyal inhibisi ini mirip dengan "garis-perlambatan" dari sinyal umpan balik negatif, sebab sinyal tipe ini sangat efektif untuk menimbulkan *peredaman (damping).* Yaitu, bila sistem motorik terangsang, sesudah fase perlambatan yang singkat timbul sinyal umpan balik negatif untuk menghentikan gerakan otot yang berlebihan. Jika tidak, akan timbul osilasi (bergoyang) pergerakan.

**Sel-Sel Inhibisi Lain di Serebelum.** Selain sel-sel nuklear bagian dalam, sel-sel granula, dan sel-sel Purkinje, ada dua tipe neuron lain yang juga terletak di serebelum: *sel basket* dan *sel stelata.* Sel-sel ini merupakan sel inhibisi dengan akson pendek. Sel basket dan sel stelata terletak di lapisan molekuler korteks serebelum, terletak di antara dan dirangsang oleh serat-serat paralel kecil. Sebaliknya, sel-sel ini mengirim aksonnya secara tegak lurus melintang serat-serat paralel dan menyebabkan *inhibisi lateral* pada sel-sel Purkinje di dekatnya, sehingga mempertajam sinyal dengan cara yang sama seperti inhibisi lateral mempertajam kontras sinyal-sinyal di banyak sirkuit neuron sistem saraf.

## Sinyal-Sinyal Keluaran Nyala/Mati dan Mati/Nyala dari Serebelum

Fungsi khas serebelum adalah membantu menyediakan sinyal nyala secara cepat untuk otot-otot agonis, dan secara bersamaan mengirimkan pula sinyal mati yang bersifat timbal balik untuk otot-otot antagonis pada saat gerakan dimulai. Kemudian pada saat mendekati akhir pergerakan, serebelum terutama bertanggung jawab untuk memulai atau menghentikan sinyal mati untuk otot agonis dan sinyal hidup untuk otot antagonis. Walaupun rincian pasti mekanisme ini belum seluruhnya diketahui, kita dapat memperkirakan dari sirkuit dasar serebelum pada Gambar 56-7 tentang bagaimana kemungkinan kerja hal ini, yaitu sebagai berikut.

Mari kita perkirakan bahwa pola nyala/mati kontraksi agonis/antagonis terjadi pada saat dimulainya pergerakan yang diawali dengan sinyal dari korteks serebri. Sinyal-sinyal ini berjalan melalui batang otak nonserebelum dan jaras medula spinalis yang secara langsung ke otot agonis untuk memulai kontraksi awal.

Pada saat yang bersamaan, sinyal paralel dikirimkan melalui serat-serat mossy pons menuju serebelum. Salah satu cabang dari setiap serat mossy berjalan langsung ke sel nuklear bagian dalam di nukleus dentatus atau nukleus serebelum bagian dalam lainnya; kemudian nuklei ini dengan segera mengirimkan sinyal eksitasi kembali ke sistem motorik kortikospinal serebrum, baik melalui sinyal-sinyal kembali yang melalui talamus ke korteks serebri maupun melalui sirkuit neuronal di batang otak, untuk mendukung sinyal kontraksi otot yang dimulai oleh korteks serebri. Sebagai akibatnya, sinyal nyala, setelah beberapa milidetik, bahkan menjadi lebih kuat daripada saat permulaan, karena sinyal ini sekarang merupakan jumlah kedua sinyal yaitu dari korteks dan serebelum. Ini adalah efek yang normal bila serebelum utuh, tetapi bila tidak terdapat serebelum, sinyal pendukung tambahan sekunder ini tidak ada. Bantuan serebelum ini membuat sinyal nyala kontraksi otot menjadi jauh lebih kuat daripada bila tidak terdapat serebelum.

Sekarang, apa yang menyebabkan timbulnya sinyal mati bagi otot agonis pada akhir pergerakan? Ingatlah, bahwa semua serabut mossy memiliki cabang kedua yang menjalarkan sinyal melalui sel-sel granula ke korteks serebelum, dan akhirnya, lewat jalan serat "paralel", ke sel Purkinje. Sel Purkinje ini kemudian *menghambat* sel nuklear bagian dalam. Jaras ini berjalan melalui beberapa serat saraf paling kecil dan dengan penghantaran paling lambat dalam sistem saraf: yaitu serat-serat paralel lapisan molekul kortikal serebelum, yang memiliki diameter kurang dari 1 mm. Selain itu, sinyal dari serat-serat ini bersifat lemah, sehingga sinyal-sinyal tersebut memerlukan masa waktu tertentu untuk membangun eksitasi yang cukup kuat pada dendrit sel Purkinje guna merangsang sel Purkinje tersebut. Tetapi ketika terangsang, selanjutnya, sel Purkinye mengirimkan *sinyal inhibisi* yang kuat ke sel nuklear bagian dalam yang sama, yaitu sel yang telah menghidupkan pergerakan. Oleh karena itu, keadaan ini membantu *mematikan* pergerakan dalam waktu singkat.

Dengan demikian, kita dapat melihat bagaimana seluruh sirkuit serebelum dapat menghidupkan kontraksi otot agonis secara cepat pada saat dimulainya pergerakan, dan tentunya menentukan juga *saat yang tepat* untuk mematikan kontraksi agonis yang sama setelah periode waktu tertentu.

Sekarang, mari kita memperkirakan sirkuit yang terjadi untuk otot-otot antagonis. Paling penting, ingatlah bahwa sebetulnya di seluruh medula spinalis terdapat sirkuit agonis/antagonis timbal balik untuk setiap gerakan yang dapat dicetuskan oleh medula spinalis. Oleh karena itu, sirkuit ini merupakan bagian dasar untuk mematikan kontraksi otot antagonis pada saat dimulainya gerakan, kemudian menyalakannya pada saat akhir gerakan, meniru apa pun yang terjadi pada otot agonis. Tetapi kita harus ingat juga bahwa serebelum memiliki beberapa jenis sel inhibitor lain selain sel Purkinje. Fungsi beberapa sel ini masih harus diselidiki lagi; sel-sel ini juga dapat berperan pada proses inhibisi awal terhadap otot antagonis saat dimulainya gerakan dan selanjutnya merangsang pada akhir gerakan.

Mekanisme ini terutama sebagian masih berupa dugaan. Hal tersebut dinyatakan di sini terutama untuk menggambarkan jalan apa yang dilakukan oleh serebelum untuk menimbulkan sinyal nyala dan sinyal mati, mengatur otot agonis dan antagonis, dan juga mengatur penggunaannya.

## Sel Purkinje "Belajar" Mengoreksi Kesalahan Motorik-Peran Serat-Serat Pemanjat

Kemampuan serebelum untuk memulai dan mengakhiri kontraksi otot, seperti juga penentuan saat dimulainya kontraksi, harus dipelajari oleh serebelum. Secara khas, bila seseorang pertama kali melakukan aktivitas motorik yang baru, besarnya penguatan motorik oleh serebelum pada saat dimulainya kontraksi, besarnya atau penghambatan pada saat kontraksi berakhir, dan penentuan saat dilakukannya semua itu hampir selalu belum tepat betul untuk menghasilkan gerakan yang benar. Tetapi, setelah dilakukan berulang kali, gerakan tersebut secara progresif menjadi semakin tepat, kadang-kadang hanya perlu mengulang beberapa kali sebelum apa yang diinginkan dapat tercapai, tetapi pada saat lain justru perlu mengulang ratusan kali.

Bagaimana kira-kira penilaian ini dapat dilakukan? Jawaban pastinya belum diketahui, walaupun kita telah mengetahui bahwa tingkat sensitivitas sirkuit serebelum sendiri secara progresif dapat beradaptasi selama proses pelatihan, khususnya, sensitivitas sel Purkinje untuk berespons terhadap rangsangan sel granula. Selanjutnya, perubahan sensitivitas ini dibawa oleh sinyal-sinyal yang berasal dari serat-serat pemanjat yang memasuki serebelum dan bagian inferior kompleks olivarius.

Dalam keadaan istirahat, serat-serat pemanjat meletup kurang lebih satu kali per detik. Tetapi, serabut ini menyebabkan depolarisasi yang ekstrem pada seluruh rangkaian dendrit sel Purkinje, yang berlangsung sampai satu detik setiap kali meletup. Selama hal ini terjadi, sel Purkinje meletup dengan lonjakan output awal yang kuat, dan diikuti oleh serangkaian lonjakan yang lebih lemah. Bila seseorang membentuk gerakan baru untuk pertama kali, sinyal-sinyal umpan balik dari proprioseptor otot dan sendi akan memberi informasi ke serebelum tentang seberapa banyak gerakan yang tidak sesuai dengan gerakan yang diinginkan. Serat-serat pemanjat memberikan sinyal sedemikian rupa sehingga mengubah sensitivitas jangka panjang sel Purkinje. Setelah beberapa waktu lamanya, perubahan sensitivitas ini bersama dengan terjadinya kemungkinan fungsi "belajar" pada serebelum, diduga berfungsi untuk penentuan waktu dan aspek-aspek lain pada pengendalian gerakan yang mendekati sempurna oleh serebelum. Bila hal ini telah tercapai, serat pemanjat tidak perlu lagi mengirimkan sinyal *"error"* nya ke serebelum untuk menimbulkan perubahan selanjutnya.

## Fungsi Serebelum datam Seturuh Pengendalian Motorik

Sistem saraf menggunakan serebelum untuk mengoordinasikan fungsi pengendalian motorik pada tiga tingkatan, sebagai berikut.

1. *Vestibuloserebelum*. Bagian ini pada prinsipnya terdiri atas lobus flokulonodularis serebelum kecil (yang terletak di bawah serebelum posterior) dan bagian vermis yang berdekatan. Bagian ini menyediakan sirkuit neuron untuk sebagian besar gerakan keseimbangan tubuh.
2. *Spinoserebelum.* Bagian ini sebagian besar terdiri atas vermis serebelum posterior dan anterior ditambah zona intermedia yang berdekatan pada kedua sisi vermis. Bagian ini terutama merupakan sirkuit untuk mengoordinasikan gerakan-gerakan bagian distal anggota tubuh, khususnya tangan dan jari.
3. *Serebroserebelum.* Bagian ini terdiri atas zona lateral besar hemisfer serebelum, di sebelah lateral zona intermedia. Bagian ini sebenarnya menerima semua inputnya dari korteks serebri motorik dan korteks premotorik serta korteks serebri somatosensorik yang berdekatan. Bagian ini mengirimkan informasi outputnya ke arah atas, kembali ke otak, berfungsi sebagai alat umpan balik bersama dengan seluruh sistem sensorimotorik korteks serebri untuk merencanakan gerakan volunter tubuh dan anggota tubuh yang berurutan, merencanakan semua ini secepat sepersepuluh detik sebelum gerakan terjadi. Hal ini disebut pengembangan "gambaran motorik" gerakan yang akan dilakukan.

## Vestibuloserebelum Berfungsi dalam Kaitannya dengan Batang Otak dan Medula Spinalis untuk Mengendalikan Keseimbangan dan Pergerakan Postur

Vestibuloserebelum secara filogenetik dimulai pada saat yang sama dengan saat terbentuknya aparatus vestibular (alat keseimbangan) pada telinga dalam. Selanjutnya, seperti yang telah kita bicarakan pada Bab 55, hilangnya lobus flokulonodularis dan bagian vermis serebelum di dekatnya yang membantu vestibuloserebelum, menyebabkan timbul gangguan keseimbangan dan gerakan tubuh yang ekstrem.

Sebenarnya kita masih harus mempertanyakan, apa peran serta vestibuloserebelum pada keseimbangan yang tak dapat dilaksanakan oleh mekanisme neuron lainnya dalam batang otak? Petunjuk yang nyata adalah bahwa seseorang dengan disfungsi vestibuloserebelum, keseimbangannya jauh lebih terganggu *selama melakukan gerakan cepat* daripada saat dalam keadaan diam, terutama sekali bila gerakan tersebut melibatkan *perubahan arah* gerakan tubuh yang merangsang kanalis semisirkularis. Hal ini memberikan kesan bahwa vestibuloserebelum berguna untuk mengatur keseimbangan antara kontraksi otot agonis dan otot antagonis pada punggung, pinggul, dan bahu saat posisi tubuh *berubah cepat* seperti yang diperlukan oleh aparatus vestibular.

Salah satu masalah utama dalam pengaturan keseimbangan adalah jumlah waktu yang diperlukan untuk mengirimkan sinyal posisi dan kecepatan sinyal gerakan dari berbagai bagian tubuh ke otak. Bahkan bila digunakan jaras penghantar sensorik yang paling cepat, yakni 120 m/detik pada traktus aferen spinoserebelum, tetap masih ada perlambatan yang diperlukan untuk penjalanan impuls dari kaki sampai otak, yakni antara 15 sampai 20 milidetik. Selama waktu ini, kaki seseorang yang sedang berlari cepat dapat bergerak selebar 10 inci. Oleh karena itu, sinyal-sinyal kembali yang berasal dari bagian perifer tubuh tidak mungkin mencapai otak pada saat yang bersamaan dengan gerakan yang sedang terjadi. Selanjutnya, bagaimana otak mengetahui kapan harus menghentikan gerakan dan untuk membentuk urutan gerakan selanjutnya, bila gerakan dibentuk secara cepat? Jawabannya adalah, bahwa sinyal-sinyal dari daerah perifer memberitahu otak mengenai seberapa cepat dan ke arah mana bagian tubuh ini bergerak. Kemudian fungsi vestibuloserebelum yang berperan *menghitung sebelumnya* dari kecepatan dan ke mana arah berbagai bagian tubuh akan berada selama beberapa milidetik yang akan datang. Hasil penghitungan ini adalah kunci untuk kemajuan otak bagi urutan gerak selanjutnya.

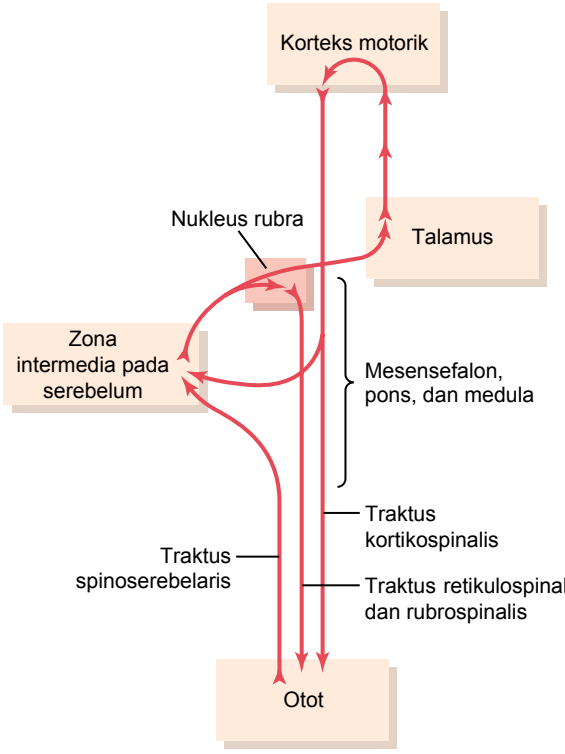
Dengan demikian, selama pengaturan keseimbangan, diperkirakan bahwa informasi baik dari perifer tubuh maupun aparatus vestibular digunakan oleh sirkuit pengendalian umpan balik yang khusus guna menyediakan *koreksi antisipasi* sinyal motorik untuk koreksi sikap yang diperlukan dalam menjaga keseimbangan saat ada gerakan yang sangat cepat, termasuk perubahan arah gerakan yang cepat.

### Spinoserebelum-Pengendalian Umpan Balik terhadap Gerakan-Gerakan Anggota Tubuh Bagian Distal melalui Korteks Serebeli Intermedia dan Nukleus Interpositus

Seperti yang tampak dalam Gambar 56-8, zona intermedia pada setiap hemisfer serebelum menerima dua jenis informasi ketika gerakan dilakukan: (1) informasi dari korteks motorik serebri dan dari nukleus rubra otak tengah, yang memberitahu serebelum mengenai *urutan rencana gerakan yang diinginkan* dalam waktu kurang dari satu detik kemudian, dan (2) informasi umpan balik dari bagian perifer tubuh, terutama dari proprioseptor distal anggota tubuh, yang memberitahu serebelum mengenai hasil gerakan sekarang.

Setelah zona intermedia pada serebelum membandingkan gerakan yang diinginkan dengan gerakan sekarang, sel-sel nuklear dalam *(deep nuclear cells)* pada nukleus interpositus mengirimkan sinyal keluaran yang bersifat *korektif* (1) kembali ke *korteks motorik serebri* melalui nuklei rilai di *talamus* dan (2) ke *bagian magnoselular* (bagian lebih bawah) pada *nukleus rubra* yang membentuk *traktus rubrospinalis.* Traktus rubrospinalis kemudian bergabung dengan traktus kortikospinalis untuk mempersarafi neuron motorik yang paling lateral pada radiks anterior substansia grisea medula spinalis, yaitu neuron yang mengendalikan bagian distal anggota tubuh, terutama tangan dan jari-jari.

Bagian sistem pengatur motorik serebelum ini menimbulkan gerakan yang halus dan terkoordinasi pada otot-otot agonis dan antagonis anggota tubuh bagian distal untuk melakukan gerakan terpola dengan tujuan tertentu yang bersifat segera. Tampaknya, serebelum membandingkan "maksud tujuan" dari sistem




**Gambar 56-8** Pengaturan serebral dan serebelum terhadap gerakan volunter, khususnya yang melibatkan zona intermedia pada serebelum.

pengendali motorik tingkat yang lebih tinggi, ketika dikirimkan ke zona intermediat serebelum melalui traktus kortikopontoserebelaris, dengan "kinerja" bagian-bagian tubuh yang bersangkutan, seperti yang dikirimkan kembali ke serebelum dari daerah perifer. Pada kenyataannya, traktus spinoserebelaris ventral bahkan mengirim kembali suatu salinan "eferen" dari sinyal pengatur motorik (yang sedang terjadi) yang mencapai neuron motorik anterior, dan sinyal-sinyal ini, juga diintegrasikan dengan sinyal yang tiba dari kumparan otot dan organ sensorik proprioreseptor lainnya, yang terutama dikirimkan melalui traktus spinoserebelaris dorsalis. Sinyal komparasi yang serupa juga dikirim ke kompleks olivarius inferior; jika sinyal-sinyal tersebut tidak sebanding, sistem sel Purkinje-olivarius bersama dengan mekanisme pembelajaran serebelum lainnya akan mengoreksi gerakan sampai terbentuk gerakan sesuai dengan yang diharapkan.

**Fungsi Serebelum untuk Mencegah Gerakan Berlebihan dan untuk "Meredam" Gerakan.** Hampir semua gerakan tubuh bersifat seperti "gerakan bandul" (pendulum). Contohnya, bila lengan digerakkan, timbul momentum, dan momentum ini harus dapat diatasi sebelum gerakan dapat dihentikan. Karena adanya momentum ini, semua gerakan bandul cenderung *bergerak secara berlebihan (overshoot).* Bila gerakan yang berlebihan ini terjadi pada orang yang mengalami kerusakan serebelum, pusat kesadaran yang ada di dalam serebelum akhirnya dapat mengenali hal ini dan memulai gerakan dengan arah yang berlawanan, mencoba agar lengan dapat dibawa ke sikap yang diinginkan. Namun sekali lagi, oleh sifat momentumnya, pada lengan timbul lagi gerakan yang berlebihan dengan arah yang berlawanan, dan sinyal perbaikan yang sesuai harus kembali ditimbulkan. Jadi, sesudah titik yang diinginkan tercapai, lengan akan bergoyang maju mundur untuk

beberapa kali sebelum akhirnya berhenti atau terfiksasi pada tempat yang diinginkan. Efek ini disebut sebagai *tremor aksi,* atau *tremor intensi.*

Namun, bila serebelum masih utuh, sinyal tak disadari yang telah dipelajari, menghentikan gerakan tepat pada titik yang diinginkan, sehingga akan mencegah timbulnya gerakan yang berlebihan dan tremor. Hal tersebut merupakan sifat dasar dari suatu sistem peredam. Semua sistem pengendali yang mengatur elemen bandul yang mempunyai inersia haruslah mempunyai sirkuit peredam dalam mekanismenya. Pada pengendalian motorik oleh sistem saraf pusat, serebelum merupakan penyedia fungsi peredam ini.

**Pengaturan Gerakan Balistik oleh Serebelum.** Sebagian besar gerakan tubuh yang cepat, seperti gerakan jari sewaktu mengetik, berlangsung sangat cepat sehingga tak mungkin dapat diterima informasi umpan balik yang berasal dari perifer menuju serebelum, atau yang berasal dari serebelum kembali ke korteks motorik. Gerakan ini disebut *gerakan balistik,* yang berarti bahwa seluruh gerakan itu sebelumnya telah direncanakan dulu dan disusun menjadi suatu gerakan yang mempunyai jarak tertentu atau yang spesifik dan selanjutnya akan berhenti. Contoh penting lainnya adalah gerakan sakadik pada mata; saat membaca, mata seakan-akan melompat dari satu posisi ke posisi berikutnya, atau saat mata melihat titik-titik yang beruntun di sepanjang jalan, yakni ketika orang naik mobil.

Banyak yang dapat dimengerti mengenai fungsi serebelum, yaitu dengan cara mempelajari perubahan-perubahan yang terjadi pada saat timbulnya gerakan balistik bila serebelumnya diangkat. Ada tiga perubahan utama yang terjadi, yakni: (1) gerakan berkembang lambat dan tidak memiliki lonjakan awal tambahan yang biasa disediakan oleh serebelum, (2) kekuatan yang dibentuk bersifat lemah, dan (3) pergerakan sangat lambat untuk dihentikan, biasanya gerakan akan melewati titik yang diinginkan. Oleh karena itu, bila sirkuit serebelum ini tak ada, korteks motorik harus benar-benar memikirkan untuk memulai pergerakan balistik, dan kemudian berpikir keras dan lama untuk menghentikan pergerakan tadi. Dengan demikian, sifat otomatis pergerakan balistik hilang.

Dengan memperhatikan sirkuit serebelum, kita dapat melihat bahwa sirkuit tersebut terorganisasi sangat baik untuk melaksanakan fungsi yang bersifat bifasik, fungsi eksitasi pada awalnya dan kemudian inhibisi lambat, yang diperlukan untuk gerakan balistik terencana.

## Serebroserebelum-Fungsi Zona Lateral Hemisfer Serebelum yang Besar untuk Merencanakan, Urutan, dan Waktu Gerakan-Gerakan Kompleks

Pada manusia, zona lateral kedua hemisfer serebelum terbentuk sangat sempurna dan sangat besar. Hal itu sesuai dengan kemampuan manusia untuk merencanakan dan mengadakan pola gerakan yang berurutan, terutama pada tangan dan jari, serta untuk bicara. Namun, zona lateral yang besar pada hemisfer serebelum ini tidak mendapat informasi langsung dari bagian perifer tubuh. Juga, hampir semua komunikasi antara area-area lateral serebelum dan korteks serebri tidak dengan korteks motorik primer serebrum sendiri, tetapi justru dengan *area premotorik* dan *area asosiasi somatosensorik* serta *area asosiasi primer.*

Walaupun demikian, kerusakan pada zona lateral hemisfer serebelum bersama dengan nuklei bagian dalam, yaitu nuklei dentatus, dapat menimbulkan inkoordinasi yang ekstrem dari gerakan-gerakan bertujuan yang kompleks pada tangan, jari, kaki, dan alat bicara. Keadaan ini sukar dimengerti karena kurangnya hubungan langsung antara bagian serebelum ini dengan korteks motorik primer. Namun, dari penelitian eksperimental diduga bahwa bagian serebelum ini berkaitan dengan dua aspek pengaturan motorik yang penting tetapi bersifat tidak langsung: (1) perencanaan gerakan yang berurutan, dan (2) pengaturan "waktu" dari gerakan berurutan.

**Perencanaan Pergerakan Berurutan.** Perencanaan gerakan berurutan membutuhkan komunikasi antara zona lateral hemisfer dengan bagian premotorik dan bagian sensorik korteks serebri, dan hal tersebut membutuhkan hubungan dua-arah antara area-area di korteks serebri tersebut dengan daerah di ganglia basalis yang terkait. Tampaknya "rencana" gerakan berurutan ini sebenarnya dimulai dari area sensorik dan area premotorik korteks serebri, dan dari sini rencana dikirimkan ke zona lateral hemisfer serebelum. Kemudian, di pertengahan lalu-lintas dua arah antara serebelum dan korteks serebri, sinyal motorik yang sesuai diberikan untuk terjadinya proses transisi dari satu gerakan ke gerakan berikutnya.

Suatu observasi menarik yang mendukung pendapat ini, menyatakan bahwa banyaknya neuron pada nuklei dentatus serebelum memperlihatkan pola aktivitas pergerakan berurutan berikutnya yang belum terjadi sedangkan pergerakan saat ini masih berlangsung. Jadi, zona serebelum lateral tampaknya tidak ikut terlibat dalam gerakan yang terjadi pada saat itu tetapi terlibat *dalam gerakan berurutan berikutnya* yang akan terjadi kemudian dalam waktu satu detik atau kurang.

Ringkasnya, salah satu gambaran terpenting fungsi motorik yang normal adalah kemampuan seseorang untuk bergerak lancar dari satu gerakan ke gerakan berikutnya secara berurutan. Bila zona lateral hemisfer serebelum luas ini tidak ada, kemampuan tersebut akan tenganggu pada pergerakan yang cepat.

**Fungsi Pengaturan Waktu.** Fungsi lain yang penting dari zona lateral hemisfer serebelum adalah untuk menentukan waktu yang sesuai bagi setiap gerakan selanjutnya. Bila zona lateral serebelum ini tidak ada, seseorang akan kehilangan kemampuan (tak disadari) untuk memperkirakan seberapa jauh bagian-bagian tubuh akan digerakkan pada suatu saat. Bila kemampuan untuk menentukan waktu ini tidak ada, orang menjadi tidak mampu menentukan kapan gerakan berikutnya perlu dimulai. Akibatnya, rangkaian pergerakan mungkin dimulai terlalu awal atau, lebih sering, justru terlambat. Oleh karena itu, lesi pada zona lateral serebelum menimbulkan gerakan kompleks (seperti yang diperlukan sewaktu menulis, berlari, atau bahkan berbicara) menjadi tidak terkoordinasi dan kehilangan kemampuan untuk mengembangkan rangkaian dari satu gerakan ke gerakan berikutnya. Lesi serebelum semacam ini dikatakan menyebabkan *kegagalan mengembangkan gerakan-gerakan secara lancar.*

**Fungsi Prediksi Ekstramotorik Serebroserebelum.** Serebroserebelum (lobus lateral besar) juga membantu untuk "menghitung waktu" peristiwa-peristiwa selain pergerakan tubuh. Contohnya, otak mampu memprediksi kecepatan pengembangan fenomena auditorik dan fenomena visual; namun kedua fenomena ini memerlukan partisipasi serebelum. Sebagai contoh, seseorang dapat memprediksi perubahan gambar visual secepat ia mendekati suatu objek. Suatu penelitian yang mencolok yang dapat memperagakan peran serebelum dalam kemampuan tersebut adalah efek pengangkatan bagian lateral besar serebelum pada seekor monyet. Monyet tersebut kadang kala menyerang dinding suatu lorong, dan otaknya keluar dari tempurung kepala karena tidak mampu meramalkan kapan dirinya akan mencapai dinding tersebut.

Sekarang ini kita baru mulai mempelajari mengenai fungsi meramal ekstramotorik serebelum. Sangat mungkin bahwa serebelum berperan sebagai penyedia "basis waktu", mungkin dengan menggunakan sirkuit lambatan waktu, yang sinyal-sinyalnya dapat digunakan sebagai pembanding terhadap sinyal-sinayal dari bagian sistem saraf pusat lainnya. Sering dinyatakan bahwa serebelum khususnya berguna untuk menafsirkan *perubahan hubungan spasiotemporal yang sangat cepat dalam informasi sensorik.*

## Kelainan-Kelainan Klinis Serebelum

Kerusakan bagian-bagian kecil *korteks* lateral serebelum jarang menimbulkan abnormalitas fungsi motorik yang dapat dideteksi. Ternyata, beberapa bulan setelah separuh bagian korteks lateral serebelum dibuang pada satu sisi otak, bila nuklei serebelum bagian dalam tak dibuang bersama dengan pembuangan korteks, fungsi motorik hewan tersebut tampaknya hampir normal *selama hewan tersebut melakukan semua gerakan secara lambat.* Jadi, bagian sistem pengendali motorik yang tersisa mampu mengompensasikan secara hebat semua fungsi bagian serebelum yang telah hilang.

Untuk menimbulkan gangguan fungsi serebelum yang serius dan terus-menerus, lesi serebelum biasanya harus melibatkan satu atau lebih nuklei serebelum bagian dalam nuklei dentatus, nuklei interpositus, atau nuklei fastigius

**Dismetria dan Ataksia.** Dua gejala terpenting penyakit serebelum adalah *dismetria* dan *ataksia.* Bila serebelum tidak ada, sistem pengatur motorik tak disadari tidak mampu memperkirakan seberapa jauh pergerakan yang akan timbul. Oleh karena itu, biasanya pergerakan yang timbul akan berlebihan atau melebihi sasaran yang diinginkan; selanjutnya bagian kesadaran otak mengompensasi dengan arah yang berlawanan untuk pergerakan kompensatorik selanjutnya. Efek ini disebut *dismetria,* dan menimbulkan pergerakan tak terkoordinasi yang disebut *ataksia.* Dismetria dan ataksia juga dapat timbul dari lesi *pada traktus spinoserebelaris,* karena informasi umpan balik yang berasal dari bagian tubuh yang bergerak ke serebelum berguna untuk pengaturan waktu yang tepat dalam mengakhiri gerakan.

**Penunjukan yang Terlewat (Past Pointing).** *Past pointing* berarti bahwa tanpa serebelum, seseorang biasanya menggerakkan tangannya atau bagian tubuh yang lain melewati titik yang diinginkan. Hal ini ditimbulkan oleh kenyataan bahwa secara normal serebelum memulai sebagian besar sinyal motorik yang menghentikan pergerakan sesudah pergerakan itu dimulai; bila serebelum tak dapat melakukan fungsi tersebut, biasanya gerakan yang timbul akan melanjut melewati titik yang diinginkan. Oleh karena itu, gejala *past-pointing* sebenarnya merupakan manisfestasi dismetria.

## Kegagalan Perkembangan

**Disdiadokokinesia-Kegagalan Melakukan Pergerakan Bolak-Balik.** Bila sistem pengatur motorik gagal meramalkan di mana letak berbagai bagian tubuh pada waktu yang akan datang, maka selama pergerakan motorik yang cepat, sistem pengendali motorik "kehilangan" persepsi bagian tubuh tersebut selama gerakan cepat. Akibatnya, rangkaian gerakan akan dimulai lebih awal atau malahan terlambat, sehingga tak akan timbul "kemajuan gerakan" yang beraturan. Hal ini dapat diperagakan dengan cara menyuruh pasien yang mengalami kerusakan serebelum membalikkan tangannya dengan cepat menghadap ke atas dan ke bawah. Pasien dengan cepat merasa "kehilangan" seluruh persepsi posisi tangannya selama setiap bentuk pergerakan. Akibatnya, timbul serangkaian usaha untuk memperlambat tetapi malah menjadi pergerakan yang tak teratur dan bukan sebagai pergerakan terkoordinasi menghadap ke atas dan ke bawah. Keadaan ini disebut *disdiadokokinesia.*

**Disartria-Kegagalan Perkembangan dalam Berbicara.** Contoh lain kegagalan kemajuan pergerakan adalah sewaktu bicara, karena pembentukan kata-kata bergantung pada kecepatan dan urutan rangkaian pergerakan secara individual otot pada laring, mulut, dan sistem pernapasan. Gangguan koordinasi di antara pergerakan otot-otot tersebut dan ketidakmampuan untuk selanjutnya menyesuaikan intensitas suara atau lamanya setiap rentetan suara akan menyebabkan timbulnya vokalisasi yang campur aduk, dengan beberapa pengucapan penggalan kata secara keras, beberapa pengucapannya secara lemah, kemudian seperti tertahan dalam waktu lama, beberapa tertahan dalam waktu singkat, dan resultante suara yang keluar sering kali tak dapat dipahami. Keadaan ini disebut disartria.

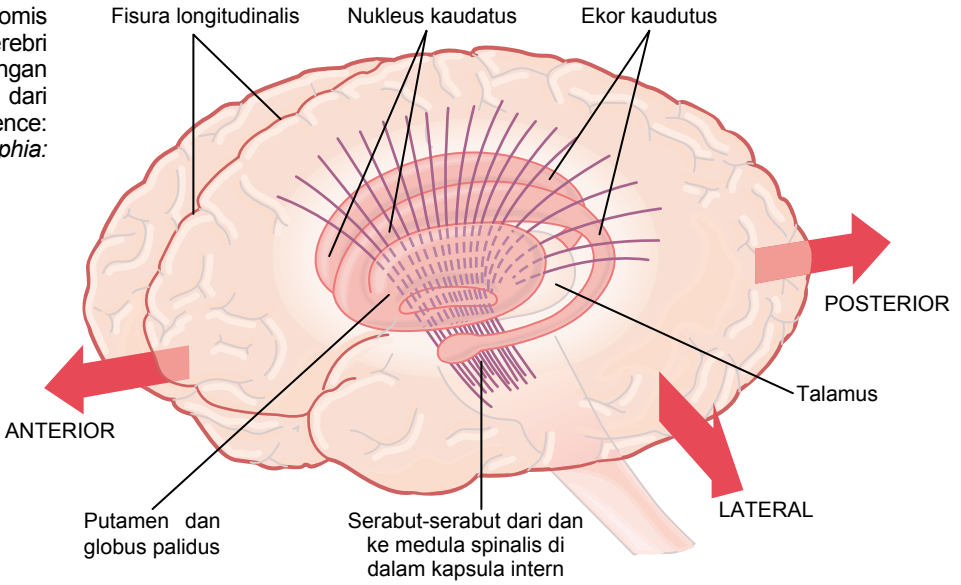
**Tremor Intensi.** Ketika pasien yang telah kehilangan serebelumnya diperintahkan untuk melakukan suatu kerja volunter, pergerakannya cenderung berosilasi, terutama ketika pergerakan ini mendekati titik yang diinginkan, mula-mula melebihi titik tersebut kemudian bergetar ke belakang dan ke depan beberapa kali, saat sebelum menetap pada titik tersebut. Reaksi ini disebut *tremor intensi* atau *tremor aksi,* dan merupakan akibat dari gerakan berlebihan serebelum dan kegagalan sistem serebelum untuk "meredam" pergerakan motorik.

**Nistagmus Serebelum-Tremor Bola Mata.** *Nistagmus serebelum* merupakan tremor bola mata yang biasanya terjadi bila seseorang ingin memfiksasi matanya pada suatu objek di salah satu sisi kepalanya. Tipe *off-center* dari fiksasi menghasilkan pergerakan bola mata yang sangat cepat serta berulang bolak-balik, dan bukan fiksasi mata yang menetap, dan hal ini merupakan manifestasi lain dari kegagalan fungsi peredam serebelum. Keadaan ini terutama terjadi pada kerusakan lobus flokulonodularis serebelum; pada contoh kasus ini nistagmus serebelum juga berkaitan dengan hilangnya keseimbangan akibat gangguan fungsi jaras yang melewati lobus flokulonodularis serebelum dari kanalis semisirkularis.

**Hipotonia-Menurunnya Tonus Otot-otot.** Hilangnya nuklei serebelum bagian dalam, terutama pada nuklei dentatus dan nuklei interpositus, menyebabkan penurunan tonus otot-otot tubuh perifer pada sisi yang sama dengan sisi lesi serebelum. Hipotonia disebabkan oleh hilangnya fasilitasi serebelum pada korteks motorik dan nuklei motorik batang otak oleh sinyal tonik dari nuklei serebelum bagian dalam.

# Ganglia Basalis-Fungsi Motorik

Ganglia basalis, seperti serebelum, membentuk *sistem asesori motorik* lain yang biasanya tidak melakukan sendiri fungsinya tetapi berkaitan erat dengan korteks serebri dan sistem pengendali motorik kortikospinal. Pada kenyataannya, sebenarnya ganglia basalis menerima sebagian besar sinyal input dari korteks serebri dan juga mengembalikan hampir seluruh sinyal outputnya ke korteks juga.




**Gambar 56-9** Hubungan anatomis ganglia basalis terhadap korteks serebri dan talamus, tampak dalam pandangan tiga dimensi. (Digambar ulang dari Guyton AC: Basic Neuroscience: *Anatomy and Physiology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992.)*

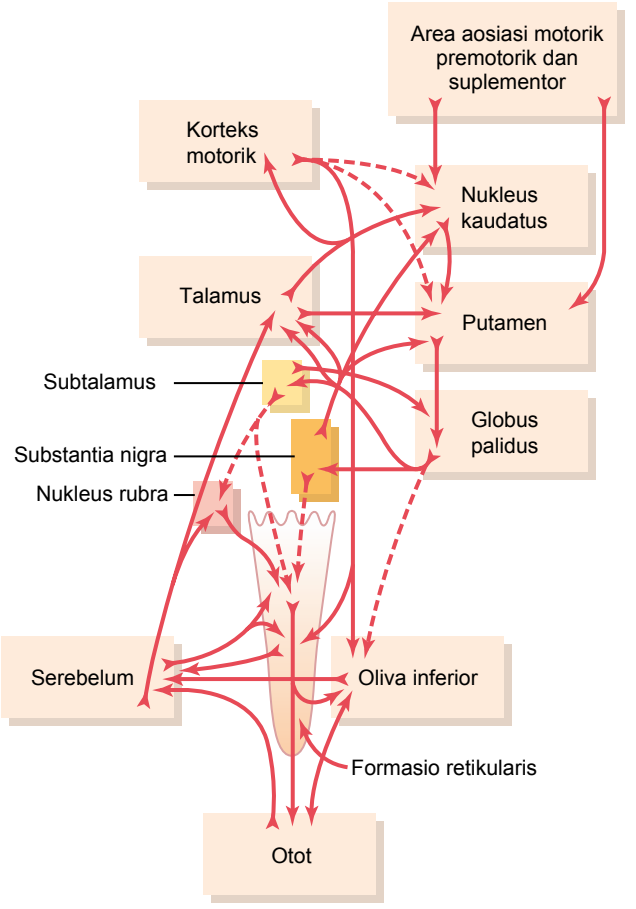
Gambar 56-9 memperlihatkan hubungan anatomis antara ganglia basalis dengan struktur-struktur lain pada otak. Pada setiap sisi otak, ganglia ini terdiri atas *nukleus kaudatus, putamen, globus palidus, substansia nigra,* dan *nukleus subtalamikus.* Semuanya ini terutama terletak di sebelah lateral terhadap dan mengelilingi talamus, menempati sebagian besar regio interior kedua hemisfer serebrum. Perhatikan juga bahwa hampir semua serabut saraf motorik dan sensorik yang menghubungkan korteks serebri dan medula spinalis berjalan melalui ruang yang terletak di antara bagian utama ganglia basalis, yaitu *nukleus kaudatus* dan *putamen.* Ruang ini disebut *kapsula interna* dari otak. Ruang ini penting untuk pembicaraan kita selanjutnya, karena adanya kaitan erat antara ganglia basalis dengan sistem kortikospinal guna pengendalian motorik.

**Sirkuit Neuron Ganglia Basalis.** Hubungan anatomis antara ganglia basalis dan elemen-elemen otak lain yang menyediakan pengaturan motorik bersifat kompleks, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 56-10. Di sebelah kiri gambar, tampak korteks motorik, talamus, dan batang otak serta sirkuit utama sistem ganglia basalis, memperlihatkan berbagai hubungan yang luar biasa banyaknya diantara ganglia basalis sendiri ditambah jaras input dan output yang luas antara regio motorik lain pada otak dan ganglia basalis.

Dalam pembahasan selanjutnya, kita akan berkonsentrasi pada dua utama, sirkuit putamen dan *sirkuit kaudatus.*

## Fungsi Ganglia Basalis dalam Melaksanakan Pola Aktivitas Motorik-Sirkuit putamen

Q_rs npglqgn sr_k_ e_lejg_ `_q_jgq b_j_k ncle_rsp_l kmrmpgi _b_j_f* icph_lw_ `cpi_gr_l bcle_l qgqrck imprgimqngl_j slrsi kcle_rsp nmj_+nmj_ _irgtgr_q kmrmpgi w_le imknjciq, Qc`_e_g amlrmf _b_j_f n_b_ u_irs kclsjgq fspsd+fspsd_jd_`cr, @gj_rcph_bg kerusakan yang pada ganglia basalis, sistem kortikal pengendalian motorik tidak dapat lagi menyediakan pola-pola huruf. Tentunya, tulisan orang tersebut menjadi kasar, seperti jika seseorang baru pertama kali menulis.




**Gambar 56-10** Hubungan sirkuit hanglia basalis terhadap sistem kortikospinal-serebelum untuk pergerakan motprik

Pola lain yang memerluka ganglia basalis adalah melompat, menendang bola kaki, memukul bola kasti, gerakan mengibaskan kotoran, berbagai aspek vokalisasi, pergerakan mata yang terkendali, dan pergerakan terlatih lain yang kebanyakan dilakukan tanpa disadari.

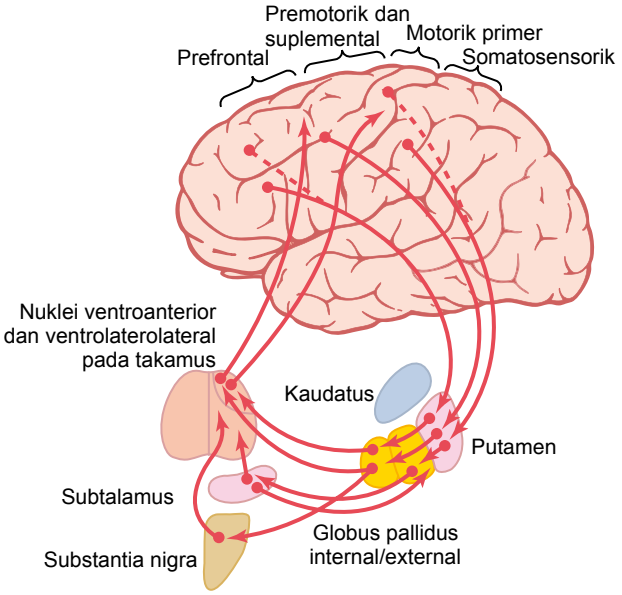



**Figure 56-11** Putamen circuit through the basal ganglia for subconscious execution of learned patterns of movement.

**Jaras Neuron Sirkuit Putamen.** Gambar 56-11 memperlihatkan jaras utama yang melalui ganglia basalis, berfungsi untuk melaksanakan pola-pola pergerakan yang telah dipelajari. Jaras-jaras ini terutama diawali di area suplementer dan area premotorik pada korteks motorik dan di area somatosensorik pada korteks sensorik. Kemudian jaras-jaras itu berjalan menuju putamen (terutama dengan melintasi nukleus kaudatus), kemudian ke bagian internal dari globus palidus, selanjutnya ke nuklei relai/pengirim ventroanterior dan ventrolateral pada talamus, dan akhirnya kembali ke korteks motorik primer serebri dan ke bagian area premotorik dan area serebrum suplementer yang berkaitan erat dengan korteks motorik primer. Jadi, sirkuit putamen mendapatkan inputnya terutama dari bagian-bagian otak tersebut yang berdekatan dengan korteks motorik primer, tetapi tidak banyak dari korteks motorik primer sendiri. Kemudian outputnya berjalan terutama kembali ke korteks motorik primer atau korteks premotorik dan suplementer yang berkaitan. Di samping jaras utama, terdapat juga sirkuit tambahan yang berjalan dari putamen melalui globus palidus eksterna, sub-talamus, dan substansia nigra akhirnya kembali ke korteks motorik melalui talamus.

**Fungsi Abnormal pada Sirkuit Putamen: Atetosis, Hemibalismus, dan Korea.** Bagaimanakah cara sirkuit putamen bekerja dalam membantu melaksanakan pola-pola pergerakan? Jawaban untuk hal itu sangat sedikit diketahui. Namun, ketika suatu bagian dari sirkuit ini menjadi rusak atau terbendung, pola-pola gerakan tertentu menjadi sangat abnormal. Sebagai contoh, lesi di globus palidus sering kali menyebabkan gerakan menggeliat pada tangan, lengan, leher, atau wajah yang berlangsung spontan dan sering kali terus-menerus-gerakan yang disebut atetosis.

Lesi di *subtalamus* sering kali menimbulkan *gerakan menghempas-hempas (flalling)* di seluruh anggota tubuh yang berlangsung tiba-tiba, yaitu suatu kondisi yang disebut *hemibalismus.*

Lesi-lesi kecil di putamen menimbulkan *gerakan tersentak-sentak (flicking)* pada tangan, wajah, dan bagian lain tubuh, yang disebut *korea.*

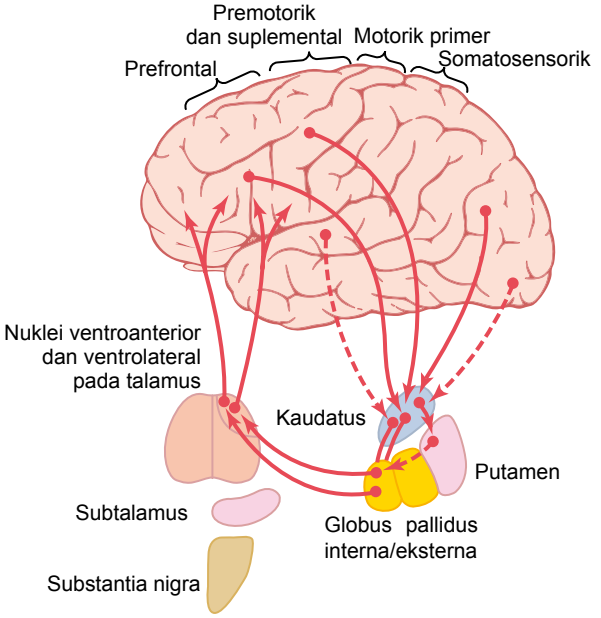
Lesi pada *substansia nigra* menimbulkan gangguan umum yang sangat berat berupa *rigiditas, akinesia,* dan *tremor* yang dikenal sebagai *penyakit Parkinson,* yang akan kita bicarakan lebih detail kemudian.

## Peran Ganglia Basalis dalam Pengendalian Kognitif terhadap Pola Gerakan Motorik yang Berurutan-Sirkuit Kaudatus

Istilah *kognisi* berarti proses berpikir pada otak, dengan menggunakan input sensorik yang menuju otak ditambah informasi yang telah disimpan sebagai memori. Sebagian besar kerja motorik adalah akibat dari pikiran yang dibentuk di otak, yaitu suatu proses yang disebut *pengendalian kognitif terhadap aktivitas motorik.* Nukleus kaudatus memainkan peran utama dalam pengendalian kognitif terhadap akitivitas motorik ini.

Hubungan persarafan antara nukleus kaudatus dan sistem pengendali motorik kortikospinal, yang tampak dalam Gambar 56-12, sedikit berbeda dengan yang terdapat pada sirkuit putamen. Sebagian penyebabnya adalah bahwa nukleus kaudatus, yang terlihat pada Gambar 56-9, meluas ke seluruh lobus pada serebrum, mulai bagian anterior lobus frontalis, kemudian berjalan di sebelah posterior melalui lobus parietalis dan lobus oksipitalis, dan akhirnya berbelok ke depan lagi seperti membentuk huruf "C" ke dalam lobus temporalis. Selanjutnya, nukleus kaudatus menerima sejumlah besar inputnya dari *area asosiasi* pada korteks serebri yang menutupi nukleus kaudatus, terutama area yang juga mengintegrasikan berbagai jenis informasi sensorik maupun motorik ke dalam pola pikir yang dapat digunakan.

Setelah sinyal merambat dari korteks serebri ke nukleus kaudatus, sinyal tersebut kemudian dikirimkan ke globus palidus internal, kemudian ke nuklei pengirim di bagian




**Gambar 56-12** Sirkuit kaudatus yang melalui ganglia basalis, untuk perencanaan kognitif pola motorik paralet dan berurutan guna mencapai tujuan spesifik yang disadari.

ventromedial dan ventrolateral talamus, dan akhirnya kembali ke area prefrontal, premotorik, dan suplementer korteks serebri, namun hampir tidak ada sinyal yang kembali secara langsung menuju ke korteks primer tersebut. Sebaliknya, sinyal-sinyal kembali tersebut berjalan ke regio motorik asesorius di dalam area premotorik dan motorik suplementer yang berhubungan dengan penyusunan pola urutan pergerakan yang berdurasi 5 detik atau lebih, dan tidak merangsang pergerakan otot secara individual.

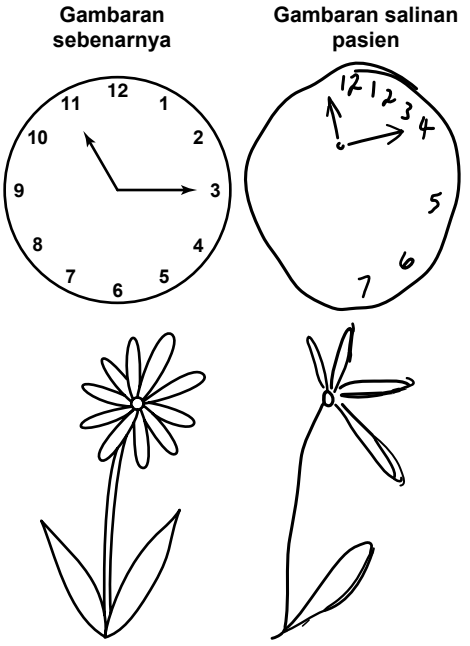
Contoh yang bagus untuk hal ini ialah seseorang yang sedang melihat seekor singa mendekat kemudian memberi respons secara cepat dan otomatis, yaitu dengan (1) berbalik membelakangi singa tersebut, (2) mulai berlari, dan (3) mungkin bahkan berusaha untuk memanjat pohon. Tanpa fungsi kognitif, seseorang mungkin tidak memiliki pengetahuan naluriah, tanpa berpikir terlalu lama, untuk dapat berespons secara cepat dan sesuai. Dengan demikian, pengatur kognitif untuk aktivitas motorik menentukan secara tanpa disadari, dalam hitungan detik, pola-pola gerakan yang akan digunakan secara bersama untuk mencapai suatu tujuan yang kompleks, yang mungkin berdurasi beberapa detik.

## Fungsi Ganglia Basalis dalam Mengubah Waktu dan Skala Intensitas Pergerakan

Dua kemampuan otak yang penting untuk mengatur pergerakan adalah (1) menentukan seberapa cepat suatu gerakan dilakukan, dan (2) mengatur seberapa besar gerakan yang akan terjadi. Sebagai contoh, seseorang dapat menulis huruf "a" secara lambat atau secara cepat. Orang tersebut juga dapat menulis huruf "a" dengan ukuran kecil pada sehelai kertas, atau huruf "a" berukuran besar pada papan tulis. Tanpa memperhatikan pilihan penulisan, karakteristik proporsional huruf tersebut tetap hampir sama.

Pada pasien dengan lesi yang berat pada ganglia basalis, fungsi waktu dan skala intensitasnya menjadi buruk; faktanya, kadang-kadang fungsi tersebut hilang sama sekali. Sekali lagi, ganglia basalis tidaklah berfungsi sendirian; ganglia basalis berfungsi dalam kaitan yang dekat dengan korteks serebri. Suatu bagian korteks yang sangat penting adalah korteks parietal posterior, yang merupakan lokus dari koordinat spasial untuk pengendalian motorik semua bagian tubuh, demikian pula untuk relasi antara tubuh beserta bagian-bagiannya terhadap lingkungannya. Kerusakan pada area ini tidak menimbulkan gangguan sederhana pada persepsi sensorik, seperti hilangnya sensasi taktil, kebutaan, atau ketulian. Namun, lesi pada korteks parietal posterior menimbulkan ketidakmampuan dalam persepsi objek secara akurat melalui mekanisme fungsi sensorik normal, suatu kondisi yang disebut agnosia. Gambar 56-13 memperlihatkan cara seseorang dengan lesi di korteks parietal posterior kanan mencoba menyalin gambar. Pada kasus-kasus ini, kemampuan pasien dalam menyalin sisi kiri gambar terganggu secara sangat berat. Juga, orang yang demikian akan selalu mencoba menghindari penggunaan lengan kiri, tangan kiri, atau bagian lain dari tubuh kirinya untuk melakukan berbagai tugas, atau bahkan mengabaikan tubuh sisi kirinya (*personal neglect syndrome),* dan hampir tidak tahu bahwa bagian tubuh tersebut ada.

Oleh karena fungsi sirkuit kaudatus pada sistem ganglia basalis bekerja terutama terkait erat dengan area yang berhubungan dengan korteks serebri, seperti bagian posterior korteks parietalis, akan terlihat bahwa fungsi penentuan saat dan skala gerakan juga merupakan fungsi-fungsi dari sirkuit kaudatus yang bersifat kognitif terhadap pengendalian motorik ini. Namun, pengertian kita tentang

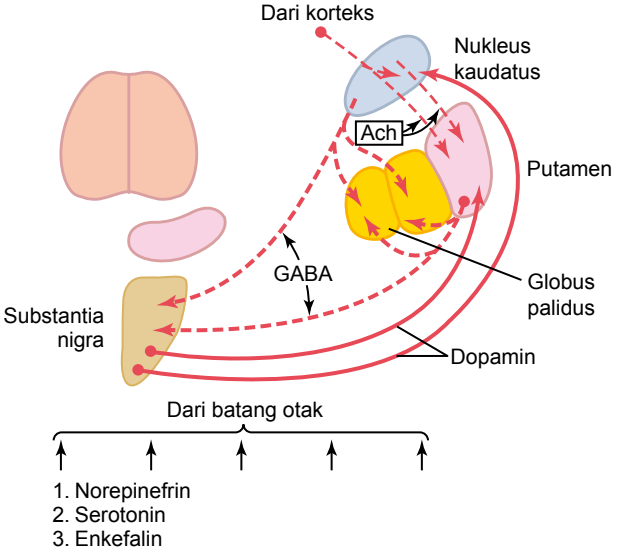



**Gambar 56-13** Ilustrasi tentang gambar yang mungkin dibuat oleh orang dengan sindroma pengabaian (neglect syndrome) yang disebabkan oleh kerusakan berat pada korteks parietal posterior kanan dibandingkan dengan gambar sebenarnya yang harus digambar oleh pasien. Perhatikan bahwa kemampuan orang tersebut untuk menyalin bagian kiri gambar terganggu sangat berat

fungsi di dalam ganglia basalis masih belum tepat sehingga banyak kesimpulan atau opini pada beberapa pembahasan terdahulu masih bersifat kesimpulan analitis, bukan fakta yang sudah terbukti.

## Fungsi Neurotransmiter Spesifik pada Sistem Ganglia Basalis

Gambar 56-14 memperlihatkan beberapa neurotransmiter spesifik yang telah diketahui berfungsi di ganglia basalis, terlihat (1) jaras dopamin dari substansia nigra menuju nukleus kaudatus dan putamen, (2) jaras *asam gamma aminobutirat (GABA)* dari nukle-




**Gambar 56-14** Jaras-jaras neuron yang menyekresi berbagai jenis substansi neurotransmiter di ganglia basalis.Ach, asetilkolin, GABA, asam gamma-aminobutirat.

us kaudatus dan putamen menuju globus palidus dan substansia nigra, (3) jaras *asetilkolin* dari korteks ke nukleus kaudatus dan putamen; (4) jaras umum yang banyak dari batang otak yang menyekresi *norepinefrin, serotonin, enkefalin,* dan beberapa neurotransmiter lain di ganglia basalis dan bagian lain dari serebrum. Selain jaras-jaras ini masih terdapat jaras glulamat multipel yang menghasilkan banyak sinyal eksitasi (tidak diperlihatkan dalam gambar) yang mengimbangi sejumlah besar sinyal-sinyal inhibisi, yang terutama dikirimkan oleh transmiter inhibitor: dopamin, GABA, dan serotonin. Kita akan membicarakan neurotransmiter tersebut dan sistem hormon pada pembahasan berikutnya saat kita membahas mengenai penyakit ganglia basalis, juga pada bab-bab selanjutnya bila kita membicarakan mengenai tingkah laku, keadaan tidur, keadaan siaga, dan fungsi sistem saraf otonom.

Saat ini, harus diingat kembali bahwa neurotransmiter GABA selalu berfungsi sebagai inhibitor. Oleh karena itu, neuron GABA dalam lengkung umpan balik yang berasal dari korteks melalui ganglia basalis dan kemudian kembali ke korteks, sebenarnya membuat seluruh lengkung ini menjadi lengkung *umpan balik negatif,* dan bukan lengkung umpan balik positif dengan demikian hal ini akan memberi stabilitas bagi sistem pengendali motorik. Dopamin juga berfungsi sebagai neurotransmiter inhibitor pada hampir semua bagian otak, jadi dopamin juga berfungsi sebagai stabilisator pada beberapa keadaan.

## Sindrom Klinis Akibat Kerusakan Ganglia Basalis.

Selain *atetosis* dan *hemibalismus,* yang telah dibicarakan dalam hubungannya dengan lesi di globus palidus dan subtalamus, masih ada dua penyakit utama lain yang disebabkan oleh kerusakan ganglia basalis. Kedua penyakit itu adalah penyakit Parkinson dan penyakit Huntington.

## Penyakit Parkinson

Penyakit Parkinson, juga dikenal sebagai *paralisis agitans,* merupakan akibat dari kerusakan yang menyebar di bagian substansia nigra (pars kompakta) yang mengirim serat-serat saraf pelepas-dopamin ke nukleus kaudatus dan putamen. Penyakit ini ditandai oleh (1) rigiditas/kekakuan otot-otot tubuh, (2) tremor involunter pada area yang terkena bahkan pada saat istirahat dengan kecepatan tetap, tiga sampai enam siklus per detik, dan (3) kesulitan besar untuk mengawali pergerakan, disebut *akinesia,* (4) postur yang tak stabil, disebabkan oleh gangguan pada refleks-refleks postur yang menyebabkan keseimbangan yang buruk dan jatuh; dan (5) gejala motorik lainnya termasuk disfagia (gangguan menelan), gangguan bicara, gangguan melangkah, dan kelelahan/fatig.

Penyebab efek motorik yang abnormal ini tidak diketahui. Namun, dopamin yang disekresi di nukleus kaudatus dan putamen berfungsi sebagai transmiter inhibitor, oleh karena itu, kerusakan neuron-neuron dopaminergik di substansia nigra pada pasien parkinson secara teoretis akan menyebabkan nukleus kaudatus dan putamen menjadi sangat aktif dan kemungkinan menghasilkan sinyal output eksitasi yang terus-menerus ke sistem pengendali motorik kortikospinal. Sinyal-sinyal ini akan sangat merangsang banyak otot atau bahkan seluruh otot tubuh, jadi menimbulkan *rigiditas (kekakuan).*

Beberapa sirkuit umpan balik mungkin dengan mudah *berosilasi* akibat umpan balik yang kuat setelah inhibisinya hilang, sehingga menimbulkan *tremor* penyakit Parkinson. Tremor ini sangat berbeda dengan tremor pada penyakit serebelum, karena tremor ini timbul terus-menerus sepanjang jam-jam sadar, jadi merupakan *tremor involunter*, berbeda dengan tremor serebelum, yang hanya terjadi ketika seseorang melakukan gerakan yang dimulai secara sengaja, sehingga disebut *tremor intensi.*

*Akinesia* yang terjadi pada penyakit Parkinson sering kali membuat pasien jauh lebih tertekan daripada gejala-gejala rigiditas otot dan tremor, karena pada parkinsonisme berat, bahkan untuk membentuk gerakan yang paling sederhana pun, pasien harus melakukan konsentrasi penuh. Usaha mental, bahkan tekanan mental, yang diperlukan untuk terjadinya suatu gerakan yang diinginkan, sering kali mencapai batas daya kemauan pasien. Kemudian, bila gerakan tersebut timbul, biasanya bersifat kaku dan tersendat-sendat dan tidak timbul secara lancar. Penyebab akinesia ini masih bersifat dugaan. Namun, sekresi dopamin di sistem Iimbik, terutama pada *nukleus akumbens*, sering kali menurun bersama dengan menurunnya sekresi dopamin di ganglia basalis. Ada dugaan bahwa hal ini mungkin menurunkan dorongan fisik untuk aktivitas motorik begitu besarnya sehingga timbul akinesia.

**Pengobatan dengan L-Dopa.** Pemberian obat *L-dopa* terhadap pasien Parkinson biasanya dapat memperbaiki banyak gejala, khususnya kekakukan dan akinesia. Penjelasan untuk hal tersebut adalah adanya dugaan bahwa di dalam otak, L-dopa diubah menjadi dopamin, dan dopamin kemudian memulihkan keseimbangan normal antara inhibisi dan eksitasi dalam nukleus kaudatus dan putamen. Pemberian dopamin sendiri tidak memberi efek yang sama, dopamin memiliki struktur kimia yang tidak memungkinkannya berjalan melewati sawar darah-otak, sedangkan struktur L-dopa yang sedikit berbeda malah membuatnya dapat lewat.

**Pengobatan dengan L-Deprenil**. Pengobatan lain untuk penyakit Parkinson adalah dengan obat L-deprenil. Obat ini menghambat oksidase monoamin, yang bertanggung jawab untuk penghancuran sebagian besar dopamin setelah dopamin diseksresikan. Oleh karena itu, setiap dopamin yang dilepaskan tetap berada dalam jaringan ganglia basalis untuk waktu yang lama. Selain itu, untuk alasan yang tidak dimengerti, pengobatan ini dapat membantu memperlambat penghancuran neuron yang menyekresi dopamin di substansia nigra. Oleh karena itu, kombinasi yang sesuai dari terapi L-dopa bersama dengan terapi L-deprenil biasanya merupakan pengobatan yang jauh lebih baik daripada penggunaan salah satu obat saja.

**Pengobatan dengan Transplantasi Sel Dopamin Janin.** Transplantasi sel yang menyekresi dopamin (sel yang diperoleh dari otak janin yang abortus) ke dalam nukleus kaudatus dan putamen telah memberi beberapa keberhasilan dalam mengobati penyakit Parkinson. Namun, sel-sel ini hanya dapat menetap selama beberapa bulan. Jika dapat diusahakan untuk menetap lama, barangkali cara ini akan menjadi bentuk pengobatan terpilih di masa yang akan datang.

**Pengobatan dengan Merusak Bagian Sirkuit Umpan Balik di Ganglia Basalis.** Oleh karena sinyal abnormal yang berasal dari ganglia basalis ke korteks motorik dapat menimbulkan banyak abnormalitas pada penyakit Parkinson, berbagai usaha telah dilakukan untuk mengobati pasien tersebut dengan cara menghambat sinyal-sinyal ini dengan pembedahan. Selama bertahun-tahun, telah dilakukan pengobatan dengan membuat lesi bedah di nuklei ventrolateral dan ventroanterior talamus, yang menghambat bagian dari sirkuit umpan balik ganglia basalis ke korteks; berbagai tingkat keberhasilan telah dicapai demikian juga terjadinya kerusakan neurologis yang serius. Pada seekor monyet dengan penyakit Parkinson, dengan membuat lesi di subtalamus, kadang memberi keberhasilan yang mengejutkan.

### Penyakit Huntington (Korea Huntington)

Penyakit Huntington merupakan gangguan herediter yang biasanya mulai menimbulkan gejala-gejala awal pada usia 30 sampai 40 tahun. Penyakit ini mula-mula ditandai dengan pergerakan tersentak-sentak pada otot-otot kemudian pergerakan menyimpang yang sangat progresif di seluruh tubuh. Selain itu, timbul demensia berat bersamaan dengan disfungsi motorik.

Pergerakan abnormal penyakit Huntington diduga disebabkan oleh hilangnya sebagian besar badan sel neuron penyekresi-GABA di nukleus kaudatus dan putamen, dan neuron penyekresi asetilkolin di berbagai bagian otak. Ujung akson neuron GABA secara normal menghambat bagian globus palidus dan substansia nigra. Hilangnya inhibisi ini diduga menyebabkan ledakan aktivitas yang kuat secara spontan di globus palidus dan substansia nigra, yang menyebabkan pergerakan menyimpang.

Demensia pada penyakit Huntington barangkali bukan hasil dari hilangnya neuron GABA, tetapi akibat hilangnya neuron yang menyekresi asetilkolin, khususnya pada area berpikir di korteks serebri.

Telah ditemukan gen abnormal yang menyebabkan penyakit *Huntington*; gen ini memiliki perulangan kodon berkali lipat, yaitu CAG, yang menyandi untuk tambahan asam amino *glutamin* secara berlipat ganda pada struktur molekul suatu protein sel saraf abnormal, disebut Huntington, yang menyebabkan timbulnya gejala-gejala tersebut. Tentang bagaimana protein ini menyebabkan efek-efek penyakit, sekarang masih merupakan pertanyaan bagi berbagai usaha penelitian.

## Integrasi Berbagai Bagian Sistem Pengatur Motorik Total

Akhirnya, kita perlu menyimpulkan sebaik yang kita mampu apa yang telah diketahui tentang seluruh pengaturan pergerakan. Untuk melakukan hal ini, marilah kita mula-mula membuat sinopsis dari berbagai tingkat pengendalian.

### Tingkat Spinal

Pada medula spinalis telah terprogram pola-pola lokal gerakan untuk semua daerah otot pada tubuh sebagai contoh, refleks menghindar yang telah terprogram, yang mendorong setiap bagian tubuh untuk menjauh dari sumber rasa nyeri. Medula, juga merupakan lokus bagi pola-pola kompleks gerakan ritmis, seperti gerakan anggota tubuh ke depan dan ke belakang untuk berjalan, ditambah gerakan timbal balik dari sisi tubuh yang berlawanan, atau gerakan tungkai depan yang berlawanan dengan gerakan tungkai belakang pada seekor hewan berkaki empat.

Semua program pada medula ini dapat diperintahkan menjadi suatu aksi oleh motorik tingkat yang lebih tinggi, atau program tersebut dapat dihambat ketika tingkat pengatur yang lebih tinggi mengambil alih kendali.

### Tingkat Otak Belakang

Otak belakang melakukan dua fungsi utama untuk pengendalian motorik umum pada tubuh: (1) memelihara tonus aksial tubuh dengan tujuan untuk berdiri tegak dan (2) terus-menerus melakukan modifikasi terhadap peningkatan tonus pada otot-otot, dalam responsnya terhadap informasi yang datang dari aparatus vestibular untuk tujuan memelihara keseimbangan tubuh.

### Tingkat Korteks Motorik

Sistem korteks motorik menyediakan banyak sekali sinyal motorik aktivasi bagi medula spinalis. Sebagian kerjanya dilakukan melalui perintah berurutan dan paralel yang terangkai menjadi bermacam-macam pola pergerakan medula spinalis pada aksi motorik. Sistem ini juga dapat mengubah intensitas berbagai pola atau memodifikasi saat pelaksanaannya atau sifat-sifat yang lainnya. Bila diperlukan, sistem kortikospinal dapat menghindari (tidak menggunakan pola) medula spinalis, menggantikannya dengan pola-pola tingkat lebih tinggi yang berasal dari batang otak atau korteks serebri. Pola kortikal biasanya bersifat kompleks; pola ini juga dapat "dipelajari", sedangkan pola medula terutama ditentukan oleh keturunan dan dikatakan sebagai "terangkai kuat *(hard wired)".*

**Fungsi Serebelum yang Saling Berkaitan.** Fungsi serebelum berhubungan dengan semua tingkat pengendalian motorik. Bersama medula spinalis, serebelum terutama berfungsi untuk menguatkan refleks regang, sehingga bila otot yang berkontraksi mendapatkan beban yang berlebihan, sinyal refleks regang yang lama dikirimkan ke semua arah melalui serebelum dan kembali lagi ke medula spinalis yang dengan kuat meningkatkan efek penahan beban pada refleks regang dasar.

Pada tingkat batang otak, serebelum berfungsi untuk membuat pergerakan sikap tubuh, terutama pergerakan cepat yang dibutuhkan oleh sistem keseimbangan, untuk kelancaran gerakan yang berlangsung terus-menerus tanpa disertai osilasi yang abnormal.

Pada tingkat korteks serebri, serebelum bekerja berhubungan dengan korteks untuk menghasilkan banyak fungsi motorik asesoris, terutama untuk menimbulkan tenaga motorik ekstra yang kemudian mengontraksikan otot secara cepat pada saat dimulainya suatu pergerakan. Mendekati akhir pergerakan, serebelum menghidupkan otot-otot antagonis pada saat yang tepat dan dengan kekuatan yang sesuai untuk menghentikan pergerakan pada titik yang diinginkan. Selanjutnya, terdapat bukti psikologis yang baik bahwa semua aspek dari pola nyala/mati oleh serebelum ini dapat dipelajari lewat pengalaman.

Serebelum bersama dengan korteks serebri berfungsi pada tingkat pengaturan motorik lainnya: serebelum membantu untuk memprogram terlebih dahulu kontraksi otot yang dibutuhkan untuk kelancaran perkembangan dari gerakan saat ini ke gerakan cepat berikutnya pada arah yang lain, semua ini terjadi dalam waktu kurang dari satu detik. Sirkuit saraf-saraf untuk ini berjalan dari korteks serebri ke zona lateral yang besar pada hemisfer serebelum dan kemudian kembali ke korteks serebri.

Serebelum terutama berfungsi jika gerakan otot harus berlangsung cepat. Tanpa keikutsertaan serebelum, gerakan yang lambat dan diperhitungkan masih dapat terjadi, tetapi hal ini menjadi sulit bagi sistem kortikospinal untuk mencapai gerakan cepat dan berubah-ubah seperti yang diinginkan untuk melaksanakan tujuan tertentu, atau terutama untuk kelancaran perpindahan dari satu pergerakan cepat ke pergerakan berikutnya.

**Fungsi-Fungsi Ganglia Basalis yang Saling Berkaitan.** Ganglia basalis merupakan pengendali motorik penting, yang seluruhnya berbeda dengan yang terdapat pada serebelum. Sebagian besar fungsinya yang penting adalah (1) untuk korteks melaksanakan *pola-pola gerakan tak disadari tetapi yang telah dipelajari* dan (2) merencanakan pola-pola gerakan yang paralel dan

berurutan ketika pikiran harus menyusunnya untuk menyelesaikan tugas dengan maksud tertentu.

Jenis pola motorik yang memerlukan ganglia basalis antara lain pola untuk menulis huruf yang berbeda-beda dalam alfabet, untuk melempar bola, dan untuk mengetik. Ganglia basalis juga diperlukan untuk memodifikasi pola-pola untuk menulis huruf berukuran kecil atau menulis huruf berukuran sangat besar, jadi mengendalikan dimensi pola tersebut.

Terdapat tingkat pengaturan yang lebih tinggi, yaitu kombinasi lain sirkuit serebrum dan ganglia basalis, yang dimulai dari proses berpikir serebrum untuk menghasilkan seluruh urutan kerja dalam merespons setiap situasi yang baru, seperti ketika seseorang merencanakan respons motorik segera terhadap seorang penyerangyang memukul wajahnya, atau respons berurutan dari seseorang terhadap pelukan cinta yang datang secara mengejutkan.

## Apa yang Mendorong Kita untuk Beraksi?

Apa yang menyadarkan kita dari situasi tidak aktif dan mengubahnya agar kita melakukan suatu gerakan? Kita mulai dengan mempelajari sistem motivasi pada otak. Pada dasarnya, otak memiliki inti yang lebih tua yang terletak di talamus bagian bawah, anterior, dan lateral-termasuk hipotalamus, amigdala, hipokampus, regio septal anterior dan hipotalamus dan talamus, dan bahkan regio tua talamus dan korteks serebri sendiri semuanya berfungsi bersama-sama untuk memulai sebagian besar aktivitas motorik dan fungsional lainnya dari otak. Secara keseluruhan, area-area ini disebut *sistem limbik* otak. Kita membahas sistem ini secara detail pada Bab 58.

## Daftar Pusaka


Bastian AJ: Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control, Curr Opin Neurobiol 16:645, 2006.

Bloom F, Lazerson A: Brain, Mind and Behavior, ed 2, New York, 1988, W.H. Freeman, p 300.

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al: The pathophysiological basis of dystonias, Nat Rev Neurosci 9:222, 2008.

Cheron G, Servais L, Dan B: Cerebellar network plasticity: from genes to fast oscillation, Neuroscience 153:1, 2008.

DeKosky ST, Marek K: Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders, Science 302:830, 2003.

Fuentes CT, Bastian AJ: 'Motor cognition'-what is it and is the cerebellum involved? Cerebellum 6:232, 2007.

Gibson AR, Horn KM, Pong M: Inhibitory control of olivary discharge, Ann N YAcad Sci 978:219, 2002.

Hasnain M, Vieweg WV, Baron MS, et Pharmacological management of psychosis in elderly patients with parkinsonism, Am J Med 122:614, 2009.

Ito M: Cerebellar iong-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles, Physiol Rev 81:1143, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Kreitzer AC, Malenka RC: Striatal plasticity and basal ganglia circuit function,Neuron 60:543, 2008.

Lees AJ, Hardy J, Revesz T: Parkinson's disease, Lancet 373:2055, 2009.

Li JY, Plomann M, Brundin P: Huntington's disease: a synaptopathy? Trends Mol Med 9:414, 2003.

Mustari MJ, Ono S, Das VE: Signal processing and distribution in cortical brainstem pathways for smooth pursuit eye movements, Ann N Y Acad Sci 1164:147, 2009.

Nambu A: Seven problems on the basal ganglia, Curr Opin Neurobiol 18:595, 2008.

Pugh JR, Raman IM: Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei, Trends Neurosci 32:170, 2009.

Ramnani N: The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function, Nat Rev Neurosci 7:511, 2006.

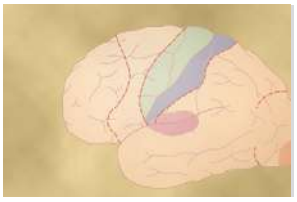
Rosas HD, Salat DH, Lee SY, et Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington's disease? Ann N Y Acad Sci 1147:196, 2008.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration, Nat Rev Neurosci 9:206, 2008.

Sethi KD:Tremor, Curr Opin Neurol 16:481, 2003.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Korteks Serebri, Fungsi Intelektual Otak, Proses Belajar, dan Memori



Suatu hal yang ironis bahwa dari semua bagian otak, kita hanya mengetahui sedikit tentang fungsi korteks serebri, walaupun sebenarnya bagian ini merupakan bagian terbesar pada sistem saraf. Tetapi kita telah mengetahui pengaruh kerusakan atau perangsangan khusus pada berbagai bagian korteks. Pada bagian pertama bab ini, dibicarakan fungsi-fungsi korteks yang telah diketahui: kemudian beberapa teori mendasar mengenai mekanisme persarafan yang terlibat dalam proses berpikir, mengingat, analisis informasi sensorik, dan sebagainya akan disajikan secara singkat.

## Anatomi Fisiologi Korteks Serebri

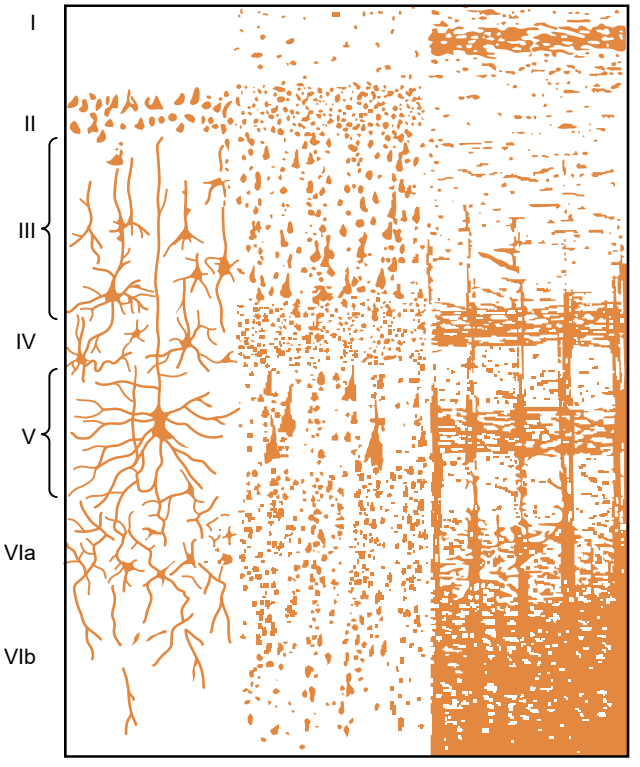
Bagian fungsional korteks serebri merupakan sebuah lapisan tipis yang mengandung neuron-neuron yang menutupi permukaan seluruh bagian serebrum yang berlekuk-lekuk. Lapisan ini tebalnya hanya 2 sampai 5 mm, dengan luas area kira-kira seperempat meter persegi. Seluruh korteks serebri mengandung kira-kira 100 *miliar* neuron.

Gambar 57-1 memperlihatkan struktur histologi khusus permukaan yang mengandung neuron pada korteks serebri, serta rangkaian lapisan yang mengandung bermacam-macam neuron. Neuron-neuron ini ada tiga macam, yakni: (1) *granular* (disebut juga *stelata*), (2) *fusiformis*, dan (3) *piramidal,* yang terakhir dinamakan demikian karena bentuknya yang menyerupai piramid.

Neuron *granular* pada umumnya memiliki akson-akson pendek sehingga, terutama berfungsi sebagai interneuron yang menghantarkan sinyal-sinyal neuron pada jarak pendek di korteks saja. Beberapa neuron bersifat eksitatorik, terutama melepaskan neurotransmiter eksitatorik *glutamat;* yang lain bersifat inhibitorik, dan terutama melepaskan neurotransmiter inhibitorik *asam gamma-aminobutirat* (*GABA*). Area sensorik pada korteks, seperti juga area asosiasi antara area motorik dan sensorik, mengandung sel-sel granula ini dalam konsentrasi tinggi; hal tersebut menunjukkan adanya pengolahan intra-kortikal derajat tinggi dari sinyal sensorik yang masuk ke area sensorik dan asosiasi.

Sel *piramidal* dan sel *fusiformis*, merupakan sumber dari hampir semua serat saraf yang keluar dari korteks. Sel piramidal lebih banyak dan lebih besar daripada sel fusiformis. Kedua sel tersebut merupakan sumber dari serat-serat yang besar dan panjang yang berjalan ke segala arah menuju ke medula spinalis. Sel-sel itu juga menjulurkan banyak berkas serat-serat asosiasi subkortikal besar yang berjalan dari satu bagian utama otak ke bagian yang lain.

Di bagian kanan Gambar 57-1 tampak susunan khusus serat-serat saraf di dalam berbagai lapisan korteks serebri. Terutama perhatikan sejumlah besar *serat-serat horizontal*



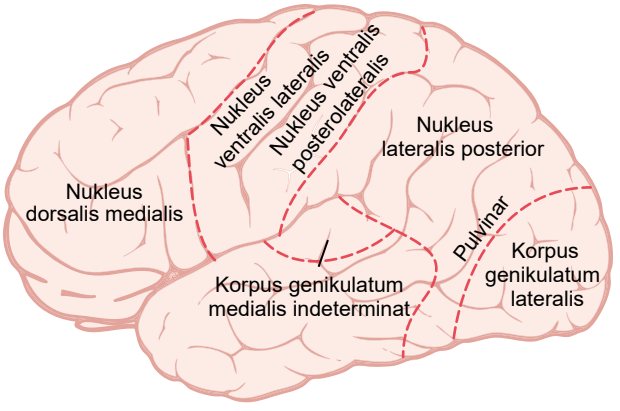

**Gambar 57-1** Struktur korteks serebri, dalam gambar ini tampak I, lapisan molekuler; II, tapisan granular eksterna; III, lapisan sel-sel piramida; IV, lapisan granular interna; V, tapisan sel-sel piramidal besar; VI, tapisan sel-sel fusiformis atau sel-sel polimorfi k. (Digamba r ulang dan Ranson SW, Gark SL [seizin Brodmann]: *Anatomy of the Nervous System*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1959.)

yang menyebar di antara daerah korteks yang berdekatan, namun perhatikan juga *serat-serat vertikal* yang menyebar ke dan dari korteks ke daerah otak yang lebih rendah dan beberapa berjalan ke medula spinalis atau ke daerah yang jauh dalam korteks serebri melalui berkas serat-serat asosiasi panjang.

Fungsi lapisan spesifik pada korteks serebri telah dibicarakan pada Bab 47 dan 51. Dengan merujuk pada bab-bab tersebut, kita ingat kembali bahwa sebagian besar sinyal sensorik spesifik dari tubuh yang masuk akan berakhir di lapisan kortikal IV. Kebanyakan sinyal keluaran meninggalkan korteks melalui neuron-neuron yang terletak di lapisan V dan VI; serat-serat yang sangat besar yang berjalan ke arah batang otak dan medula spinalis umumnya berasal dari lapisan V; dan serat-serat yang luar biasa banyaknya yang menuju ke talamus berasal dari lapisan VI. Lapisan I, II, dan III membentuk sebagian besar fungsi asosiasi intrakortikal, dengan kekhususan pada sejumlah besar neuron pada lapisan II dan III yang membuat hubungan horizontal pendek dengan area kortikal yang berdekatan.

**Hubungan Anatomis dan Fungsi Korteks Serebri dengan Talamus dan Pusat-Pusat yang Lebih Rendah Lainnya.** Semua area dalam korteks serebri mempunyai hubungan aferen dan eferen yang luas serta bolak-balik dengan struktur-struktur otak yang lebih dalam. Hal ini penting untuk memperkuat hubungan antara korteks serebri dan talamus. Bila talamus dan korteks dirusak, hilangnya fungsi serebral jauh lebih besar daripada bila korteks saja yang dirusak, karena perangsangan talamik pada korteks diperlukan bagi hampir semua aktivitas kortikal.

Gambar 57-2 memperlihatkan area-area dalam korteks serebri yang berhubungan dengan bagian khusus talamus. Hubungan ini mempunyai *dua arah,* yang keduanya berasal dari talamus menuju korteks dan selanjutnya dari korteks kembali ke area talamus yang sama. Selanjutnya, bila hubungan talamik ini terputus, hampir seluruh fungsi area korteks yang terkait menjadi hilang. Oleh karena itu, kerja korteks berkaitan erat dengan talamus dan secara anatomis dan fungsional hampir merupakan satu kesatuan dengan talamus; karena alasan ini, kadang-kadang talamus dan korteks bersama-sama disebut *sistem talamokortikal.* Hampir semua jaras dan reseptor sensorik dan organ sensorik yang menuju korteks melewati talamus, dengan pengecualian utama terhadap beberapa jaras sensorik penghidu.



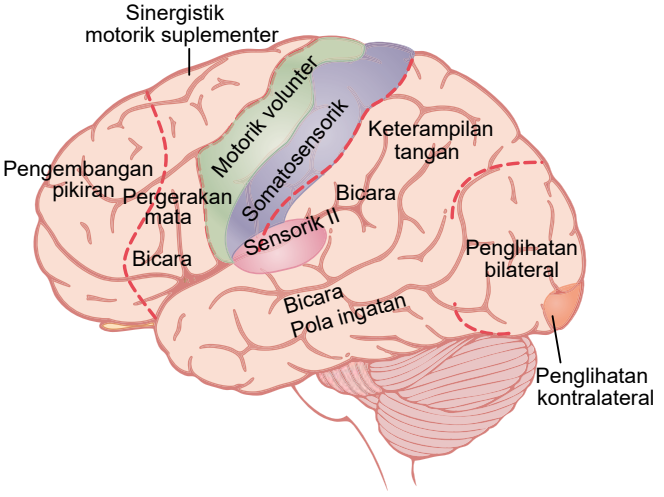

**Gambar 57-2** Area-area korteks serebri yang berhubungan dengan bagian spesifik pada talamus.

## Fungsi Area Kortikal Khusus

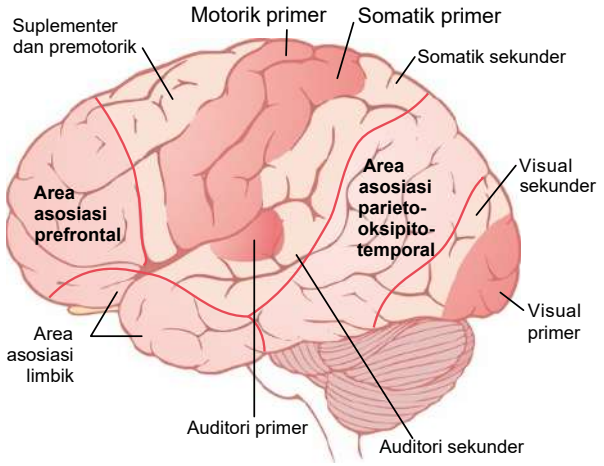
Penelitian pada manusia telah memperlihatkan bahwa daerah korteks serebri yang berbeda memiliki fungsi yang terpisah pula. Gambar 57-3 adalah peta beberapa fungsi ini, seperti yang telah diidentifikasi dengan cara memberi rangsangan listrik pada korteks seorang pasien yang sadar, atau selama pemeriksaan neorologis pada pasien yang sebagian korteksnya telah dibuang. Pasien-pasien yang distimulasi secara listrik memberitahukan mengenai pikiran-pikiran yang timbul akibat rangsangan tersebut, dan kadang-kadang pasien tersebut mengalami gerakan-gerakan tertentu. Kadang, pasien tersebut secara spontan mengeluarkan bunyi atau bahkan kata-kata, atau memberikan bukti lain adanya perangsangan.

Dengan meletakkan sejumlah besar informasi secara bersama-sama dari banyak sumber yang berbeda, akan menghasilkan peta yang lebih umum, seperti tampak dalam Gambar 57-4. Gambar ini memperlihatkan area motorik premotorik maupun suplementer primer dan sekunder yang utama pada korteks, demikian juga area sensorik primer maupun sekunder yang utama untuk sensasi somatik, penglihatan, dan pendengaran, yaitu semua yang telah dibicarakan pada bab-bab sebelumnya. Area motorik primer memiliki hubungan langsung dengan otot-otot spesifik untuk menimbulkan gerakan otot tertentu. Area sensorik primer berfungsi untuk mengenali sensasi spesifik penglihatan, pendengaran, atau somatik yang dijalarkan langsung ke otak dari organ sensorik primer.

Area sekunder, mengartikan sensasi dari sinyal area primer. Sebagai contoh, fungsi area suplementer dan area premotorik bersama dengan korteks motorik primer dan ganglia basalis adalah menyediakan "pola" aktivitas motorik. Pada sisi sensorik, area sensorik sekunder yang terletak beberapa sentimeter dari area primer, menganalisis arti sinyal-sinyal sensorik spesifik, seperti (1) menginterpretasikan bentuk atau tekstur suatu objek yang ada pada tangan seseorang; (2) menginterpretasikan warna, intensitas cahaya, arah garis dan sudut, dan aspek-aspek penglihatan lainnya; serta (3) interpretasi arti nada suara, urutan nada, dan sinyal-sinyal pendengaran.




**Gambar 57-3** Area fungsional korteks serebri manusia seperti yang diidentifikasi melalui pemberian rangsang listrik pada korteks selama operasi bedah saraf dan dengan pemeriksaan neurologis pada pasien dengan kerusakan regio korteks. (Digambar ulang dari Penfield W, Rasmussen T: *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function.* New York: Hafner, 1968.)



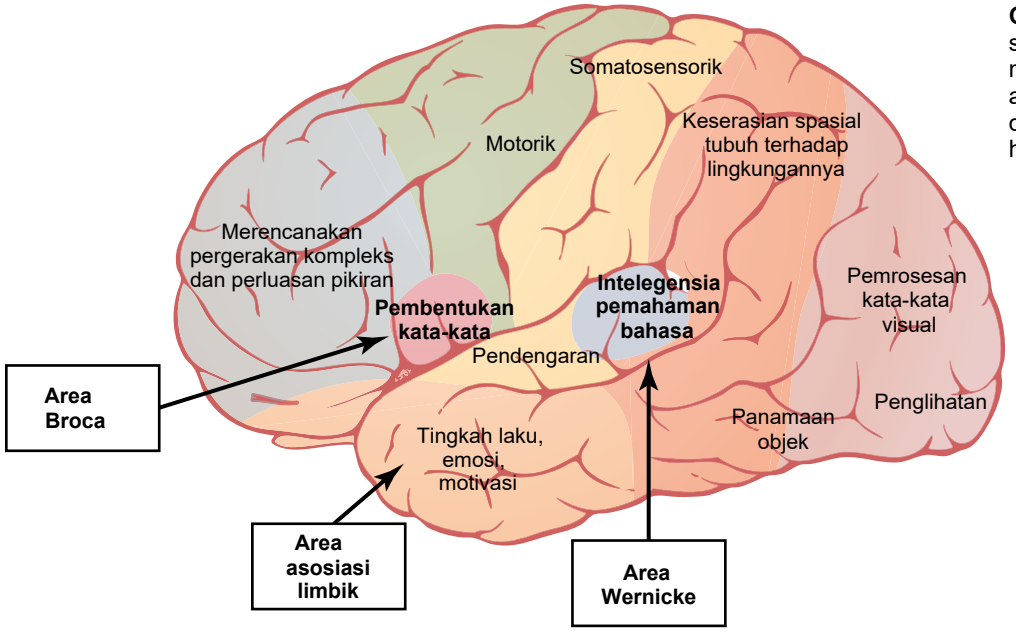

**Gambar 57-4** Lokasi daerah asosiasi utama korteks serebri, serta daerah sensorik dan motorik sekunder dan primer.

## Area Asosiasi

Gambar 57-4 juga memperlihatkan beberapa daerah yang luas pada korteks serebri yang tidak termasuk dalam pembagian kaku area sensorik dan motorik primer dan sekunder. Area ini disebut *area asosiasi* karena area-area tersebut menerima dan meng-analisis sinyal-sinyal secara bersamaan dari berbagai regio, baik dari korteks motorik maupun korteks sensorik, demikian juga dari struktur-struktur subkortikal. Ternyata area asosiasi ini memiliki fungsi khususnya sendiri. Area asosiasi penting meliputi (1) *area asosiasi parieto-oksipitotemporal,* (2) *area asosiasi prefrontal,* dan (3) *area asosiasi limbik.* Penjelasan fungsi area-area itu adalah sebagai berikut.

**Area Asosiasi Parieto-oksipitotemporal.** Area asosiasi ini terletak dalam ruang kortikal parietal dan oksipital besar yang dibatasi oleh korteks somatosensorik bagian. anterior, korteks penglihatan bagian posterior, dan korteks pendengaran bagian lateral. Seperti yang diharapkan, area ini memberi tafsiran derajat tinggi untuk mengartikan sinyal-sinyal dari seluruh area sensorik sekitarnya. Namun, area asosiasi parietooksipito temporal ini memiliki sub-area fungsionalnya sendiri, seperti yang tampak dalam Gambar 57-5.

1. **Analisis terhadap Koordinat Spasial Tubuh**. Suatu area yang dimulai di bagian posterior korteks parietalis dan meluas ke korteks oksipitalis superior, terus-menerus melakukan analisis terhadap koordinat seluruh tubuh secara spasial, demikian juga terhadap sekeliling tubuh. Area ini menerima informasi sensorik penglihatan dari korteks oksipitalis posterior dan juga informasi somatosensorik dari korteks parietalis anterior secara bersamaan. Dari informasi ini, area tersebut menghitung koordinasi penglihatan, pendengaran, dan sekeliling tubuh.
2. **Area Wernicke Penting untuk Pemahaman Bahasa**. Area utama untuk pemahaman bahasa, disebut *area Wernicke,* terletak di belakang *korteks auditorik primer pada bagian posterior girus temporalis di lobus temporalis.* Kelak, kita akan membahas area ini secara lebih mendalam; ini adalah regio yang paling penting di seluruh otak untuk fungsi intelektual yang lebih tinggi, karena hampir semuanya didasarkan pada bahasa.
3. **Girus Angularis, Area yang Diperlukan untuk Proses Awat Bahasa Visual (Membaca).** Pada bagian posterior area pemahaman bahasa, terutama terletak di regio anterolateral pada lobus oksipitalis, terdapat area asosiasi penglihatan yang memasok informasi penglihatan dari kata-kata yang dibaca dari buku ke dalam area Wernicke, yaitu area pemahaman bahasa. Girus yang dinamakan *girus angularis* diperlukan untuk mengartikan kata-kata yang diterima secara visual. Bila daerah ini tidak ada, seseorang masih dapat memiliki pemahaman bahasa yang sangat baik dengan cara mendengar, tetapi tidak dengan cara membaca.
4. **Area untuk Penamaan Objek**. *Di daerah paling lateral lobus oksipitalis anterior dan lobus temporalis posterior, terdapat area untuk memberi nama suatu objek.* Nama-nama ini terutama dipelajari melalui input pendengaran, sedangkan




**Gambar 57-5** Peta area fungsional spesifik pada korteks serebri khususnya memperlihat-kan area Wernicke dan area Broca untuk pemahaman bahasa dan pembentukan bicara, yang terletak di hemisfer kiri pada 95 persen orang.

sifat fisik suatu objek dipelajari terutama melalui input visual. Selanjutnya, nama-nama penting untuk pemahaman bahasa visual dan pendengaran (*fungsi-fungsi yang dilakukan di area Wernicke* terletak tepat di superior dan regio "nama" auditorik dan di anterior area pemrosesan kata visual).

**Area Asosiasi Prefrontal.** Seperti yang telah dibahas dalam Bab 56, area asosiasi prefrontal fungsinya berkaitan erat dengan korteks motorik untuk merencanakan pola-pola yang kompleks dan berurutan dari gerakan motorik. Untuk membantu fungsi tersebut, daerah ini menerima input yang kuat melalui berkas subkortikal masif dari serat-serat saraf yang menghubungkan area asosiasi parieto-oksipitotemporal dengan area asosiasi prefrontal. Melalui berkas ini, korteks prefrontal menerima banyak informasi sensorik yang belum dianalisis, khususnya informasi mengenai koordinat spasial tubuh yang diperlukan untuk merencanakan pergerakan yang efektif. Kebanyakan keluaran dari area prefrontal yang masuk ke sistem pengendali motorik yang berjalan melalui bagian kaudatus dari sirkuit umpan balik ganglia basalis-talamus guna melakukan perencanaan motorik, yang menghasilkan banyak komponen rangsangan pergerakan yang berurutan dan bersifat paralel.

*Area asosiasi prefrontal juga penting untuk melakukan proses "berpikir" dalam pikiran.* Ada anggapan bahwa ini adalah hasil dari beberapa kemampuan korteks prefrontal yang sama, yang memungkinkannya merencanakan aktivitas motorik. Kemampuan untuk memproses informasi non-motorik dan motorik dari daerah yang luas pada otak, sehingga dapat menghasilkan tipe pemikiran nonmotorik seperti juga tipe motorik. Pada kenyataannya, area asosiasi prefrontal sering kali dijabarkan secara sederhana sebagai daerah yang penting untuk *perluasan pikiran,* dan dikatakan dapat menyimpan "memori kerja" secara singkat yang digunakan untuk menggabungkan pemikiran baru ketika pemikiran tersebut memasuki otak.

**Area Broca Menyediakan Sirkuit Persarafan untuk Pembentukan Kata.** *Area Broca,* seperti yang tampak dalam Gambar 57-5, sebagian terletak di korteks prefrontal bagian posterior lateral dan sebagian lagi di area premotorik. Di sinilah rencana dan pola-pola motorik untuk menyatakan kata-kata atau bahkan kalimat pendek dicetuskan dan dilaksanakan. Area ini kerjanya juga berkaitan erat dengan pusat pemahaman bahasa Wernicke di korteks asosiasi temporal, yang akan kita bahas lebih mendalam pada bab selanjutnya.

Berikut adalah penemuan yang sangat menarik: ketika seseorang sudah mempelajari satu bahasa dan kemudian belajar bahasa baru, area pada otak tempat bahasa baru tersebut disimpan sedikit terpisah dari area penyimpanan bahasa pertama. Jika kedua bahasa tersebut dipelajari bersama-sama, di dalam otak, bahasa-bahasa tersebut akan tersimpan di area yang sama.

**Area Asosiasi Limbik.** Gambar 57-4 dan 57-5 memperlihatkan area asosiasi lain yang masih tersisa, yaitu yang disebut *area asosiasi limbik.* Area ini ditemukan di belahan anterior lobus temporalis, di bagian ventral lobus frontalis, dan di girus singuli yang terletak di bagian dalam fisura longitudinalis di permukaan tengah setiap hemisferium serebri. Area-area tersebut secara primer berhubungan dengan *tingkah laku, emosi,* dan *motivasi*. Kita membicarakan dalam Bab 58 bahwa korteks limbik adalah bagian dari sistem yang sangat luas, yaitu *sistem limbik,* yang meliputi rangkaian kompleks struktur neuron di regio midbasal otak. Sistem limbik ini menghasilkan banyak sekali dorongan-dorongan emosi untuk mengaktifkan area-area lain di otak ke dan bahkan menghasilkan dorongan berdasarkan motivasi untuk proses belajar itu sendiri.

### Area untuk Pengenalan Wajah

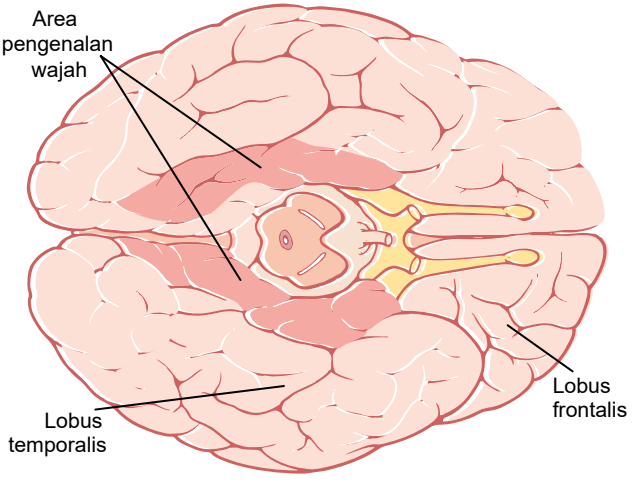
Ada suatu kelainan otak yang disebut *prosopagnosia* yang merupakan ketidakmampuan untuk mengenali wajah. Keadaan ini terjadi pada pasien yang mengalami kerusakan luas pada sisi bawah medial dari kedua lobus oksipitalis dan sepanjang permukaan medioventral lobus temporalis, seperti yang tampak pada Gambar 57-6. Hilangnya area untuk mengenali wajah ini, memang cukup aneh, mengakibatkan sedikit abnormalitas fungsi otak.

Kita bisa saja bertanya-tanya mengapa begitu banyak bagian korteks serebri yang harus dipakai untuk tujuan pengenalan wajah yang sederhana. Sebagian besar tugas kita sehari-hari adalah berhubungan dengan orang lain, maka kita dapat mengerti makna atau kepentingan fungsi intelektual ini.

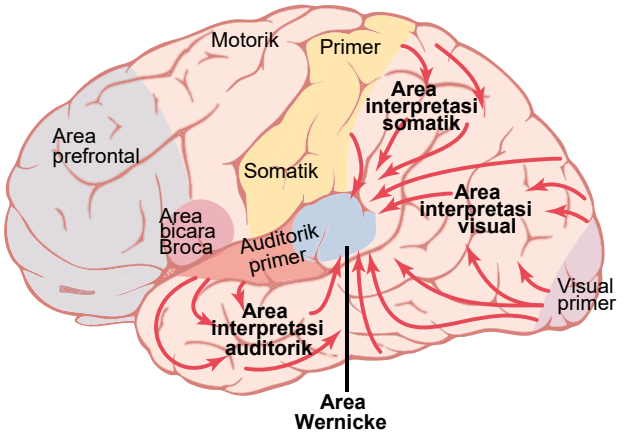
Bagian oksipital area pengenalan wajah ini terletak berdekatan dengan korteks visual, dan bagian temporal berkaitan erat dengan sistem limbik yang juga berperan dalam proses emosi, aktivasi otak, dan pengaturan respons perilaku seseorang terhadap sekelilingnya, seperti yang dibicarakan pada Bab 58.

### Fungsi Interpretasi Komprehensif Lobus Temporalis Bagian Posterior superior—"Area Wernicke" (Area Interpretasi Umum)

Area asosiasi somatik, visual, dan auditorik, semuanya saling bertemu satu sama lain di bagian posterior lobus temporalis superior, seperti yang tampak dalam Gambar 57-7, tempat lobus temporalis, parietalis, dan oksipitalis bertemu. Daerah pertemuan berbagai area interpretasi sensorik ini terutama berkembang pada




**Gambar 57-6** Area pengenalan wajah yang terletak pada sisi bawah otak di bagian medial lobus oksipitalis dan lobus temporalis. (Digambar ulang dari Geschwind N: *Specializations of the human brain. Sci. Am.,* 241:180, 1979. ®1979 oleh Scientific American, Inc. Hak cipta dilindungi undang-undang.)




**Gambar 57-7** Susunan area asosiasi somatik auditorik dan visual ke dalam suatu mekanisme umum yang dipakai untuk menginterpretasikan pengalaman sensorik. Semua area ini juga menuju ke *area Wernicke* yang terletak di bagian posterosuperior lobus temporalis. Perhatikan juga area prefrontal dan *area bicara Broca* pada lobus frontalis.

sisi otak yang *dominan sisi kiri* pada hampir semua orang dengan tangan kanan dan area ini mempunyai peran paling besar dalam fungsi pemahaman otak tingkat tinggi (fungsi luhur) yang kita sebut *intelegensia* (kecerdasan). Oleh karena itu, daerah ini sering disebut dengan berbagai nama yang menyatakan bahwa area itu mempunyai kepentingan menyeluruh: *area interpretasi umum, area gnostik, area pengetahuan, area asosiasi tersier,* dan sebagainya. Namun, area ini lebih dikenal sebagai *area Wernicke* guna menghormati ahli neurologi yang pertama kali menjelaskan makna khususnya pada proses intelektual.

Bila area Wernicke mengalami kerusakan yang sangat parah, pasien mungkin masih dapat mendengar dengan sempurna dan bahkan masih dapat mengenali kata-kata namun tetap tak mampu menyusun kata-kata ini menjadi suatu pikiran yang logis. Demikian juga, pasien masih mampu membaca kata-kata yang tertulis namun tidak mampu mengenali gagasan yang disampaikan.

Perangsangan listrik area Wernicke pada seseorang yang sadar kadang-kadang menimbulkan pikiran yang sangat kompleks. Hal ini terutama terjadi bila elektroda perangsangnya dimasukkan cukup dalam di otak sehingga mencapai area talamus yang berkaitan dengan area Wernicke. Macam pikiran yang mungkin dialami pasien meliputi gambaran visual yang sangat rumit yang mengingatkan pasien akan masa kanak-kanaknya, halusinasi pendengaran seperti mendengar petikan lagu yang spesifik, atau bahkan pernyataan yang dibuat orang tertentu. Dengan alasan ini, dianggap bahwa aktivasi area Wernicke dapat memanggil kembali pola ingatan yang rumit, yang melibatkan lebih dari satu modalitas sensorik, walaupun sebagian besar ingatan individual disimpan di daerah mana saja. Hal ini dianggap sesuai dengan kepentingan area Wernicke dalam menginterpretasikan arti yang rumit dari bermacam-macam pengalaman sensorik.

**Girus Angularis—Interpretasi Informasi Visual.** *Girus angularis* merupakan bagian lobus parietalis posterior yang paling inferior, terletak tepat di belakang area Wernicke dan di sebelah posterior bergabung dengan area visual lobus oksipitalis. Bila daerah ini mengalami kerusakan sedangkan area Wernicke di lobus temporalis tetap utuh, pasien masih dapat menginterpretasikan pengalaman auditorik seperti biasanya, namun rangkaian pengalaman visual yang berjalan dari korteks visual ke area Wernicke benar-benar terhambat. Oleh karena itu, pasien mungkin masih mampu melihat kata-kata dan bahkan tahu mengenai kata-kata itu, tetapi tidak dapat menginterpretasikan arti kata-kata itu. Keadaan ini disebut *disleksia,* atau *buta kata-kata* (*word blindness*).

Marilah kita menegaskan makna keseluruhan area Wernicke bagi seluruh fungsi intelektual otak. Hilangnya area ini pada orang dewasa biasanya akan mengakibatkan hidup orang itu seperti orang gila.

## Konsep Hemisfer Dominan

Fungsi interpretasi umum dari area Wernicke dan girus angularis, seperti juga fungsi area bicara dan area pengaturan motorik, biasanya jauh lebih berkembang pada salah satu hemisfer serebri daripada yang lainnya. Oleh karena itu, hemisfer ini disebut *hemisfer dominan.* Pada kira-kira 95 persen manusia, yang dominan adalah hemisfer kiri.

Bahkan pada waktu lahir, lebih dari separuh jumlah neonatus memiliki area korteks pada hemisfer kiri (yang kelak akan menjadi area Wernicke) 50 persen lebih besar daripada di sebelah kanan. Oleh karena itu, mudah dimengerti bahwa sisi kiri otak menjadi lebih dominan daripada sisi kanan. Namun, jika karena beberapa alasan area sisi kiri ini dirusak atau diangkat pada awal masa kanak-kanak, sisi yang berlawanan pada otak biasanya akan berkembang sempurna dengan sifat-sifat dominannya.

Ada suatu teori yang dapat menjelaskan kemampuan salah satu hemisfer untuk mendominasi hemisfer lain, yakni sebagai berikut. Tampaknya kesadaran mengenai "pemikiran" langsung berkaitan dengan salah satu bagian otak pada suatu saat. Ada dugaan, karena pada waktu lahir biasanya lobus temporalis posterior kiri sedikit lebih besar daripada yang kanan; dan secara normal, sisi kiri memang mulai lebih banyak dipakai daripada sisi kanan. Selanjutnya, karena ada kecenderungan untuk memberi perhatian ke arah tertentu sesuai dengan regio mana yang berkembang lebih baik, kecepatan pembelajaran yang sudah dimulai pada salah satu hemisfer serebri meningkat dengan cepat, sedangkan pada sisi yang berlawanan yang lebih sedikit digunakan, pembelajarannya tetap lambat. Oleh karena itu, secara normal sisi kiri menjadi lebih dominan daripada sisi lainnya.

Pada kira-kira 95 persen manusia, lobus temporalis kiri dan girus angularis menjadi dominan, dan sisanya yang 5 persen, pertumbuhan kedua sisi terjadi secara bersamaan sehingga terjadi fungsi ganda, atau yang lebih jarang, otak sisi kanan saja yang lebih baik perkembangannya.

Seperti yang akan dibahas dalam bab ini, area bicara premotorik (area Broca), yang terletak jauh di sebelah lateral pada lobus frontalis intermedia, juga hampir selalu dominan pada sisi otak sebelah kiri. Area bicara ini bertanggung jawab untuk pembentukan kata-kata dengan cara mengaktifkan otot-otot laring, otot pernapasan, dan otot-otot mulut secara simultan.

Kira-kira 9 dari 10 orang, area motorik untuk pengaturan tangannya juga lebih dominan pada sisi kiri otak, sehingga kebanyakan orang dominan tangan kanan (*right-handedness*).

Walaupun area interpretasi lobus temporalis dan girus angularis seperti halnya kebanyakan area motorik, biasanya lebih berkembang pada hemisfer kiri saja, area ini menerima informasi sensorik dari kedua hemisfer dan juga mampu mengatur aktivitas motorik di kedua hemisfer. Untuk tujuan ini, terutama digunakan jaras-jaras serat di *korpus kalosum* guna menghubungkan kedua hemisfer. Gabungan ini, merupakan susunan lintang yang mencegah interferensi antara kedua sisi otak; seperti interferensi yang dapat menimbulkan kerusakan pada pikiran mental dan respons motorik.

## Peran Bahasa dalam Fungsi Area Wernicke dan Fungsi Intelektual

Sebagian besar pengalaman sensorik kita diubah menjadi bahasa yang sesuai sebelum disimpan di dalam area memori otak dan sebelum diolah untuk tujuan pembentukan intelektual lainnya. Contoh, bila membaca sebuah buku, kita tidak menyimpan kesan visual dari kata-kata yang tertulis, melainkan menyimpan kata-kata itu atau pikiran yang disampaikannya sering dalam bentuk bahasa.

Area sensorik dari hemisfer dominan untuk interpretasi bahasa adalah area Wernicke, dan area ini erat hubungannya dengan area pendengaran primer dan area pendengaran sekunder pada lobus temporalis. Hubungan yang erat ini mungkin akibat peristiwa pengenalan bahasa yang diawali oleh pendengaran. Suatu saat nanti, bila persepsi visual terhadap bahasa yang melalui medium bahan bacaan telah tumbuh, mungkin informasi visual yang diantar oleh kata tertulis selanjutnya disalurkan melalui girus angularis, yaitu area yang berkaitan dengan penglihatan, ke area interpretasi bahasa Wernicke yang telah tumbuh dalam lobus temporalis yang dominan.

## Fungsi Korteks Parieto-oksipitotemporal pada Hemisfer Nondominan

Bila area Wernicke pada hemisfer dominan seorang dewasa mengalami kerusakan, normalnya pasien akan kehilangan hampir seluruh fungsi intelektual yang berhubungan dengan bahasa atau simbolisme verbal, seperti kemampuan membaca, kemampuan memecahkan perhitungan matematika, dan bahkan kemampuan untuk berpikir melalui problem yang logis. Banyak tipe kemampuan interpretasi lain, yang beberapa di antaranya menggunakan daerah lobus temporalis dan girus angularis dari hemisfer sisi yang berlawanan, masih utuh.

Dari penelitian psikologis pada pasien-pasien dengan kerusakan hemisfer nondominan timbul suatu dugaan bahwa mungkin hemisfer ini mempunyai kepentingan khusus untuk pengertian dan menginterpretasikan musik, pengalaman visual nonverbal (khususnya pola visual), hubungan spasial antara seseorang dengan lingkungannya, makna "bahasa tubuh" dan intonasi suara seseorang, dan mungkin sebagian besar pengalaman somatik yang berkaitan dengan penggunaan anggota badan dan tangan. Jadi, apa yang kita namakan hemisfer "dominan", hal ini terutama untuk fungsi intelektual berbasis bahasa; dan hemisfer yang kita sebut nondominan mungkin sebenarnya menjadi dominan untuk beberapa macam intelegensia lainnya.

## Fungsi Intelektual Tingkat Tinggi pada Area Asosiasi Prefrontal

Selama bertahun-tahun, telah dipikirkan bahwa korteks prefrontal adalah lokus bagi "kecerdasan tingkat tinggi" pada manusia, karena perbedaan utama antara otak kera dan otak manusia adalah bahwa area prefrontal manusia ini mempunyai keunggulan yang lebih banyak. Ternyata, usaha untuk memperlihatkan bahwa korteks prefrontal mempunyai fungsi intelektual yang lebih penting dan lebih tinggi daripada bagian lain otak masih belum juga berhasil. Bahkan, kerusakan area pemahaman bahasa pada lobus temporalis bagian posterior superior (area Wernicke) dan regio girus angularis yang berdekatan pada hemisfer dominan menyebabkan jauh lebih banyak kerusakan pada intelektual daripada kerusakan pada area prefrontal. Namun, area prefrontal memiliki lebih sedikit fungsi yang dapat diuraikan meskipun fungsi intelektual yang dimilikinya bersifat penting. Fungsi-fungsi tersebut dapat dijelaskan secara sangat baik dengan menggambarkan apa yang terjadi pada seorang pasien yang area prefrontalnya rusak, yaitu sebagai berikut.

Beberapa abad lalu, yaitu sebelum ditemukannya obat-obat modern untuk mengobati keadaan psikiatrik, telah ditemukan bahwa beberapa pasien depresi psikotik berat mengalami perbaikan gejala yang cukup jelas dengan merusak hubungan persarafan antara area prefrontal otak dengan bagian otak yang masih tersisa, yaitu, melalui prosedur yang dinamakan *lobotomi prefrontal.* Hal ini dilakukan dengan memasukkan pisau bermata tipis tetapi tumpul melalui suatu pembukaan di tulang tengkorak frontal bagian lateral pada setiap sisi kepala dan menyayat otak pada pinggir belakang lobus prefrontal dari puncak ke arah dasar. Penelitian selanjutnya pada pasien ini memperlihatkan perubahan mental sebagai berikut.

1. Pasien kehilangan kemampuannya untuk memecahkan masalah yang kompleks.
2. Pasien tersebut menjadi tidak mampu merangkai suatu tugas yang berurutan guna mencapai tujuan yang kompleks.
3. Pasien itu menjadi tidak mampu belajar melakukan beberapa tugas-tugas paralel pada waktu yang bersamaan.
4. Tingkat agresivitas menurun, kadang-kadang sangat jelas, dan, pada umumnya pasien tersebut kehilangan ambisinya.
5. Respons sosialnya sering kali tidak sesuai untuk suatu peristiwa, sering kali termasuk kehilangan moral dan sedikit bersikap pasif dalam hubungannya dengan masalah aktivitas seksual dan ekskresi.
6. Pasien masih dapat berbicara dan memahami bahasa, tetapi tidak mampu berpikir lama, dan suasana hatinya dapat berubah cepat dari manis menjadi marah lalu ke rasa gembira lalu mengamuk.
7. Pasien juga masih dapat membentuk sebagian besar pola umum fungsi motorik yang telah dilakukan sepanjang hidupnya, tetapi sering kali tanpa tujuan.

Dari informasi ini, marilah kita mencoba merangkai bersama pengertian koheren mengenai fungsi area asosiasi prefrontal.

**Penurunan Agresivitas dan Respons Sosial yang Tidak Sesuai**. Dua gambaran khas ini mungkin timbul akibat hilangnya bagian ventral lobus frontalis pada sisi bawah otak. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, dan diperlihatkan pada Gambar 57-4 dan Gambar 57-5, area ini merupakan bagian dari korteks asosiasi limbik, dan bukan bagian korteks asosiasi prefrontal. Area limbik ini membantu mengendalikan tingkah laku, yang akan dibahas secara detail pada Bab 58.

**Ketidakmampuan untuk Maju ke Arah Sasaran atau Melaksanakannya dengan Pemikiran yang Berurutan.** Kita telah mempelajari sebelumnya pada bab ini bahwa area asosiasi prefrontal memiliki kemampuan untuk memanggil informasi lain dari berbagai daerah pada otak, dan menggunakan informasi tersebut untuk memperoleh pola pikiran yang lebih dalam untuk mencapai tujuan.

Walaupun orang-orang yang tidak memiliki korteks prefrontal masih dapat berpikir, terlihat bahwa orang tersebut, dalam menyelenggarakan proses berpikir dengan urutan yang logis, memakan waktu lebih dari beberapa detik atau satu menit, atau kebanyakan bahkan lebih lama lagi. Salah satu hasilnya adalah bahwa orang-orang yang tidak memiliki korteks prefrontal bersifat *mudah beralih dari topik pikirannya yang utama,* sedangkan orang-orang yang korteks prefrontalnya masih berfungsi, dapat mendorong dirinya sendiri untuk menyelesaikan tujuan pikirannya terlepas dari rasa bingung.

**Penjabaran Pikiran, Memperkirakan Masa Depan, dan Kinerja Fungsi Intetektual Tingkat Tinggi oleh Area Prefrontal Konsep "Memori Kerja".** Fungsi lain dari area prefrontal yang telah dinyatakan adalah *penjabaran pikiran.* Secara sederhana ini berarti adanya peningkatan kedalaman dan keabstrakan berbagai pikiran yang terbentuk bersama-sama dari berbagai sumber informasi. Tes fisiologis telah menunjukkan bahwa pada hewan tingkat rendah yang mengalami lobektomi prefrontal dan menerima potongan-potongan informasi sensorik, gagal mempertahankan jejak potongan-potongan kecil ini bahkan untuk memori sementara, barang kali karena hewan tersebut begitu mudah menjadi bingung sehingga tidak dapat mempertahankan pikirannya cukup lama agar ingatan tersebut dapat disimpan pada tempatnya.

Kemampuan area prefrontal untuk mempertahankan jejak potongan kecil informasi secara simultan dan kemudian mencetuskan pemanggilan kembali informasi ini secara segera, sebagaimana yang diperlukan untuk pemikiran selanjutnya, disebut "memori kerja" otak. Hal ini akan menjelaskan berbagai fungsi otak yang berkaitan dengan intelegensia tingkat tinggi. Ternyata, penelitian telah menunjukkan bahwa area prefrontal terbagi menjadi beberapa segmen terpisah untuk menyimpan berbagai jenis memori sementara, seperti area untuk menyimpan memori mengenai ukuran dan bentuk suatu objek atau bagian tubuh, dan penyimpanan memori lainnya.

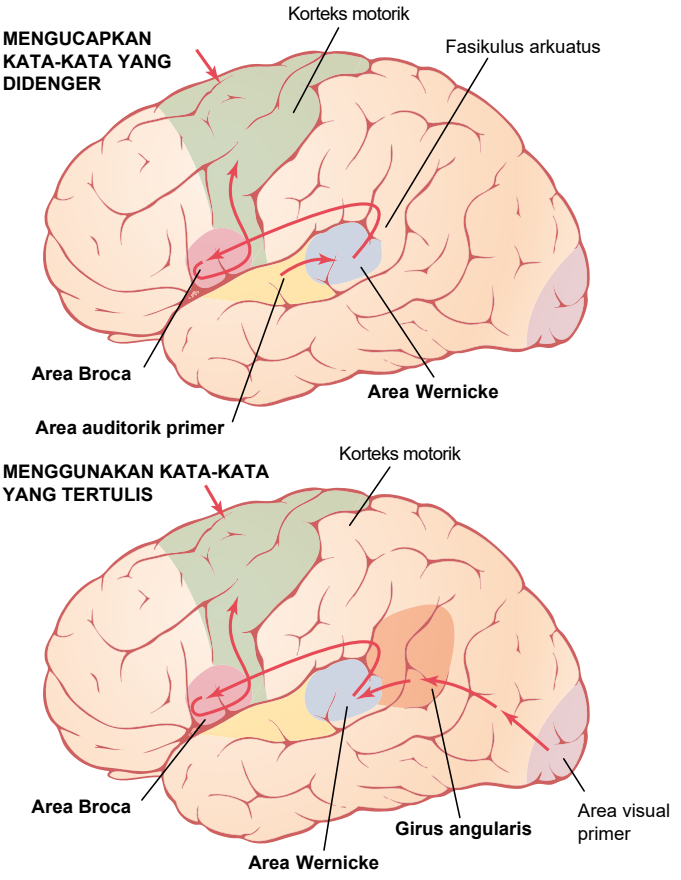
Dengan menggabungkan semua potongan kecil memori kerja yang bersifat sementara, kita memiliki kemampuan untuk (1) memperkirakan masa depan; (2) membuat rencana untuk masa yang akan datang; (3) perlambatan kerja sebagai respons terhadap sinyal sensorik yang masuk sehingga informasi sensorik ini dapat dipertimbangkan sampai bentuk respons yang terbaik diputuskan; (4) mempertimbangkan akibat kerja motorik bahkan sebelum kerja tersebut dilakukan; (5) menyelesaikan masalah matematik, hukum, atau filsafat yang kompleks; (6) menghubungkan semua jalur informasi dalam mendiagnosis penyakit yang jarang; dan (7) mengendalikan aktivitas kita dalam kaitannya dengan hukum moral.

## Fungsi Otak dalam Proses Komunikasi—input Bahasa dan Output Bahasa

Salah satu perbedaan terpenting antara manusia dan hewan tingkat rendah adalah adanya fasilitas pada manusia untuk berkomunikasi dengan sesamanya. Selanjutnya, karena tes neurologi dapat dengan mudah menaksir seberapa besar kemampuan seseorang untuk berkomunikasi satu sama lain, kita dapat mengetahui lebih banyak tentang sistem sensorik dan sistem motorik yang berkaitan dengan proses komunikasi daripada mengenai fungsi segmen korteks otak lainnya. Oleh karena itu, kita akan mengulang lagi. Dengan bantuan peta anatomis jaras-jaras saraf pada Gambar 57-8, mengenai fungsi korteks dalam proses komunikasi. Dari sini, kita akan segera mengetahui bagaimana prinsip-prinsip analisis sensorik dan pengaturan motorik yang bekerja pada proses ini.

Terdapat dua aspek untuk dapat berkomunikasi: pertama, *aspek sensorik* (input bahasa), yang melibatkan telinga dan mata, dan kedua, *aspek motorik* (output bahasa), yang melibatkan vokalisasi dan pengaturannya.

**Aspek Sensorik pada Komunikasi.** Pada bagian awal bab ini, kita telah membahas bahwa kerusakan pada bagian *area asosiasi auditorik* dan *area asosiasi visual* pada korteks dapat menimbulkan ketidakmampuan untuk mengerti kata-kata yang diucapkan dan kata-kata yang tertulis. Efek ini secara berturut-turut disebut sebagai *afasia reseptif auditorik* dan *afasia reseptif visual* atau lebih umum, *tuli kata-kata* dan *buta kata-kata* (disebut juga *disleksia*).




**Gambar 57-8** Jaras otak (*atas*) yang dipakai untuk persepsi kata-kata yang didengar dan kemudian mengucapkan kata-kata yang sama, dan (*bawah*) persepsi untuk kata-kata yang ditulis dan kemudian mengucapkan kata-kata yang sama. (Digambar ulang dan Geschwind N: *Specializations of the human brain. Sci. Am.,* 241:180, 1979.® 1979 oleh Scientific American, inc. Hak cipta dilindungi undang-undang.)

**Afasia Wernicke dan Afasia Global.** Beberapa orang mampu mengerti kata-kata yang diucapkan atau yang dituliskan namun *tak mampu menginterpretasikan pikiran* yang diekspresikan. Keadaan ini sering terjadi bila *area Wernicke* yang terdapat di *posterior girus temporalis superior pada hemisfer dominan* mengalami kerusakan atau kehancuran. Oleh karena itu, tipe afasia ini disebut *afasia Wernicke.*

Bila lesi pada area Wernicke ini meluas dan menyebar (1) ke belakang ke regio girus angular, (2) ke inferior ke area bawah lobus temporalis. dan (3) ke superior ke tepi superior fisura sylvii, maka pasien tampak seperti benar-benar terbelakang secara total (*totally demented*) untuk mengerti bahasa atau berkomunikasi, dan karena itu dikatakan menderita *afasia global.*

**Aspek Motorik Komunikasi.** Proses bicara melibatkan dua stadium utama aktivitas mental: (1) membentuk buah pikiran untuk diekspresikan berikut memilih kata-kata yang akan digunakan, kemudian (2) pengaturan motorik vokalisasi dan kerja yang nyata dari vokalisasi itu sendiri.

Pembentukan buah pikiran dan bahkan pemilihan kata-kata merupakan fungsi area asosiasi sensorik otak. Sekali lagi, area Wernicke pada bagian posterior girus temporalis superior merupakan hal yang paling penting untuk kemampuan ini. Oleh karena itu, pasien yang mengalami afasia Wernicke atau afasia global tak mampu memformulasikan buah pikirannya untuk dikomunikasikan. Atau, bila lesinya tak begitu parah, pasien masih mampu memformulasikan pikirannya namun tak mampu menyusun kata-kata yang sesuai secara berurutan dan bersama-sama untuk mengekspresikan pikirannya. Kadang kala, pasien fasih berkata-kata namun kata-kata yang dikeluarkannya tidak beraturan.

**Hilangnya Area Broca Menyebabkan Afasia Motorik.** Kadang, pasien mampu menentukan apa yang ingin dikatakannya, namun tak dapat mengatur sistem vokalnya untuk menghasilkan kata-kata selain suara ribut. Efek ini, disebut *afasia motorik,* disebabkan oleh kerusakan pada *area bicara Broca* yang terletak di regio fasial *prefrontal* dan *premotorik* korteks serebri sekitar 95 persen berada di hemisfer kiri, seperti yang tampak dalam Gambar 57-5 dan 57-8. Oleh karena itu, *pola keterampilan motorik* yang dipakai untuk mengatur laring, bibir, mulut, sistem respirasi, dan otot-otot lain yang dipakai untuk bicara dimulai dari daerah ini.

**Artikulasi.** Akhirnya, kita membicarakan kerja artikulasi, yang berarti gerakan otot-otot mulut, lidah, laring, pita suara, dan sebagainya, yang bertanggung jawab untuk intonasi, waktu, dan perubahan intensitas yang cepat dari urutan suara. *Regio fasial dan laringeal korteks motorik* mengaktifkan otot-otot ini, dan *serebelum, ganglia basalis,* dan *korteks sensorik* semuanya membantu mengatur urutan dan intensitas kontraksi otot, dengan mekanisme umpan balik serebelum dan fungsi ganglia basalis, seperti yang dijelaskan dalam Bab 55 dan 56. Kerusakan setiap regio ini dapat menyebabkan ketidakmampuan parsial atau total untuk berbicara dengan jelas.

**Ringkasan.** Gambar 57-8 memperlihatkan dua jaras utama yang digunakan untuk berkomunikasi. Gambar bagian atas menunjukkan jaras yang terlibat saat mendengar dan berbicara. Urutan proses ini adalah sebagai berikut: (1) sinyal bunyi mula-mula diterima oleh area auditorik primer yang nantinya akan menyandikan sinyal tadi dalam bentuk kata-kata: (2) kata-kata lalu diinterpretasikan di area Wernicke; (3) penentuan buah pikiran dan kata-kata yang akan diucapkan juga terjadi di area Wernicke; (4) pengiriman sinyal-sinyal dari area Wernieke ke area Broca melalui *fasikulus arkuatus;* (5) aktivasi program keterampilan motorik yang terdapat di area Broca untuk mengatur pembentukan kata; dan (6) pengiriman sinyal yang sesuai ke korteks motorik untuk mengatur otot-otot bicara.

Gambar bagian bawah menunjukkan tahap-tahap dalam membaca untuk kemudian mengucapkan kata-kata itu sebagai responsnya. Pada mulanya penerimaan kata-kata lebih banyak pada area visual primer daripada di area auditorik primer. Selanjutnya informasi itu berjalan melalui stadium awal interpretasi di regio girus angularis dan akhirnya mencapai stadium pengenalan penuh di area Wernicke. Dari daerah ini, rangkaiannya sama seperti untuk berbicara sebagai respons terhadap kata-kata yang diucapkan.

## Fungsi Korpus Kalosum dan Komisura Anterior untuk Memindahkan Pikiran, Memori, Pelatihan, dan Informasi Lainnya antara Kedua Hemisfer Serebri

Serat-serat di *korpus kalosum* menyediakan banyak hubungan saraf dua arah antara area kortikal kedua hemisfer serebri satu sama lain, kecuali bagian posterior lobus temporalis; dan area temporalis ini termasuk khususnya *amigdala,* dihubungkan oleh serat-serat yang melewati *komisura anterior.*

Disebabkan demikian banyaknya serat di korpus kalosum, dari permulaan dianggap bahwa struktur masif ini pasti mempunyai beberapa fungsi penting untuk menghubungkan aktivitas kedua hemisfer serebri. Namun, bila dilakukan pemotongan korpus kalosum pada hewan percobaan, pada mulanya perubahan-perubahan fungsi otak yang terjadi sukar dilihat dengan jelas. Oleh karena itu, fungsi korpus kalosum masih merupakan suatu misteri untuk waktu yang lama.

Melalui percobaan yang telah dirancang dengan baik, sekarang telah dapat diperagakan fungsi yang sangat penting dari korpus kalosum dan komisura anterior. Penjelasan terbaik untuk fungsi-fungsi ini adalah dengan menceritakan percobaan itu. Seekor monyet mula-mula dipersiapkan dengan cara memotong korpus kalosum dan memisahkan kiasma optikumnya secara longitudinal, sehingga sinyal-sinyal yang berasal dan masing-masing mata hanya dapat menuju hemisfer serebri pada sisi mata tersebut. Lalu monyet diajarkan untuk mengenal bermacam-macam objek dengan mata kanannya, sementara mata kirinya ditutup. Selanjutnya, mata kanan ditutup dan monyet diuji apakah ia dapat atau tidak mengenal objek yang sama dengan mata kirinya. Jawaban untuk hal ini adalah bahwa mata kirinya *tidak dapat* mengenal objek itu. Namun, bila percobaan yang sama dilakukan pada monyet lain yang kiasma optikumnya dipisahkan namun korpus kalosumnya tetap utuh, ternyata ditemukan keadaan yang tak berubah, yakni proses pengenalan yang timbul di salah satu hemisfer juga menimbulkan proses pengenalan di hemisfer sisi lainnya.

Dengan demikian, salah satu fungsi korpus kalosum dan komisura anterior adalah membuat informasi yang disimpan dalam korteks salah satu hemisfer berlaku juga bagi area kortikal hemisfer sisi lainnya yang sesuai. Dari kerja sama antara kedua hemisfer ini ada tiga contoh penting.

1. Pemotongan korpus kalosum menghambat pemindahan informasi dari area Wernicke hemisfer dominan ke korteks motorik otak sisi lainnya. Oleh karena itu, fungsi intelektual area Wernicke, yang terletak di hemisfer kiri, kehilangan pengaturannya pada korteks motorik kanan yang memulai

fungsi motorik volunter tangan kiri dan lengan, walaupun gerakan tak disadari yang biasa dari tangan kiri dan lengan masih normal.

2. Pemotongan korpus kalosum mencegah pemindahan informasi somatik dan visual dari hemisfer kanan ke area Wernicke pada hemisfer kiri yang dominan. Oleh karena itu, informasi somatik dan visual dari sisi kiri tubuh sering kali gagal mencapai area interpretasi umum otak ini, sehingga, tidak dapat digunakan untuk membuat keputusan.
3. Akhirnya, orang yang seluruh korpus kalosumnya dipotong mempunyai dua bagian sadar dari otak yang sepenuhnya terpisah. Sebagai contoh, seorang remaja laki-laki yang korpus kalosumnya terpotong, hanya otak bagian kiri yang dapat mengerti kata-kata yang diucapkan dan ditulis, sebab otak bagian kiri merupakan hemisfer yang dominan. Sebaliknya, otak sisi kanan masih dapat mengerti kata-kata yang tertulis tetapi tidak mengerti kata-kata yang diucapkan. Selanjutnya, korteks kanan dapat menimbulkan respons aksi motorik untuk kata-kata yang tertulis tanpa korteks kiri pernah mengetahui mengapa terjadi respons.

Efek ini akan sangat berbeda bila pada otak sebelah kanannya terbangkit juga respons emosi. Pada kasus ini, di otak sebelah kiri timbul respons emosi tak disadari. Hal ini tidak diragukan lagi terjadi karena area-area kedua sisi otak untuk emosi, yaitu korteks temporal anterior dan area yang berdekatan, masih berhubungan satu sama lain melalui komisura anterior yang tidak terpotong. Contohnya, bila dituliskan perintah "cium", dan dilihat oleh otak sebelah kanan, anak laki-laki tersebut dengan cepat dan penuh emosi mengucapkan "Tidak mau!" Respons ini jelas membutuhkan fungsi area Wernicke dan area motorik untuk bicara, yang terdapat di hemisfer kiri, karena area sisi kiri ini diperlukan untuk mengucapkan kata-kata "Tidak mau!". Tapi, bila ditanya mengapa ia berkata demikian, anak ini tak dapat menjelaskan alasannya. Jadi, untuk kesadaran, penyimpanan memori, proses komunikasi, dan pengaturan aktivitas motorik, kedua bagian pertengahan otak ini mempunyai kemampuan yang tak bergantung satu sama lain. Korpus kalosum dibutuhkan untuk timbulnya kerja sama antara kedua sisi otak pada keadaan tak sadar yang superfisial, dan komisura anterior mempunyai peran tambahan yang penting dalam mempersatukan respons motorik kedua sisi otak.

## Pikiran, Kesadaran, dan Memori

Masalah kita yang paling sukar dalam membicarakan kesadaran, pikiran, memori, dan belajar adalah bahwa sampai saat ini kita belum mengetahui mekanisme persarafan pikiran dan kita hanya mengetahui sedikit tentang mekanisme memori. Kita tahu bahwa kerusakan sebagian besar korteks serebri tidak mencegah seseorang untuk mempunyai pikiran, namun biasanya menurunkan *kedalaman* pikiran dan juga *tingkat* kesadaran terhadap keadaan sekelilingnya.

Setiap pikiran hampir selalu melibatkan sinyal-sinyal yang merambat secara bersamaan di dalam sebagian besar korteks serebri, talamus, sistem limbik, dan formasio retikularis batang otak. Beberapa pikiran yang mendasar mungkin hampir seluruhnya bergantung pada pusat-pusat yang lebih rendah; contoh yang baik misalnya pikiran terhadap rasa nyeri, karena perangsangan listrik pada korteks manusia jarang menimbulkan rasa nyeri yang hebat selain rasa nyeri ringan, sedangkan perangsangan pada area tertentu di hipotalamus, amigdala, dan mesensefalon dapat menimbulkan rasa nyeri yang luar biasa. Sebaliknya, ada suatu tipe pola pikiran yang memang membutuhkan banyak keterlibatan korteks serebri, yaitu yang melibatkan penglihatan, karena hilangnya korteks visual akan menyebabkan pasien tak mampu mengerti bentuk visual atau warna.

Kita mungkin dapat merumuskan suatu definisi sementara tentang pikiran sesuai dengan istilah aktivitas persarafannya sebagai berikut: Pikiran adalah hasil dari "pola" perangsangan berbagai bagian sistem saraf pada saat yang bersamaan, mungkin terutama melibatkan korteks serebri, talamus, sistem limbik, dan bagian atas formasio retikularis batang otak. Proses ini disebut *teori holistis* pikiran. Daerah sistem limbik, talamus, dan formasio retikularis yang terangsang diduga menentukan sifat-sifat umum dari pikiran, sehingga menimbulkan beberapa sifat seperti rasa senang, rasa tak senang, rasa sakit, rasa tak enak, model sensasi yang sederhana, lokalisasi dari sebagian besar daerah tubuh, dan sifat-sifat umum lainnya. Namun, area korteks serebri yang terangsang secara spesifik menentukan sifat-sifat khusus dari pikiran, seperti (1) lokalisasi sensasi yang spesifik pada permukaan tubuh dan benda-benda yang ada dalam lapang penglihatan, (2) merasakan tekstur sutra, (3) pengenalan visual terhadap pola empat persegi panjang dan balok dinding beton, dan (4) sifat-sifat individual yang terutama memerlukan kesiagaan penuh. *Kesadaran* mungkin dapat digambarkan sebagai kesiagaan yang terus-menerus terhadap keadaan lingkungan atau rentetan pikiran kita.

### Memori—Peran Fasilitasi Sinaps dan Inhibisi Sinaps

Memori tersimpan di otak dalam bentuk perubahan sensitivitas dasar transmisi sinaps di antara neuron-neuron sebagai akibat aktivitas persarafan yang terjadi sebelumnya. Jaras yang baru atau yang terfasilitasi disebut *jejak-jejak memori* (*memory traces*). Jaras-jaras ini penting karena bila menetap/ada, akan diaktifkan secara selektif oleh pikiran untuk mereproduksi memori yang ada.

Percobaan pada hewan tingkat rendah telah memperlihatkan bahwa jejak memori dapat timbul pada semua tingkat sistem saraf. Bahkan refleks-refleks medula spinalis dapat mengubah setidaknya sedikit respons terhadap aktivasi medula spinalis yang berturut-turut, dan perubahan refleks-refleks tersebut merupakan bagian dari proses memori. Memori jangka panjang juga merupakan hasil dari perubahan transmisi sinaps di pusat-pusat otak bagian bawah. Namun, sebagian besar memori yang kita kaitkan dengan proses intelektual, didasarkan pada jejak memori yang terdapat di korteks serebri.

**Memori Positif dan Negatif "Sensitisasi" atau "Habituasi" Transmisi Sinaps.** Walaupun kita sering berpikir bahwa memori merupakan rekoleksi *positif* dari pikiran-pikiran atau pengalaman terdahulu, mungkin bagian terbesar dari memori kita adalah *negatif*, bukan positif. Artinya, otak kita digenangi

oleh informasi sensorik yang berasal dari seluruh pancaindra. Jika pikiran kita diusahakan untuk mengingat semua informasi ini, kapasitas ingatan otak akan segera penuh. Untunglah, otak memiliki kemampuan untuk belajar mengabaikan informasi yang tidak memberi akibat. Ini adalah hasil dari *inhibisi* jaras-jaras sinaps untuk informasi semacam ini; efek yang dihasilkan disebut habituasi. Hal tersebut merupakan tipe memori *negatif*.

Sebaliknya, untuk jenis-jenis informasi masuk dan menyebabkan akibat yang penting, seperti rasa nyeri atau senang, otak memiliki kemampuan otomatis yang berbeda dalam hal penguatan dan penyimpanan jejak memori. Ini adalah memori *positif*. Memori positif ini adalah hasil dari *fasilitasi* jaras-jaras sinaps, dan prosesnya disebut *sensitisasi memori*. Kita diskusikan kemudian bahwa daerah khusus pada regio limbik basal otak mampu menentukan apakah suatu informasi bersifat penting atau tidak penting, dan membuat keputusan secara tidak sadar apakah informasi ini akan disimpan sebagai jejak memori yang *disensitisasi* atau justru menekannya.

**Klasifikasi Memori**. Kita tahu bahwa memori tertentu hanya berlangsung beberapa detik, sementara yang lainnya berlangsung beberapa jam, berhari-hari, atau bahkan bertahun-tahun. Dengan tujuan untuk membahas masalah ini, mari kita gunakan klasifikasi umum mengenai memori, yang membagi memori menjadi (1) *memori jangka pendek,* yaitu memori yang berlangsung beberapa detik atau paling lama beberapa menit, kecuali jika memori ini diubah menjadi memori jangka panjang; (2) *memori jangka menengah* yang berlangsung beberapa hari sampai beberapa minggu tetapi kemudian menghilang; dan (3) *memori jangka panjang* yang sekali disimpan dapat diingat kembali selama bertahun-tahun kemudian atau bahkan seumur hidup.

Selain klasifikasi memori yang umum tersebut, kita juga sebelumnya telah membahas (dalam hubungannya dengan lobus prefrontalis) suatu jenis lain dari memori, yang disebut "memori kerja", yang terutama meliputi memori jangka pendek yang digunakan selama berlangsungnya pemikiran intelekthal, namun penggunaannya berakhir saat setiap tahap permasalahan terselesaikan.

Memori sering kali digolongkan berdasarkan jenis informasi yang disimpannya. Salah satu penggolongan ini membagi memori menjadi *memori deklaratif* dan *memori keterampilan,* yaitu sebagai berikut.

1. *Memori deklaratif* pada dasarnya berarti memori tentang beragam detail mengenai suatu pikiran terintegrasi, seperti memori suatu pengalaman penting yang meliputi (1) memori akan keadaan sekeliling, (2) memori tentang hubungan waktu, (3) memori tentang penyebab pengalaman tersebut, (4) memori tentang makna pengalaman tersebut, dan (5) memori tentang kesimpulan mengenai seseorang yang tertinggal pada pikiran seseorang.
2. *Memori keterampilan* sering kali dihubungkan dengan aktivitas motorik tubuh seseorang, seperti keterampilan yang terbentuk untuk memukul bola tenis, termasuk memori otomatis pada (1) pandangan ke bola, (2) menghitung hubungan dan kecepatan bola ke raket, dan (3) mengambil kesimpulan secara cepat pergerakan tubuh, lengan, dan raket yang dibutuhkan untuk memukul bola seperti yang diinginkan semua hal tersebut teraktivasi segera berdasarkan permainan tenis yang telah dipelajari sebelumnya kemudian beralih ke pukulan berikutnya dalam permainan seraya melupakan detail pukulan sebelumnya.

### Memori Jangka Pendek

Memori jangka pendek dicirikan oleh memori seseorang mengenai 7 sampai 10 angka dalam nomor telepon (atau 7 sampai 10 fakta jelas lainnya) selama beberapa detik sampai beberapa menit pada saat tersebut, tetapi hanya akan berlangsung selama seseorang terus-menerus memikirkan angka-angka atau fakta-fakta tersebut.

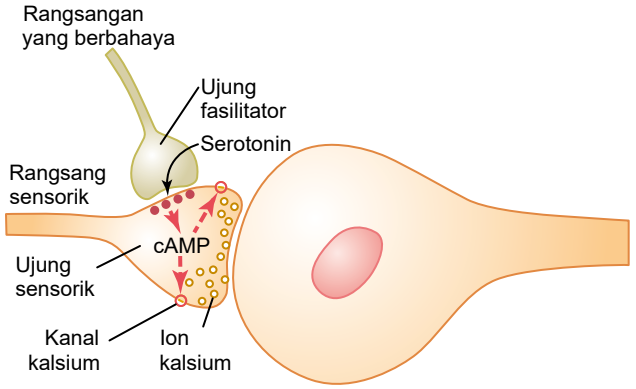
Banyak ahli fisiologi telah memperkirakan bahwa memori jangka pendek ini disebabkan oleh aktivitas saraf yang berkesinambungan, yang merupakan hasil dari sinyal-sinyal saraf yang terus berjalan berkeliling pada jejak ingatan memori sementara di dalam suatu *sirkuit neuron reverberasi*. Teori ini masih belum dapat dibuktikan. Kemungkinan penjelasan lain mengenai memori jangka pendek ini adalah *fasilitasi* atau *inhibisi prasinaptik*. Hal ini terjadi pada sinaps-sinaps yang terletak pada fibril-fibril saraf terminal segera sebelum fibril-fibril tersebut bersinaps dengan neuron-neuron berikutnya. Bahan-bahan kimiawi neurotransmiter yang disekresikan pada terminal seperti itu sering kali menyebabkan fasilitasi atau inhibisi yang berlangsung selama beberapa detik sampai beberapa menit. Lintasan jenis seperti ini dapat menimbulkan memori jangka pendek.

### Memori Jangka Menengah

Memori jangka menengah berlangsung bermenit-menit atau bahkan berminggu-minggu. Memori ini kadang-kadang akan hilang, kecuali jika jejak memori memperoleh aktivasi secukupnya sehingga menjadi lebih permanen; yang kemudian diklasifikasikan sebagai memori jangka panjang. Percobaan pada hewan primitif telah menunjukkan bahwa memori jenis jangka menengah ini dapat merupakan hasil dari perubahan fisik atau kimiawi yang bersifat sementara, atau keduanya, baik pada ujung prasinaptik atau pada membran pascasinaptik, perubahan ini dapat menetap selama bermenit-menit sampai beberapa minggu. Mekanisme ini bersifat sangat penting, sehingga layak dideskripsikan secara khusus.

### Memori Berdasarkan Perubahan Kimiawi di Ujung Prasinaptik atau Membran Pascasinaptik

Gambar 57-9 memperlihatkan mekanisme memori yang dipelajari khususnya oleh Kandel dan kawan-kawan, yang dapat menimbulkan perpanjangan memori dari beberapa menit sampai 3 minggu pada keong *Aplysia* besar. Pada gambar ini, terlihat dua terminal prasinaptik. Salah satunya berasal dari neuron input sensorik dan berakhir secara langsung pada permukaan neuron yang akan dirangsang; keadaan ini disebut *terminal sensorik*. Terminal lainnya yaitu *ujung prasinaptik* yang terletak pada permukaan terminal sensorik, dan disebut *terminal fasilitator*. Bila terminal sensorik terangsang secara berulang-ulang tanpa perangsangan pada terminal fasilitator, sinyal yang dikirim pertama kali cukup besar, tapi kemudian melemah sesuai dengan pengulangan rangsang sampai akhirnya hampir hilang. Fenomena ini merupakan *habituasi,* seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Habituasi adalah tipe memori *negatif* yang mengakibatkan sirkuit persarafan kehilangan responsnya terhadap peristiwa berulang yang tak berarti.




**Gambar 57-9** Sistem memori yang telah ditemukan pada binatang siput *Aplysia*.

Sebaliknya, bila stimulus noksius merangsang terminal fasilitator pada saat yang sama dengan perangsangan terminal sensorik, ternyata bukannya sinyal yang dikirimkan ke neuron pascasinaptik semakin melemah secara progresif, pengiriman sinyal bahkan menjadi kuat dan semakin kuat, dan hal itu akan tetap menjadi kuat selama bermenit-menit, berjam-jam, berhari-hari, atau dengan pelatihan yang lebih keras lagi, dapat sampai sekitar 3 minggu tanpa adanya perangsangan lebih lanjut dari terminal fasilitator. Jadi, stimulus yang sangat mengganggu menyebabkan jaras memori menjadi *terfasilitasi* selama beberapa hari atau beberapa minggu sesudahnya. Dalam hal ini yang menarik adalah bahwa walaupun setelah terjadi habituasi, jaras tersebut dapat dialihkan ke jaras terfasilitasi dengan hanya sedikit rangsang yang sangat mengganggu.

## Mekanisme Molekuler pada Memori Jangka Menengah

**Mekanisme Habituasi.** Pada tingkat molekuler, walaupun penyebab tak seluruhnya diketahui, efek habituasi pada terminal sensorik terjadi akibat penutupan secara progresif kanal-kanal kalsium pada membran terminal. Meskipun demikian, penutupan kanal kalsium tersebut tidak sepenuhnya dimengerti, ion kalsium dapat berdifusi ke dalam terminal terhabituasi ini lebih sedikit daripada jumlah normal, dan akan semakin sedikit transmiter sensorik terminal yang dilepaskan karena pemasukan ion kalsium merupakan stimulus utama bagi pelepasan transmiter (seperti yang telah dibicarakan pada Bab 45).

**Mekanisme Fasilitasi.** Pada kasus fasilitasi, mekanisme molekuler dianggap berlaku sebagai berikut.

1. Perangsangan terminal fasilitator prasinaptik pada saat yang sama dengan perangsangan sensorik menyebabkan pelepasan *serotonin* pada sinaps fasilitator di permukaan terminal sensorik.
2. Serotonin bekerja pada *reseptor serotonin* di membran terminal sensorik, dan serotonin ini mengaktifkan enzim *adenil siklase* di dalam membran. Adenil siklase tersebut kemudian menyebabkan terbentuknya enzim *adenosin monofosfat siklik* (cAMP) juga di dalam terminal prasinaptik sensorik.
3. AMP siklik mengaktifkan *protein kinase* yang menyebabkan fosforilasi protein yang merupakan bagian dari kanal kalium di membran terminal sinaps sensorik itu sendiri; keadaan ini selanjutnya menghambat konduktans kalium pada kanal. Penghambatan ini dapat berlangsung selama beberapa menit sampai beberapa minggu.
4. Berkurangnya konduktans kalium menyebabkan timbulnya potensial aksi yang semakin lama pada terminal prasinaptik, karena keluarnya ion kalium dari terminal tersebut diperlukan untuk pemulihan (repolarisasi) cepat potensial aksi.
5. Potensial aksi yang lama menyebabkan aktivasi yang semakin lama pada kanal-kanal kalsium, sehingga banyak sekali ion kalsium memasuki terminal sinaps sensorik. Ion kalsium ini selanjutnya menyebabkan peningkatan pelepasan transmiter oleh sinaps-sinaps, sehingga mengakibatkan fasilitasi transmisi sinaps secara bermakna ke neuron selanjutnya.

Dengan demikian, dengan cara yang sangat tidak langsung, efek asosiatif perangsangan terminal fasilitator pada saat bersamaan dengan terangsangnya terminal sensorik menyebabkan peningkatan sensitivitas eksitasi yang lama pada terminal sensorik, dan hal itu membangun jejak memori. Penelitian oleh Byrne dan kawan-kawan, juga pada keong *Aplysia*, menyatakan bahwa masih ada mekanisme lain mengenai memori sinaps. Penelitian Byrne dan kawan-kawan memperlihatkan bahwa stimulus yang berasal dari dua sumber terpisah bekerja pada suatu neuron, dan pada keadaan yang sesuai, dapat menyebabkan perubahan jangka panjang pada sifat *membran neuron pascasinaptik* dan bukan di dalam membran neuron prasinaptik, tetapi menimbulkan efek memori yang pada dasarnya sama.

## Memori Jangka Panjang

Tidak ada batasan yang jelas antara jenis memori jangka menengah yang lebih lama dengan memori jangka panjang yang sesungguhnya. Namun, memori jangka panjang pada umumnya diyakini sebagai hasil *perubahan struktural* pada saat ini, bukan hanya perubahan kimiawi, pada sinaps-sinaps, dan hal-hal tersebut memperkuat atau menekan penghantaran sinyal-sinyal. Sekali lagi, marilah kita mengingat kembali percobaan pada hewan primitif (yang sistem sarafnya jauh lebih mudah dipelajari), yang sangat membantu kita untuk mengerti mengenai mekanisme yang mungkin terjadi pada memori jangka panjang.

## Perubahan Struktur yang Terjadi di Sinaps-Sinaps selama Terbentuknya Memori Jangka Panjang

Gambaran secara mikroskop elektron yang diambil dari hewan invertebrata telah menunjukkan banyak perubahan gambaran fisik pada banyak sinaps selama terbentuknya jejak memori jangka panjang. Perubahan struktural tidak akan terjadi jika hewan tersebut diberi obat yang menghambat stimulasi DNA pada replikasi protein di neuron prasinaptik; dengan demikian tidak terbentuk jejak memori yang permanen. Oleh karena itu, kelihatannya pembentukan memori jangka panjang yang sebenarnya bergantung pada restrukturisasi sinaps-sinaps itu sendiri secara fisik dalam cara-cara tertentu untuk mengubah sensitivitasnya dalam mengirim sinyal-sinyal saraf.

Perubahan struktur fisik paling penting yang terjadi adalah sebagai berikut.

1. Peningkatan tempat-tempat pelepasan vesikel untuk menyekresikan bahan-bahan transmiter.

2. Peningkatan jumlah vesikel-vesikel transmiter yang dilepaskan.
3. Peningkatan jumlah terminal prasinaptik.
4. Perubahan pada struktur spina dendrit yang memungkinkan terjadinya transmisi sinyal yang lebih kuat.

Dengan demikian, dalam beberapa hal yang berbeda, kemampuan struktural dari sinaps-sinaps untuk mengirim sinyal tampaknya menjadi meningkat selama adanya jejak memori jangka panjang yang sebenarnya.

## Jumlah Neuron dan Hubungan-Hubungannya Sering Berubah secara Bermakna selama Proses Belajar

Selama beberapa minggu, beberapa bulan, bahkan pada tahun-tahun pertama kehidupan atau waktu-waktu selanjutnya, banyak bagian otak menghasilkan neuron dalam jumlah yang sangat banyak, dan neuron-neuron ini menjulurkan sejumlah cabang akson untuk membentuk hubungan dengan neuron-neuron lain. Jika akson yang baru gagal berhubungan dengan neuron yang sesuai, dengan sel-sel otot, atau sel-sel kelenjar, akson-akson yang baru itu sendiri akan musnah dalam waktu beberapa minggu. Jadi, jumlah hubungan neuron ditentukan oleh *faktor pertumbuhan saraf* yang spesifik, yang dilepaskan secara retrograd oleh sel-sel yang terangsang. Selanjutnya, bila terjadi hubungan yang tidak cocok, seluruh neuron yang menjulurkan cabang-cabang akson akan lenyap.

Oleh karena itu, segera setelah bayi manusia lahir, terdapat prinsip "gunakan itu atau hilangkan itu" yang menentukan jumlah akhir neuron dan hubungan-hubungannya di berbagai bagian sistem saraf manusia yang terkait. Ini merupakan suatu jenis proses belajar. Sebagai contoh, jika satu mata dari hewan yang baru lahir ditutup selama beberapa minggu setelah lahir, neuron-neuron di garis-garis alternatif dari korteks serebri penglihatan neuron-neuron yang normalnya berhubungan dengan mata yang ditutup akan berdegenerasi, dan mata yang tertutup itu secara sebagian atau secara total akan buta selama sisa hidupnya. Sampai sekarang, dipercaya bahwa sangat sedikit "proses belajar" yang diperoleh manusia dewasa dan hewan dengan cara modifikasi jumlah neuron pada sirkuit memori; namun demikian, penelitian terbaru menyatakan bahwa bahkan orang dewasa menggunakan mekanisme tersebut setidaknya pada beberapa hal.

## Proses Konsolidasi Memori

Jika memori jangka pendek diubah menjadi memori jangka panjang, dan dapat dipanggil kembali beberapa minggu atau beberapa tahun kemudian, maka memori tersebut harus mengalami "konsolidasi". Artinya, memori jangka pendek jika diaktifkan berulang-ulang akan menimbulkan perubahan kimia, fisik, dan anatomis pada sinaps-sinaps yang bertanggung jawab untuk memori tipe jangka panjang. Proses ini memerlukan waktu 5 sampai 10 menit untuk konsolidasi minimal dan satu jam atau lebih untuk konsolidasi maksimal. Sebagai contoh, bila ada kesan sensorik yang kuat ditanamkan pada otak, namun kemudian dalam waktu satu menit atau lebih diikuti oleh kejang otak akibat aliran listrik, pengalaman sensorik tersebut tidak dapat diingat sama sekali. Demikian juga, pada gegar otak (*brain concussion*), pemberian anestesi umum yang dalam secara mendadak, atau efek-efek lain yang menghambat fungsi dinamik otak secara sementara, dapat menghambat proses konsolidasi.

Proses konsolidasi dan waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya proses tersebut mungkin dapat diterangkan melalui fenomena latihan (*rehearsal*) memori jangka pendek berikut ini.

### Latihan Meningkatkan Pemindahan Memori Jangka Pendek menjadi Memori Jangka Panjang.

Penelitian menunjukkan bahwa latihan atau pengulangan informasi yang sama berkali-kali ke dalam pikiran, dapat mempercepat dan memperkuat tingkat pengalihan memori jangka pendek menjadi memori jangka panjang, dengan demikian mempercepat dan meningkatkan konsolidasi. Otak mempunyai kecenderungan untuk mengulang informasi yang baru diterima, terutama informasi yang menyita perhatian pikiran. Oleh karena itu, sesudah melewati satu periode waktu, gambaran penting mengenai pengalaman sensorik menjadi terfiksasi secara progresif dalam gudang memori. Hal ini menjelaskan mengapa seseorang dapat mengingat dengan lebih baik sedikit informasi yang dipelajari secara mendalam daripada banyak informasi yang hanya dipelajari secara superfisial. Keadaan ini juga menjelaskan mengapa orang yang dalam keadaan segar dapat mengonsolidasikan memorinya secara jauh lebih baik daripada dalam keadaan kelelahan mental (mental fatigue).

**Memori Baru Disusun Selama Konsolidasi.** Salah satu gambaran terpenting konsolidasi adalah bahwa memori baru *disusun* menjadi bermacam-macam golongan informasi. Selama proses ini berlangsung, jenis informasi yang serupa ditarik kembali dari tempat penyimpanan memori dan digunakan untuk membantu proses informasi yang baru. Perbedaan dan kesamaan informasi yang baru dan yang lama kemudian dibandingkan, dan sebagian proses penyimpanan ini lebih banyak dipakai untuk menyimpan kesamaan dan perbedaan informasi daripada untuk menyimpan informasi baru yang tidak diproses. Jadi, selama konsolidasi, memori yang baru tidak disimpan secara acak di otak tapi disimpan dalam kaitan langsung dengan memori lain yang macamnya sama. Hal ini diperlukan agar kelak orang tersebut mampu "mencari" memori yang disimpan pada suatu waktu yang lebih kemudian (terakhir disimpan) untuk menemukan informasi yang diperlukan.

## Peran Bagian-Bagian Spesifik Otak dalam Pemrosesan Memori

### Hipokampus Mendorong Penyimpanan Memori

### Amnesia Anterograd Setelah Lesi Hipokampus.

Hipokampus merupakan bagian yang paling medial dari korteks lobus temporalis, yang mula-mula melipat ke arah medial di bawah otak dan selanjutnya naik ke permukaan dalam, di bawah ventrikel lateralis. Pada pengobatan beberapa pasien epilepsi, kedua hipokampus tersebut diangkat. Ternyata, tindakan ini tidak terlalu serius memengaruhi memori pasien terhadap informasi yang disimpan di dalam otak sebelum pengangkatan hipokampus. Namun, sesudah pengangkatan, pasien ini betul-betul tidak mempunyai kemampuan untuk menyimpan memori tipe verbal dan simbolik (memori tipe deklaratif) dalam memori jangka panjangnya, atau bahkan dalam memori intermedia yang berlangsung lebih dari beberapa menit. Oleh karena itu, pasien ini tak mampu menyusun memori jangka panjang yang baru dan tipe informasi tersebut merupakan dasar intelegensi. Keadaan ini disebut amnesia anterograd.

Tetapi mengapa hipokampus begitu penting untuk membantu otak dalam menyimpan memori yang baru? Kemungkinan jawabannya adalah bahwa hipokampus merupakan salah satu dari sekian banyak jaras keluar yang penting yang berasal dari area "ganjaran" dan "hukuman" pada sistem limbik, seperti akan dijelaskan pada Bab 58. Rangsangan sensorik atau pikiran yang menyebabkan rasa nyeri atau antipati akan merangsang *pusat hukuman* limbik, dan rangsangan yang menyebabkan rasa senang, bahagia, atau rasa ganjaran akan merangsang *pusat ganjaran* limbik. Semua ini bersama-sama menimbulkan latar belakang suasana hati dan motivasi seseorang. Di antara motivasi-motivasi ini terdapat dorongan dalam otak untuk mengingat pengalaman-pengalaman dan pikiran-pikiran yang menyenangkan atau yang tidak menyenangkan. Hipokampus khususnya, dan dalam derajat yang lebih kecil pada nuklei dorsalis medialis pada talamus, yaitu struktur limbik yang lain, telah terbukti memiliki kepentingan khusus dalam membuat keputusan mengenai pikiran mana yang cukup penting pada dasar ganjaran atau hukuman untuk menjadi memori yang berfaedah.

**Amnesia Retrograd Ketidakmampuan Memanggil Memori Masa Lalu.** Ketika terjadi amnesia retrograd, derajat amnesia untuk peristiwa-peristiwa yang baru saja terjadi mungkin lebih besar daripada peristiwa masa lalu yang telah lama terjadi. Alasan perbedaan ini mungkin karena memori yang lama telah banyak diulang-ulang sehingga jejak memori telah melekat kuat, dan bagian-bagian memori ini telah tersimpan di daerah yang lebih luas dalam otak.

Pada beberapa pasien yang menderita lesi hipokampus, terjadi beberapa macam derajat amnesia retrograd bersama dengan amnesia anterograd, yang menimbulkan dugaan bahwa paling sedikit sebagian dari kedua macam amnesia ini saling berkaitan, dan lesi hipokampus dapat menyebabkan terjadinya kedua kelainan ini. Namun, kerusakan beberapa area spesifik pada talamus mungkin menyebabkan timbulnya amnesia retrograd tanpa terjadinya amnesia anterograd yang berarti. Kemungkinan penjelasan dan keadaan ini adalah bahwa talamus mungkin berperan dalam membantu orang untuk "mencari" dari gudang memorinya sehingga mampu "membaca" memori tersebut. Jadi, proses mengingat itu tak hanya membutuhkan gudang penyimpanan memori namun juga membutuhkan kemampuan untuk mencari dan menemukan memori di kemudian hari. Kemungkinan fungsi talamus dalam proses ini akan dibicarakan dalam Bab 58.

**Hipokampus Tidak Penting dalam Proses Belajar Refleksif.** Orang-orang dengan lesi hipokampus biasanya tidak mengalami kesulitan dalam mempelajari keterampilan fisik yang tidak melibatkan verbalisasi atau tipe intelegensia simbolik. Sebagai contoh, orang-orang ini masih dapat mempelajari keterampilan gerak cepat tangan dan keterampilan fisik seperti yang diperlukan dalam banyak jenis olahraga. Jenis proses belajar ini disebut *keterampilan belajar* atau *proses belajar reflekstf*, hal ini lebih bergantung pada pengulangan kegiatan secara fisik yang terus-menerus, bukan pelatihan simbolis dalam pikiran.

## Daftar Pusaka


Bailey CH, Kandel ER: Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in Aplysia, *Prog Brain Res* 169:179, 2008.

Glickstein M: Paradoxical inter-hemispheric transfer after section of the cerebral commissures, *Exp Brain Res* 192:425, 2009.

Haggard P: Human volition: towards a neuroscience of will, *Nat Rev Neurosci* 9:934, 2008.

Hickok G, Poeppel D: The cortical organization of speech processing, *Nat Rev Neurosci* 8:393, 2007.

Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses, *Science* 294:1030, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

LaBar KS, Cabeza R: Cognitive neuroscience of emotional memory, *Nat Rev Neurosci* 7:54, 2006.

Lee YS, Silva AJ: The molecular and cellular biology of enhanced cognition, *Nat Rev Neurosci* 10:126, 2009.

Lynch MA: Long-term potentiation and memory, *Physiol Rev* 84:87, 2004.

Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ: Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex, *Nat Rev Neurosci* 10:141, 2009.

Nader K, Hardt O: A single standard for memory: the case for reconsolidation, *Nat Rev Neurosci* 10:224, 2009.

Osada T, Adachi Y, Kimura HM, et al: Towards understanding of the cortical network underlying associative memory, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:2187, 2008.

Roth TL, Sweatt JD: Rhythms of memory, *Nat Neurosci* 11:993, 2008.

Shirvalkar PR: Hippocampal neural assemblies and conscious remembering, *J Neurophysiol* 101:2197, 2009.

Tanji J, Hoshi E: Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control, *Physiol Rev* 88:37, 2008.

Tronson NC, Taylor JR: Molecular mechanisms of memory reconsolidation, *Nat Rev Neurosci* 8:262, 2007.

van Strien NM, Cappaert NL, Witter MP: The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network, *Nat Rev Neurosci* 10:272, 2009.

Wilson DA, Linster C: Neurobiology of a simple memory, *J Neurophysiol* 100:2, 2008.

Zamarian L, Ischebeck A, Delazer M: Neuroscience of learning arithmetic—evidence from brain imaging studies, *Neurosci Biobehav Rev* 33:909, 2009.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Mekanisme Perilaku dan Motivasi pada Otak Sistem Limbik dan Hipotalamus



Pengendalian perilaku adalah fungsi seluruh sistem saraf. Bahkan keadaan siaga dan siklus tidur yang dibicarakan dalam Bab 59 adalah salah satu pola perilaku kita yang paling penting.

Dalam bab ini, kita mula-mula menguraikan mekanisme yang mengendalikan tingkat aktivitas pada berbagai bagian otak. Kemudian kita membicarakan mengenai penyebab dorongan motivasi, terutama pengendalian motivasi terhadap proses belajar dan perasaan senang dan hukuman. Fungsi-fungsi sistem saraf ini terutama dilakukan oleh regio basal otak, yang bersama-sama disebut *sistem limbik*, yang berarti sistem "perbatasan':

## Sistem Pendorong—Aktivitas Otak

Tanpa adanya pengiriman sinyal saraf yang terus-menerus dari otak di bagian yang lebih rendah ke serebrum, serebrum menjadi tidak bermanfaat. Pada kenyataannya, kompresi berat pada batang otak di pertemuan antara mesensefalon dan serebrum, yang kadang merupakan akibat dari tumor pineal, sering kali menyebabkan orang tersebut masuk dalam keadaan koma yang tidak pulih kembali selama sisa hidupnya.

Sinyal-sinyal saraf pada batang otak mengaktifkan bagian serebrum otak melalui dua cara: (1) dengan perangsangan langsung terhadap tingkat dasar aktivitas persarafan pada daerah yang luas di otak dan (2) dengan mengaktifkan sistem neurohormonal yang melepaskan substansi neurotransmiter menyerupai hormon, substansi ini memberi pengaruh fasilitasi atau inhibisi spesifik ke area-area tertentu pada otak.

### Pengendalian Aktivitas Serebrum oleh Sinyal Eksitasi Berkesinambungan dari Batang Otak

#### Area Eksitatorik Retikuler Batang Otak

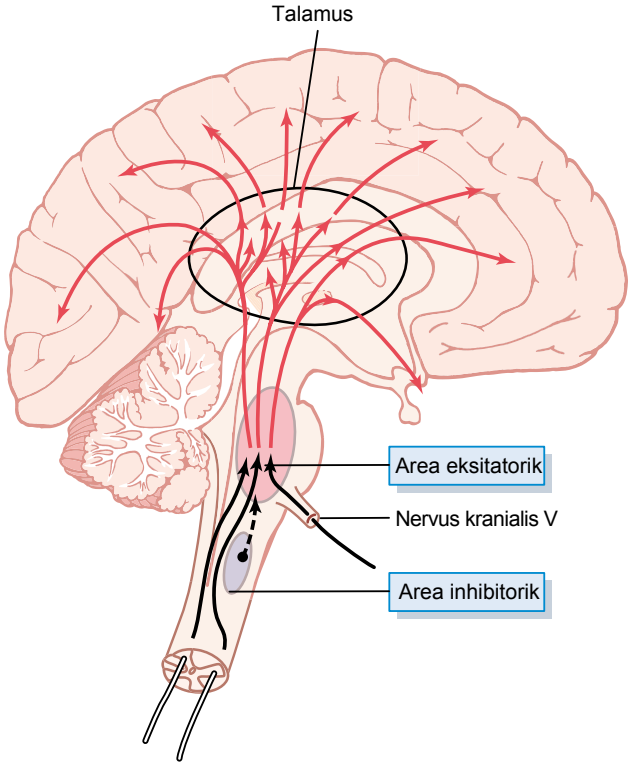
Gambar 58-1 memperlihatkan sistem umum untuk mengendalikan tingkat aktivitas batang otak. Komponen pusat pendorong dari sistem ini adalah area eksitatorik yang terletak di *substansia retikuler pons dan mesensefalon*. Area ini juga dikenal dengan nama *area fasilitasi bulboretikuler*. Kita telah membahas mengenai area ini pada Bab 55, karena area ini adalah juga area retikuler batang otak yang mengirim sinyal-sinyal fasilitasi *ke arah bawah menuju medula spinalis* untuk memelihara tonus anti gravitasi dan mengatur tingkat aktivitas refleks medula spinalis. Selain sinyal-sinyal yang turun ke bawah tersebut, area ini juga mengirimkan banyak sinyal ke arah atas. Kebanyakan sinaps dan sinyal ini pertama-tama menuju ke talamus, tempat sinaps tersebut merangsang berbagai susunan neuron yang mengirimkan sinyal saraf ke seluruh regio korteks serebri dan berbagai area subkortikal.

Ada dua jenis sinyal yang berjalan melalui talamus. Jenis yang pertama, mengirim potensial aksi dengan cepat dan merangsang serebrum hanya dalam waktu beberapa milidetik. Potensial aksi ini berasal dari badan sel neuron-neuron besar yang terletak di seluruh area retikuler batang otak. Ujung-ujung sarafnya melepaskan substansi neurotransmiter *asetilkolin*, yang bertindak sebagai suatu agen eksitasi, dan berlangsung hanya dalam waktu beberapa milidetik sebelum dihancurkan.

Sinyal eksitasi jenis kedua berasal dari sejumlah besar neuron kecil yang tersebar di seluruh area eksitatorik retikuler batang otak. Sekali lagi, sebagian besar sinyal ini menuju ke talamus, tetapi yang sekarang, dihantarkan secara lambat melalui serat-serat kecil yang terutama bersinaps di nuklei intralaminar pada talamus dan di nuklei retikuler pada seluruh permukaan talamus. Dari sini, serat-serat tambahan kecil didistribusikan ke setiap tempat di korteks serebri. Efek eksitasi yang disebabkan oleh sistem serat-serat ini dapat terbentuk secara progresif selama berdetik-detik sampai bermenit-menit atau lebih, yang menunjukkan bahwa sinyalnya terutama penting untuk mengendalikan tingkat eksitabilitas jangka panjang pada otak.

**Perangsangan Area Eksitatorik oleh Sinyal Sensorik Perifer.** Tingkat aktivitas pada area eksitatorik di batang otak, dan dengan demikian juga tingkat aktivitas seluruh otak, ditentukan sebagian besar oleh jumlah dan jenis sinyal-sinyal sensoris yang memasuki otak dari perifer. Sinyal-sinyal nyeri khususnya meningkatkan aktivitas area eksitatorik ini dan dengan demikian mengeksitasi otak secara kuat untuk terjadinya atensi (perhatian).

Arti penting sinyal-sinyal sensorik ini dalam mengaktifkan area eksitatorik diperlihatkan oleh pengaruh pemotongan batang otak di atas titik tempat saraf otak kelima secara bilateral memasuki pons. Nervus tersebut adalah nervus tertinggi yang memasuki otak, yang mengirim sejumlah besar sinyal somatosensorik ke otak. Bila seluruh sinyal sensorik input ini




**Gambar 58-1** *Sistem aktivasi-eksitasi* otak. Diperlihatkan juga suatu *area inhibisi* pada medula yang dapat menghambat atau menekan sistem aktivasi ini.

hilang, tingkat aktivitas pada area eksitatorik otak akan menurun secara tiba-tiba ke keadaan aktivitas otak yang sangat menurun, sampai hampir mendekati keadaan koma yang permanen. Namun bila batang otak ditranseksi *di bawah* tempat masuknya nervus kelima, yang menghasilkan banyak input sinyal sensorik dari daerah wajah dan daerah mulut, koma tidak terjadi.

**Peningkatan Aktivitas Area Eksitatorik yang Disebabkan oleh Sinyal-Sinyal Umpan Balik yang Kembali dari Korteks Serebri.** Sinyal-sinyal eksitasi dari area eksitatorik bulboretikuler batang otak tidak hanya menuju ke korteks serebri, tetapi sinyal umpan balik juga kembali dari korteks serebri ke area yang sama. Oleh karena itu, setiap kali korteks serebri menjadi teraktivasi oleh proses pikiran otak atau proses motorik, sinyal-sinyal ini pun akan dikirim dari korteks kembali ke area eksitatorik batang otak, yang kemudian masih mengirimkan banyak sinyal eksitasi ke korteks. Hal ini dapat membantu mempertahankan tingkat eksitasi pada korteks serebri atau bahkan memperkuatnya. Ini merupakan mekanisme umum *umpan balik positif,* yang memungkinkan setiap aktivitas yang bermula di korteks serebri tetap dapat mendukung aktivitas yang lainnya, dengan demikian menghasilkan pikiran "waspada".

**Talamus adalah Pusat Distribusi yang Mengendalikan Aktivitas di Regio-Regio Spesifik pada Korteks.** Seperti yang telah ditekankan pada Bab 57, dan diperlihatkan pada Gambar 57-2, hampir seluruh area korteks serebri berhubungan dengan area yang sangat spesifik di talamus. Oleh karena itu, rangsangan listrik pada titik yang spesifik di talamus secara umum dapat mengaktifkan regio kecil spesifiknya sendiri di korteks. Selanjutnya, sinyal-sinyal secara teratur berjalan bolak-balik antara talamus dan korteks serebri, teratur berjalan bolak-balik antara talamus dan korteks serebri, talamus merangsang korteks dan korteks kemudian merangsang kembali talamus melalui serat-serat balik. Ada dugaan bahwa proses berpikir menetapkan memori jangka panjang dengan mengaktifkan sinyal-sinyal bolak-balik tersebut.

Dapat jugakah talamus berfungsi untuk memanggil memori spesifik lainnya dari korteks atau untuk mengaktifkan proses berpikir yang spesifik? Bukti hal tersebut masih sangat sedikit, namun tentunya talamus memiliki lintasan persarafan yang sesuai untuk tujuan itu.

## Suatu Area Inhibisi Terletak di Batang Otak Bagian Bawah

Gambar 58-1 juga memperlihatkan area lain yang penting dalam mengendalikan aktivitas otak. Area ini adalah *area inhibisi* retikuler, yang terletak di sebelah medial dan sebelah ventral medula. Pada Bab 55, kita telah pelajari bahwa area ini dapat menghambat area fasilitasi retikuler pada batang otak bagian atas, dan dengan demikian menurunkan aktivitas di bagian superior otak juga. Salah satu mekanisme untuk hal itu adalah mekanisme untuk merangsang *neuron-neuron serotonergik;* yang kemudian menyekresikan *serotonin* neurohormon inhibitor pada titik-titik yang penting di otak; hal ini kita bahas kemudian secara lebih detail.

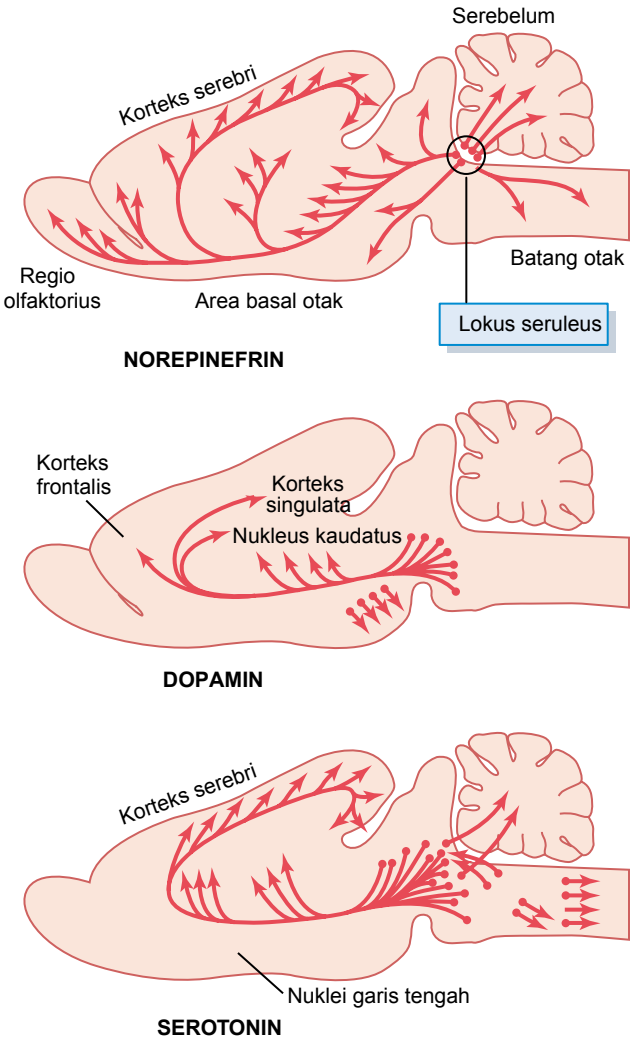
## Pengaturan Neurohormonal pada Aktivitas Otak

Selain pengaturan aktivitas otak secara langsung oleh penjalaran sinyal saraf yang spesifik dari area otak bagian bawah ke regio kortikal otak, masih terdapat mekanisme fisiologis lain yang sering digunakan untuk mengatur aktivitas otak. Mekanisme ini adalah untuk melepaskan *bahan-bahan hormonal neurotransmiter inhibisi atau eksitasi* ke substansi otak. Neurohormon ini sering kali menetap selama beberapa menit atau beberapa jam, dan dengan demikian menghasilkan masa pengendalian yang panjang, tidak hanya aktivasi atau inhibisi yang sekejap.

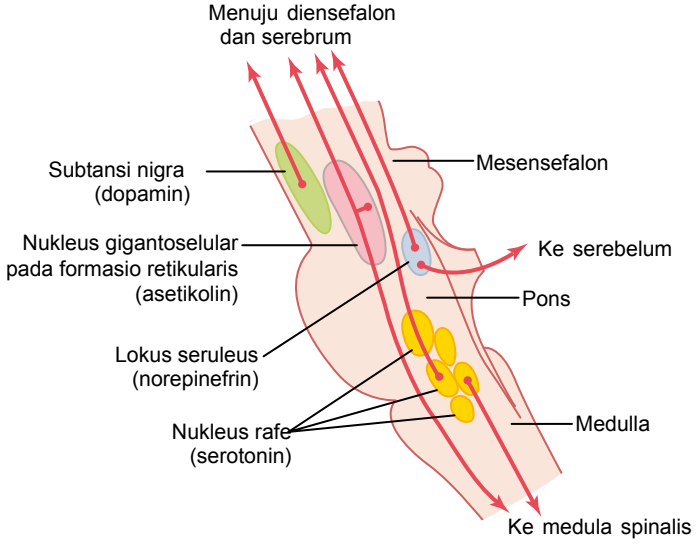
Gambar 58-2 memperlihatkan tiga sistem neurohormonal yang telah dipelajari secara detail pada otak tikus: (1) *sistem norepinefrin,* (2) *sistem dopamin,* dan (3) *sistem serotonin,* Norepinefrin biasanya berfungsi sebagai hormon eksitasi, sedangkan serotonin biasanya bersifat inhibasi, dan dopamin bersifat eksitasi pada beberapa area tetapi inhibasi pada area lainnya. Seperti yang diharapkan, ketiga sistem ini memiliki efek berbeda-beda pada tingkat eksitabilitas di berbagai bagian otak. Sistem norepinefrin sebenarnya menyebar ke setiap area otak, sementara sistem serotonin dan dopamin diarahkan terutama ke regio ganglia basalis dan sistem serotonin lebih ke strukstur garis tengah (*midline*)

**Sistem Neurohormonal pada Otak Manusia.** Gambar 58-3 memperlihatkan area batang otak pada otak manusia yang berfungsi untuk mengaktivasi empat sistem neurohormonal; yang tiga bentuk, telah dibicarakan untuk tikus, dan satu lagi adalah *sistem asetilkolin.* Beberapa fungsi spesifik dan keempat sistem tersebut adalah sebagai berikut.

1. *Lokus seruleus dan sistem norepinefrin.* Lokus seruleus adalah area kecil yang terletak bilateral dan di sebelah posterior pada pertemuan antara pons dan mesensefalon. Serat-serat saraf area ini menyebar ke seluruh otak, sama seperti yang terlihat pada tikus, yaitu pada gambar paling atas dan Gambar 58-2, dan menyekresikan norepinefrin.




***Gambar 58-2*** Tiga sistem neurohormonal yang telah dipetakan dalam otak tikus: *sistem norepinefrin*, *sistem dopamin*, dan *sistem serotonin*. (Diadaptasi dari Kelly, setelah Cooper, Bloom, dan Roth: Dalam: Kandel ER, Schwartz JH (ed): *Principles of Neural* Science, 2" ed. New York: Elsevier, 1985.)




**Gambar 58-3** Berbagai pusat di batang otak, yang neuron-neuronnya menyekresi berbagai transmiter (diperje[as dalam tanda kurung). Neuron-neuron ini mengirimkan sinyal pengendali ke atas menuju diensefalon dan serebrum dan ke bawah menuju medula spinalis.

Norepinefrin umumnya merangsang otak untuk melakukan peningkatan aktivitas. Namun, norepinefrin memiliki efek inhibisi pada beberapa area otak akibat adanya reseptor-reseptor inhibisi pada sinaps persarafan tertentu. Bab 59 mencakup kemungkinan peran penting sistem ini dalam menyebabkan mimpi, jadi menghasilkan tipe tidur yang disebut tidur *rapid eye movement* (*tidur REM*).

2. *Substansia nigra dan sistem dopamin.* Substansia nigra telah dibahas pada Bab 56 dalam hubungannya dengan ganglia basalis. Area ini terletak di sebelah anterior pada mesensefalon superior, dan neuron-neuronnya terutama mengirimkan ujung-ujung saraf ke nukleus kaudatus dan putamen serebrum, tempat nukleus kaudatus dan putamen tersebut menyekresi dopamin. Neuron-neuron lain yang terletak pada regio yang berdekatan juga menyekresi *dopamin*, tetapi neuron tersebut mengirimkan ujung-ujung sarafnya ke area yang lebih ventral pada otak, terutama ke hipotalamus dan sistem limbik. Dopamin diduga bekerja sebagai transmiter inhibitor di ganglia basalis, tetapi pada beberapa area lain di otak mungkin mengeksitasi. Ingatlah juga dari Bab 56 bahwa kerusakan neuron dopaminergik di substansia nigra merupakan dasar penyebab penyakit Parkinson.
3. *Nuklei rafe dan sistem serotonin.* Di bagian tengah pons dan medula terdapat beberapa nuklei kecil yang disebut nuklei rafe. Kebanyakan neuron pada nuklei ini menyekresi *serotonin*. Neuron tersebut mengirimkan serat-serat ke diensefalon dan sedikit serat ke korteks serebri; dan serabut yang lain lagi turun ke medula spinalis. Serotonin yang disekresikan pada ujung serat-serat medula spinalis memiliki kemampuan untuk menekan rasa nyeri, yang telah dibicarakan pada Bab 48. Serotonin yang dilepaskan di diensefalon dan serebrum hampir pasti berperan sebagai inhibitor penting untuk membantu menghasilkan tidur yang normal, seperti yang kita bahas pada Bab 59.
4. *Neuron gigantoselular pada area eksitatorik retikuler dan sistem asetilkolin.* Sebelum ini, kita telah membicarakan mengenai neuron gigantoselular (sel raksasa) pada area eksita-torik retikuler pada pons dan mesensefalon. Serat-serat yang berasal dari sel-sel besar ini segera terbagi menjadi dua cabang, yang satu berjalan ke atas menuju tingkat otak yang lebih tinggi, dan yang lain berjalan ke bawah melalui traktus retikulospinalis menuju medula spinalis. Neurohormon yang disekresikan pada ujung-ujungnya adalah *asetilkolin*. Pada kebanyakan tempat, asetilkolin berfungsi sebagai neurotransmiter eksitasi. Aktivasi neuron asetilkolin ini menghasilkan kewaspadaan pikiran dan terangsangnya sistem saraf.

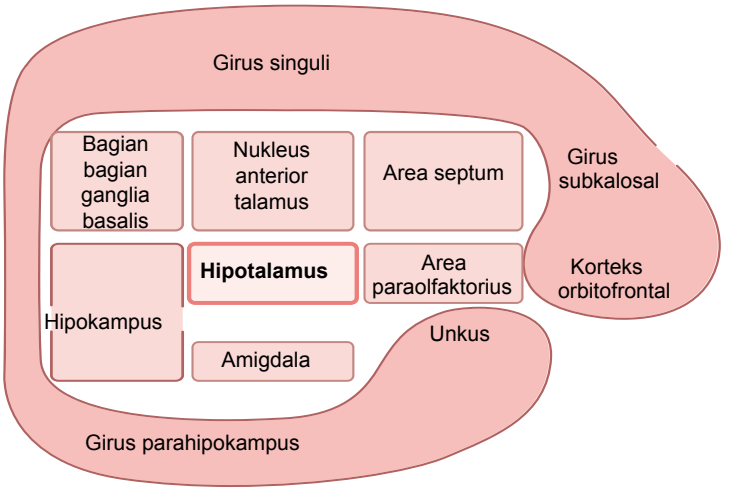
### Substansi Neurotransmiter dan Neurohormon Lain yang Disekresikan di Otak.

Tanpa menjelaskan fungsinya, berikut ini adalah daftar sebagian substansi neurohormon lain yang berfungsi pada sinaps tertentu atau dengan cara melepas ke dalam cairan otak: enkefalin, asam gamma-aminobutirat, glutamat, vasopresin, hormon adrenokortikotropik, α- *melanocyte stimulating hormone* (α- MSH), neuropeptida-Y (NPY), epinefrin, histamin, endorfin, angiotensin II, dan neurotensin. Jadi, terdapat berbagai sistem neurohormon dalam otak, yang aktivitasnya masing-masing mempunyai peran sendiri-sendiri dalam pengendalian berbagai kualitas fungsi otak.

## Sistem Limbik

Kata "limbik" berarti "perbatasan". Aslinya, istilah "limbik" digunakan untuk menjelaskan struktur tepi di sekeliling regio basal dari serebrum, tetapi seperti yang telah kita pelajari lebih lanjut mengenai fungsi-fungsi sistem limbik, istilah *sistem limbik* telah diperluas artinya menjadi seluruh lintasan neuronal yang mengatur tingkah laku emosi dan dorongan motivasi.

Bagian utama sistem limbik adalah *hipotalamus*, dengan struktur-strukturnya yang berkaitan. Selain perannya dalam mengatur perilaku, area ini mengatur banyak kondisi internal tubuh, seperti suhu tubuh, osmolalitas cairan tubuh, dan dorongan untuk makan dan minum serta pengaturan berat badan. Fungsi internal ini secara bersama-sama disebut fungsi *vegetatif otak*, dan pengaturannya berkaitan erat dengan perilaku

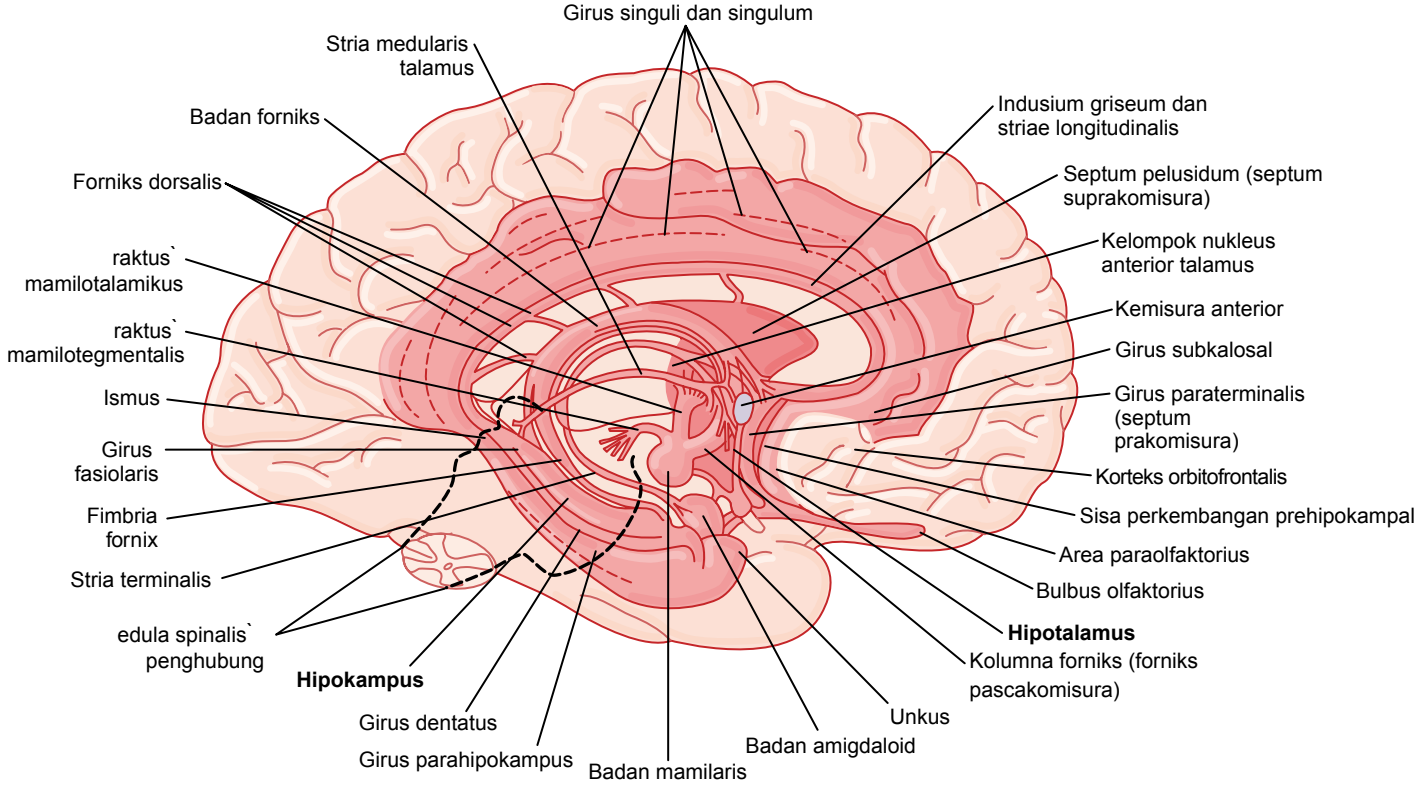



**Gambar 58-5** Sistem limbik, memperlihatkan posisi kunci hipotalamus.

## Anatomi Fungsional Sistem Limbik; Peran Kunci Hipotalamus

Gambar 58-4 menggambarkan struktur anatomi sistem limbik, menunjukkan bahwa struktur ini merupakan kompleks hubungan dari elemen-elemen dasar otak. Di bagian tengah struktur-struktur ini terletak *hipotalamus* yang sangat kecil, yang bila dipandang dari segi fisiologis, merupakan salah satu elemen pusat sistem limbik. Gambar 58-5 melukiskan secara skematis posisi kunci hipotalamus dalam sistem limbik ini dan posisi kunci hipotalamus dalam sistem limbik ini dan tampak di sekeliling hipotalamus struktur subkortikal lain dari sistem limbik, yang meliputi *septum, area paraolfaktoria, epitalamus, nuklei anterior talamus, bagian ganglia basalis, hipokampus,* dan *amigdala.*

Di sekeliling area subkortikal limbik terdapat *korteks limbik,* yang terdiri atas sebuah cincin korteks serebri pada setiap belahan otak (1) yang dimulai dari area *orbitofrontal* pada permukaan ventral lobus frontalis, (2) menyebar ke atas ke dalam *girus subkalosal,* (3) kemudian melewati ujung atas korpus kalosum ke




**Gambar 58-4** Anatomi sistem limbik digambarkan sebagai area ang` berwarna. (igambar` ulang dari Warwick A` illiams` PL: *Gray's Anatomy*` 35th Br` ed` ondon A ongman` Group Ltd. 1973.)

bagian medial hemisfer serebri dalam *girus singuli*, dan akhirnya (4) berjalan di belakang korpus kalosum dan ke bawah menuju permukaan ventromedial lobus temporalis ke *girus parahipokampus* dan *unkus.*

Lalu, pada permukaan medial dan ventral dari setiap hemisfer serebri ada sebuah cincin, terutama merupakan *paleokorteks* yang mengelilingi sekelompok struktur dalam dan sangat berkaitan dengan perilaku serta emosi. Sebaliknya, cincin korteks limbik ini juga berfungsi sebagai alat komunikasi dua arah dan merupakan tali penghubung antara *neokorteks* dan struktur limbik yang lebih rendah.

Banyak fungsi perilaku yang dicetuskan dari hipotalamus dan struktur-struktur limbik lainnya juga dikirimkan melalui nuklei retikuler di batang otak dan nuklei asosiasinya. Dalam Bab 55 dan bab terdahulu telah ditekankan bahwa perangsangan pada bagian eksitasi formasio retikularis dapat menyebabkan timbulnya eksitabilitas serebrum derajat tinggi, sementara itu juga meningkatkan eksitabilitas kebanyakan sinaps medula spinalis. Pada Bab 60, kita melihat bahwa sebagian besar sinyal hipotalamus yang dipakai untuk mengatur sistem saraf otonom juga kirimkan melalui nuklei sinaps yang terletak dalam batang otak.

Jalur komunikasi yang penting antara sistem limbik dan batang otak adalah *berkas otak depan bagian medial (medial forebrain bundle)*, yang menyebar dari regio septum dan orbitofrontal korteks serebri ke bawah melalui bagian tengah hipotalamus ke formasio retikularis batang otak. Berkas ini membawa serat-serat dalam dua arah, membentuk garis batang sistem komunikasi (*trunkline communication system*). Jalur komunikasi yang kedua adalah melalui jaras pendek yang melewati formasio retikularis batang otak, talamus, hipotalamus, dan sebagian besar area lainnya yang berhubungan dengan bagian basal otak.

## Hipotalamus, Daerah Pengatur Utama untuk Sistem Limbik

Hipotalamus, meskipun berukuran kecil hanya beberapa sentimeter kubik, mempunyai jaras komunikasi dua arah yang berhubungan dengan semua tingkat sistem limbik. Sebaliknya, hipotalamus dan struktur-struktur yang berkaitan dengannya mengirimkan sinyal-sinyal keluaran dalam tiga arah: (1) ke belakang dan ke bawah menuju batang otak terutama ke area retikuler mesensefalon, pons, dan medula, serta dari area tersebut ke saraf perifer sistem saraf otonom; (2) ke atas menuju sebagian besar area yang lebih tinggi di diensefalon dan serebrum, khususnya bagian anterior talamus dan bagian limbik korteks serebri; dan (3) ke infundibulum hipotalamus untuk mengatur atau mengatur secara sebagian fungsi sekretorik pada bagian posterior dan anterior kelenjar hipofisis.

Jadi, hipotalamus, mewakili kurang dari 1 persen massa otak, namun merupakan bagian paling penting dari jaras pengaturan sistem limbik. Bagian ini mengatur sebagian besar fungsi vegetatif dan fungsi endokrin tubuh seperti halnya banyak aspek perilaku emosi. Marilah kita bicarakan lebih dulu pengaturan fungsi vegetatif dan fungsi endokrin, dan selanjutnya kembali membicarakan fungsi hipotalamus untuk melihat bagaimana cara kedua fungsi ini bekerja sama.

### Pengaturan Fungsi Vegetatif dan Fungsi Endokrin Hipotalamus

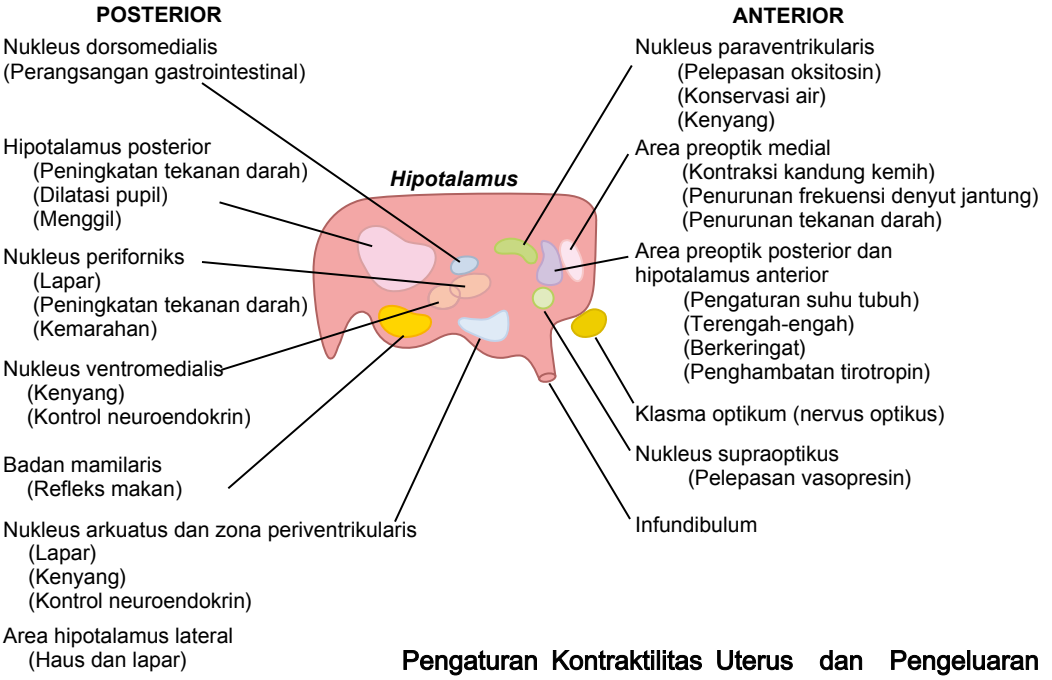
Berbagai mekanisme hipotalamik untuk pengaturan beragam fungsi tubuh bersifat sangat penting sehingga hal tersebut dibahas dalam banyak bab pada buku ini. Contohnya, peran hipotalamus dalam membantu mengendalikan tekanan arteri telah dibicarakan dalam Bab 18, rasa haus dan penyimpanan air dalam Bab 29, nafsu makan dan penggunaan energi dalam Bab 71 pengaturan suhu dalam Bab 73, dan pengendalian endokrin dalam Bab 75. Untuk menggambarkan susunan hipotalamus sebagai suatu unit fungsional, marilah kita ringkaskan fungsi vegetatif dan fungsi endokrinnya yang lebih penting.

Gambar 58-6 dan 58-7 memperlihatkan pembesaran hipotalamus dari pandangan sagital dan koronal, yang diwakili oleh area kecil saja dalam Gambar 58-4. Silakan mempelajari diagram ini selama beberapa menit, khususnya cermatilah Gambar 58-6 betapa banyak aktivitas yang dieksitasi atau dihambat sewaktu ada perangsangan nuldei hipotalamik yang sesuai. Selain pusat-pusat yang ditunjukkan dalam Gambar 58-6, pada setiap sisi hipotalamus tampak adanya suatu area *hipotalamus lateral* yang besar (tampak dalam Gambar 58-7). Area lateral ini terutama berguna untuk pengendalian rasa haus, rasa lapar, dan sebagian besar hasrat emosional.

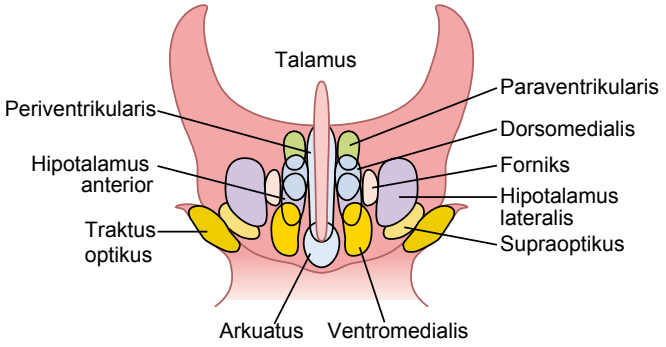
Hati-hati sewaktu mempelajari diagram tersebut karena area yang menyebabkan timbulnya aktivitas spesifik letaknya tidak begitu akurat dalam gambar. Juga, belum diketahui apakah efek yang tertera dalam gambar disebabkan oleh perangsangan nuklei pengendali spesifik atau apakah hanya disebabkan oleh aktivasi jaras serat-serat yang mengarah ke atau berasal dari nuklei pengatur yang letaknya di tempat lain. Dengan bersikap hati-hati, kita bisa mendapatkan gambaran umum fungsi vegetatif dan fungsi pengendalian oleh hipotalamus.

**Pengaturan Kardiovaskular.** Perangsangan berbagai area di hipotalamus dapat menimbulkan banyak efek neurogenik pada sistem kardiovaskular, meliputi kenaikan tekanan arteri, penurunan tekanan arteri, peningkatan frekuensi denyut jantung, dan penurunan frekuensi denyut jantung. Pada umumnya, perangsangan *hipotalamus bagian posterior* dan lateral meningkatkan tekanan arteri dan frekuensi denyut jantung, sedangkan perangsangan pada area *preoptik* sering menimbulkan efek yang berlawanan, sehingga menyebabkan penurunan frekuensi denyut jantung dan tekanan arteri. Efek ini terutama dikirimkan melalui pusat pengendali kardiovaskular tertentu di regio retikuler dari pons dan medula.

**Pengaturan Suhu Tubuh.** Bagian anterior hipotalamus, khususnya *area preoptik,* berhubungan dengan pengaturan suhu tubuh. Peningkatan suhu darah yang mengalir melewati area ini meningkatkan aktivitas neuron-neuron peka suhu, sementara penurunan suhu akan menurunkan aktivitasnya. Sebaliknya, neuron-neuron ini mengendalikan mekanisme yang dipakai untuk meningkatkan atau menurunkan suhu tubuh, seperti yang dibahas dalam Bab 73.




**Gambar 58-6** Pusat-pusat pengendali di hipotalamus (pandangan sagital).




**Gambar 58-7** Hipotalamus dilihat dari pandangan koronat memperlihatkan posisi medio[ateral dan nuklei hipotalamus yang berurutan.

**Pengaturan Cairan Tubuh.** Hipotalamus mengatur cairan tubuh melalui dua cara: (1) dengan mencetuskan sensasi haus, yang mendorong hewan atau seseorang minum air, dan (2) dengan mengatur ekskresi air ke dalam urine. Di hipotalamus bagian lateral terdapat area yang disebut *pusat rasa haus.* Bila elektrolit cairan yang terdapat di pusat ini atau di daerah yang berkaitan dengan hipotalamus menjadi sangat pekat, pada hewan akan berkembang hasrat untuk minum air; hewan ini akan mencari air dari sumber air terdekat dan minum secukupnya untuk mengembalikan konsentrasi elektrolit dalam pusat rasa haus menjadi normal kembali.

Pengaturan ekskresi air oleh ginjal terutama dilakukan oleh nuklei *supraoptik*. Bila cairan tubuh menjadi sangat pekat neuron-neuron dalam area-area ini menjadi terangsang. serat-serat saraf yang berasal dari neuron-neuron ini diproyeksikan ke bawah melalui infundibulum hipotalamus ke kelenjar hipofisis posterior, tempat ujung-ujung saraf menyekresikan suatu hormon, yaitu *hormon antidiuretik* (disebut juga *vasopresin*). Selanjutnya hormon ini diabsorbsi ke dalam darah dan diangkut ke ginjal tempat hormon tersebut bekerja pada duktus koligens ginjal guna menimbulkan peningkatan reabsorpsi air. Hal ini menurunkan jumlah air yang hilang ke dalam urine namun menyebabkan berlanjutnya ekskresi elektrolit-elektrolit sehingga menurunkan konsentrasi cairan tubuh kembali ke keadaan normal. Fungsi ini dijelaskan pada Bab 28.

**Pengaturan Kontraktilitas Uterus dan Pengeluaran Air Susu oleh Payudara.** Perangsangan *nuklei paraventrikuler* menyebabkan sel-sel neuronnya menyekresi hormon oksitosin. Selanjutnya hormon ini menyebabkan peningkatan kontraktilitas uterus serta kontraksi sel-sel mioepitelial yang mengelilingi alveoli payudara, yang selanjutnya menyebabkan alveoli mengosongkan air susu melalui puting susu.

Pada akhir masa kehamilan, akan disekresikan banyak sekali oksitosin, dan sekresi ini membantu memulai kontraksi persalinan untuk mengeluarkan bayi. Kemudian, kapan pun bayi mengisap payudara ibunya, sinyal refleks dari puting susu ke hipotalamus posterior juga akan menyebabkan pelepasan oksitosin, dan oksitosin ini sekarang menjalankan fungsi yang penting dalam membuat duktulus payudara berkontraksi, sehingga mengeluarkan air susu melalui puting susu dengan demikian bayi dapat memperoleh makan bagi dirinya sendiri. Fungsi ini dibahas dalam Bab 82.

**Pengaturan Gastrointestinal dan Hasrat Makan.** Perangsangan beberapa area pada hipotalamus menyebabkan hewan mengalami rasa lapar yang amat sangat, selera makan yang tak ada puas-puasnya, dan hasrat yang besar sekali untuk mencari makanan. Satu area yang berhubungan dengan rasa lapar adalah *area hipotalamus lateral*. Sebaliknya, bila area ini rusak pada kedua sisi hipotalamus akan menyebabkan hewan kehilangan nafsu makan, yang kadang menyebabkan kematian karena kelaparan (*lethal starvation*) seperti yang dibicarakan dalam Bab 71.

Pusat yang berlawanan dengan hasrat makan, disebut *pusat kenyang*, terletak di *nuklei ventromedialis*. Bila pusat ini dirangsang dengan listrik, hewan yang sedang makan tiba-tiba menghentikan makan dan benar-benar mengabaikan makanan tersebut. Namun, bila area ini dirusak secara bilateral, hewan tersebut tidak dapat terpuaskan; malahan, pusat rasa lapar yang terdapat di hipotalamus menjadi sangat aktif, sehingga hewan menjadi sangat rakus, dan akhirnya menimbulkan obesitas yang hebat. Area hipotalamus lainnya yang termasuk dalam pengatur seluruh aktivitas gastrointestinal adalah *badan mamilaris*: yang sedikitnya turut mengatur sebagian pola dari sekian banyak refleks makan, seperti menjilat-jilat bibir dan menelan.

**Pengendalian Hipotalamus terhadap Sekresi Hormon Endokrin oleh Kelenjar Hipofisis Anterior.** Perangsangan area tertentu hipotalamus juga menyebabkan kelenjar hipofisis bagian *anterior*

menyekresikan hormon-hormonnya. Masalah ini telah dibicarakan secara detail pada Bab 74 sehubungan dengan pengaturan kelenjar endokrin melalui saraf. Secara ringkas, mekanisme dasarnya adalah sebagai berikut.

Kelenjar hipofisis anterior menerima suplai darahnya terutama dari darah yang mula-mula mengalir melalui hipotalamus bagian bawah dan selanjutnya melalui sinus-sinus vaskuler hipofisis anterior. Sebelum aliran darah yang melewati hipotalamus mencapai hipofisis anterior, berbagai nuklei hipotalamus menyekresi *hormon-hormon pelepas* dan *hormon-hormon penghambat* spesifik ke dalam darah. Selanjutnya hormon-hormon ini diangkut lewat darah menuju kelenjar hipofisis anterior, tempat hormon tersebut memengaruhi sel-sel glanduler untuk mengendalikan pelepasan hormon-hormon hipofisis anterior spesifik.

**Ringkasan.** Beberapa area hipotalamus mengendalikan fungsi vegetatif dan endokrin khusus. Area-area tersebut masih belum jelas batas-batasnya, sehingga identifikasi spesifik (yang telah dilakukan) mengenai berbagai area dengan fungsi yang berbeda-beda sebagian masih bersifat tentatif.

## Fungsi Perilaku oleh Hipotalamus dan Struktur Limbik yang Berkaitan

### Efek yang Disebabkan oleh Perangsangan Hipotalamus

Selain fungsi vegetatif dan fungsi endokrin hipotalamus, perangsangan atau adanya lesi pada hipotalamus sering kali memberi efek yang menyeluruh pada perilaku emosi seekor hewan dan manusia.

Beberapa efek perilaku akibat perangsangan adalah sebagai berikut

1. Perangsangan pada *hipotalamus lateral* tidak hanya mengakibatkan timbulnya rasa haus dan nafsu makan, seperti yang telah dibicarakan tetapi juga meningkatkan besarnya aktivitas umum hewan tersebut, yang kadang menyebabkan timbul rasa marah yang sangat hebat dan keinginan untuk berkelahi, seperti yang akan kita bicarakan nanti.
2. Perangsangan pada *nukleus ventromedialis* dan area di sekelilingnya terutama mengakibatkan efek yang berlawanan dengan efek yang disebabkan oleh perangsangan pada hipotalamus lateral yakni, menimbulkan *rasa kenyang*, *menurunnya nafsu makan*, dan hewan menjadi *tenang.*
3. Perangsangan pada suatu *zona tipis dari nuklei periventrikular*, yang terletak sangat berdekatan dengan ventrikel ketiga (atau bila disertai dengan perangsangan pada area abu-abu di bagian tengah mesensefalon yang merupakan lanjutan dari bagian hipotalamus ini) biasanya menimbulkan rasa takut dan reaksi terhukum.
4. *Dorongan seksual* dapat timbul bila ada rangsangan pada beberapa area hipotalamus, khususnya pada sebagian besar bagian anterior dan posterior hipotalamus.

**Efek yang Disebabkan oleh Lesi Hipotalamus.** Pada umumnya, lesi pada hipotalamus akan menimbulkan efek yang berlawanan dengan yang ditimbulkan oleh perangsangan. contohnya adalah sebagai berikut.

1. Lesi bilateral pada hipotalamus lateral akan mengurangi hasrat minum dan nafsu makan hampir sampai hilang sama sekali, sehingga sering menimbulkan mati kelaparan. Lesi ini menimbulkan sikap *pasif* yang ekstrem pada hewan, disertai dengan hilangnya sebagian besar dorongan bertindak.
2. Lesi bilateral pada area ventromedial hipotalamus menimbulkan efek yang terutama berlawanan dengan yang disebabkan oleh lesi hipotalamus lateral: menimbulkan hasrat minum dan nafsu makan yang berlebihan, disertai keadaan hiperaktif dan sering kali menjadi sangat buas disertai keinginan menyerang walaupun hanya mendapat provokasi ringan.

Lesi atau perangsangan pada regio limbik lainnya, terutama pada amigdala, area septum, dan area-area pada mesensefalon, sering kali menimbulkan efek yang serupa dengan yang dicetuskan dari hipotalamus. Kita membicarakan beberapa efek ini nanti secara lebih mendetail.

## Fungsi "Ganjaran" dan Fungsi "Hukuman" Sistem Limbik

Dari pembicaraan sejauh ini sudah jelas bahwa beberapa struktur limbik terutama berhubungan dengan sifat-sifat *afektif* dari sensasi sensorik yakni, apakah sensasi yang *menyenangkan* atau yang *tak menyenangkan*. Kualitas afektif ini juga disebut *ganjaran* atau *hukuman,* atau *kepuasan* atau *antipati.* Perangsangan listrik pada area limbik tertentu menimbulkan rasa senang atau rasa puas pada hewan, sedangkan perangsangan listrik pada regio lainnya malah menimbulkan rasa panik, rasa nyeri, rasa takut, usaha mempertahankan diri, reaksi menghindar, dan elemen-elemen hukuman lainnya. Derajat perangsangan kedua sistem yang saling berlawanan ini sangat memengaruhi pola perilaku hewan. **Pusat Ganjaran**

Studi eksperimen pada monyet telah menggunakan perangsangan listrik untuk memetakan pusat ganjaran dan hukuman di otak. Caranya adalah dengan implantasi elektroda pada berbagai area di otak sehingga hewan dapat merangsang area tersebut dengan menekan suatu pengungkit yang membuat kontak listrik dengan suatu stimulator. Jika perangsangan suatu area tertentu memberi sensasi ganjaran, hewan akan menekan pengungkit tersebut berulang-ulang, terkadang hingga ratusan bahkan ribuan kali per jam. Selanjutnya, ketika ditawari makanan lezat sebagai lawan terhadap kesempatan untuk merangsang pusat ganjaran, hewan tersebut sering memilih perangsangan listrik

Dengan menggunakan cara ini, telah ditemukan pusat-pusat ganjaran utama yang ternyata terletak di *sepanjang rangkaian berkas bagian medial otak depan*, khususnya pada *nuklei lateralis* dan *nuklei ventromedialis hipotalamus*. Sebetulnya aneh bahwa nuklei lateralis ini juga dimasukkan dalam area ganjaran bahkan, merupakan yang paling poten dari seluruhnya karena bila area ini diberi rangsangan yang lebih kuat timbul rasa marah. Namun, keadaan ini memang berlaku untuk sebagian besar area, yang bila diberi rangsangan lebih lemah dapat menimbulkan rasa ganjaran dan bila diberi rangsangan lebih kuat akan timbul rasa hukuman. Pusat ganjaran yang kurang peka, yang mungkin merupakan pusat kedua dalam hipotalamus, dapat dijumpai pada septum, amigdala, beberapa area tertentu dalam talamus dan ganglia basalis, dan meluas ke bawah ke bagian tegmentum basal dari mesensefalon.

## Pusat Hukuman

Stimulator yang telah dibicarakan sebelumnya dapat juga diberi sambungan sehingga stimulus ke otak berlangsung terusmenerus *kecuali* bila pengungkit ditekan. Pada kasus ini,

hewan tersebut tak akan menekan pengungkit untuk mematikan stimulus bila ternyata elektrodanya ditempatkan pada salah satu area ganjaran; namun bila elektroda tersebut berada di area tertentu lainnya, hewan tersebut segera belajar menghentikan stimulus. Perangsangan pada area ini menyebabkan hewan tersebut menunjukkan gejala-gejala tidak senang, takut, panik, rasa sakit, rasa terhukum, dan bahkan penyakit.

Dengan menggunakan cara ini, dapat ditemukan area yang paling poten bagi rasa terhukum dan kecenderungan untuk menghindar, yaitu terdapat di area abu-abu sentral di sekeliling akuaduktus Sylvii di mesensefalon dan yang menyebar ke atas ke zona periventrikuler hipotalamus dan talamus. Area rasa terhukum yang tak begitu kuat ditemukan di beberapa lokasi amigdala dan hipokampus. Sangatlah menarik terutama bahwa perangsangan pada pusat rasa terhukum ini sering kali dapat menghambat pusat-pusat ganjaran dan pusat rasa senang secara sempurna, yang menunjukkan bahwa *rasa terhukum dan rasa takut dapat terjadi mendahului rasa senang dan rasa ganjaran.*

### Rasa Marah—Hubungannya dengan Pusat Rasa Terhukum.

Pola marah *(rage pattern)* merupakan suatu pola emosi yang melibatkan pusat rasa terhukum pada hipotalamus dan struktur limbik lain, pola ini juga mempunyai ciri-ciri tersendiri yang dapat digambarkan sebagai berikut.

Perangsangan yang *kuat* pada pusat rasa terhukum di otak, khususnya pada *zona periventrikular hipotalamus* dan pada *hipotalamus lateral*, menyebabkan hewan (1) membangun sikap mempertahankan diri, (2) mengeluarkan cakarnya, (3) mengangkat ekor, (4) mendesis, (5) meludah, (6) menggeram, dan (7) mendirikan bulu-bulu tubuh, membuka matanya lebar-lebar, dan melebarkan pupil. Selanjutnya, gangguan yang paling ringan saja sudah dapat menyebabkan hewan itu ingin menyerang dengan buas. Perilaku ini hampir selalu timbul pada hewan yang dihukum dengan begitu kejamnya, dan merupakan pola perilaku yang disebut *rasa marah.*

Untungnya, pada hewan normal, fenomena rasa marah ini terutama dicegah oleh adanya sinyal inhibisi dari nuklei ventromedial hipotalamus. Selain itu, bagian hipokampus dan korteks limbik anterior, terutama pada girus-singuli anterior dan girus subkalosum, dapat membantu menekan fenomena rasa marah ini.

**Ketenangan dan Kejinakan.** Sebenarnya pola emosional yang berlawanan dapat juga terjadi bila pusat rasa ganjaran dirangsang; yakni timbul ketenangan (*placidity*) dan kejinakan (*tameness*).

### Makna Rasa Ganjaran atau Rasa Terhukum pada Perilaku

Hampir segala sesuatu yang kita lakukan berkaitan dengan rasa ganjaran dan rasa terhukum. Bila melakukan tindakan yang ternyata mendapat ganjaran, kita akan meneruskan tindakan tersebut, namun bila ternyata menyebabkan kita terhukum, kita akan menghentikan tindakan tersebut. Oleh karena itu, tak diragukan lagi bahwa pusat rasa ganjaran dan pusat rasa terhukum merupakan salah satu hal pengendali penting untuk seluruh aktivitas tubuh, hasrat, rasa enggan, dan motivasi kita.

**Efek Tranquilizer terhadap Pusat Ganjaran atau Pusat Terhukum.** Pemberian tranquilizer (obat penenang), misalnya klorpromazin, biasanya menghambat pusat-pusat rasa ganjaran dan rasa terhukum, sehingga mengurangi reaksi afektif hewan. Oleh karena itu, dianggap bahwa kerja obat penenang pada keadaan psikotik ialah dengan cara menekan sebagian besar area perilaku yang penting dalam hipotalamus dan regio otak limbik yang berkaitan dengan area tersebut.

### Makna Ganjaran atau Hukuman pada Proses Belajar dan Memori—Habituasi atau Penguatan

Penelitian terhadap hewan telah menunjukkan bahwa semua pengalaman sensorik yang menimbulkan rasa ganjaran atau rasa terhukum hampir tidak dapat diingat sama sekali. Rekaman listrik dari otak memperlihatkan bahwa stimulus sensorik yang baru saja dirasakan hampir selalu merangsang beragam area pada korteks serebri. Namun, bila pengalaman sensorik tidak menimbulkan rasa ganjaran atau rasa terhukum, pengulangan stimulus yang terus-menerus cenderung memadamkan seluruh respons kortikal serebri. Yaitu, hewan tersebut menjadi *terhabituasi* terhadap stimulus sensorik spesifik tersebut, dan selanjutnya mengabaikannya.

Bila stimulus *ternyata* menimbulkan rasa ganjaran atau rasa terhukum bukan sikap acuh tak acuh, dengan rangsangan berulang-ulang, respons kortikal serebri justru menjadi semakin kuat, dan respons itu dikatakan mengalami *penguatan*. Jadi, pada hewan itu lalu timbul jejak memori yang kuat terhadap sensasi ganjaran atau sensasi terhukum, namun sebaliknya, membentuk rasa terbiasa terhadap berbagai stimulus sensorik.

Jelaslah bahwa pusat-pusat rasa ganjaran dan rasa terhukum di sistem limbik sangat berperan untuk menyaring informasi-infomasi yang kita pelajari, biasanya menyingkirkan lebih dari 99 persen dan memilih kurang dari 1 persen untuk disimpan.

## Fungsi Spesifik Bagian-Bagian Lain Sistem Limbik

### Fungsi Hipokampus

Hipokampus merupakan bagian korteks serebri yang memanjang, melipat ke dalam untuk membentuk lebih banyak bagian dalam ventrikel lateralis. Salah satu ujung hipokampus berbatasan dengan nuklei amigdaloid, serta sepanjang perbatasan lateralnya bersatu dengan girus parahipokampus, yang merupakan korteks serebri pada permukaan luar ventromedial lobus temporalis.

Hipokampus (dan struktur lobus temporalis dari parietalis yang berdekatan dengannya, bersama-sama disebut *formasio hipokampus*) mempunyai banyak sekali hubungan, tetapi kebanyakan tidak langsung, dengan sebagian besar korteks serebri seperti halnya dengan struktur-struktur basalis sistem limbik-amigdala, hipotalamus, septum, dan korpus mamilaria. Hampir setiap jenis pengalaman sensorik menyebabkan aktivasi sedikitnya di beberapa bagian hipokampus, dan hipokampus kemudian menyebarkan sinyal-sinyal keluar menuju talamus anterior, hipotalamus, dan bagian lain sistem limbik, terutama melalui *forniks*, yaitu jaras penghubung utama. Jadi, hipokampus merupakan saluran tambahan yang dilewati oleh sinyal sensorik yang masuk, yang dapat memulai reaksi perilaku dengan tujuan yang berbeda. Seperti halnya pada struktur-struktur limbik lain, perangsangan pada berbagai area dalam hipokampus hampir

selalu dapat menyebabkan salah satu dari berbagai pola perilaku, misalnya kepuasan, rasa marah, ketidakpedulian, atau dorongan seks yang berlebihan

Gambaran lain dari hipokampus ialah bahwa hipokampus dapat menjadi terangsang secara berlebihan. Sebagai contoh, rangsangan listrik yang lemah dapat menyebabkan kejang epilepsi terfokus di area kecil hipokampus. Hal itu sering berlangsung selama beberapa detik sesudah rangsangan selesai. Hal ini menimbulkan kesan bahwa pada kondisi fungsional yang normal, hipokampus dapat memperpanjang sinyal-sinyal yang keluar. Selama berlangsungnya kejang hipokampus, orang tersebut mengalami berbagai efek psikomotor, termasuk penghidu, penglihatan, pendengaran, perabaan, dan tipe halusinasi lain yang tak dapat ditekan selama berlangsungnya kejang, walaupun sebenarnya pasien pada saat itu tidak kehilangan kesadarannya dan ia mengetahui bahwa halusinasi yang dialaminya itu tidak berdasarkan kenyataan. Mungkin salah satu alasan timbulnya hipereksitabilitas hipokampus ini adalah karena hipokampus memiliki berbagai tipe korteks dari setiap bagian serebrum, dan hanya mempunyai tiga lapisan sel saraf di beberapa area tersebut, jadi tidak seperti bagian korteks serebrum lainnya yang mengandung enam lapisan sel saraf.

## Peran Hipokampus dalam Pembelajaran

**Efek Pengangkatan Bilateral Hipokampus-Ketidak mampuan Belajar.** Pada pengobatan beberapa pasien epilepsi, telah dilakukan tindakan operasi pengangkatan bagian hipokampus di kedua sisi (bilateral). Ternyata pasien dapat memanggil kembali sebagian besar ingatan yang telah dipelajari sebelumnya dengan memuaskan. Namun, sering kali pasien tak dapat mempelajari informasi baru yang didasarkan pada simbol verbal. Pada kenyataannya, sering kali pasien bahkan tak dapat mempelajari nama atau wajah orang yang ditemuinya setiap hari. Pasien untuk sesaat masih dapat mengingat peristiwa yang berlangsung selama ia melakukan suatu aktivitas. Jadi, pasien itu masih mempunyai memori jangka pendek selama beberapa detik sampai satu atau dua menit, walaupun kemampuannya untuk membentuk memori selama lebih dari beberapa menit telah seluruhnya atau hampir seluruhnya hilang. lni adalah fenomena yang disebut *amnesia anterograd* yang telah dibahas pada Bab 57.

**Fungsi Teoretis Hipokampus pada Pembelajaraan** Hipokampus pada mulanya merupakan bagian korteks olfaktorius. Pada banyak hewan tingkat rendah, korteks tersebut sangat berperan dalam menentukan apakah hewan akan memakan makanan tertentu, apakah bau dan benda tertentu menunjukkan bahaya, atau apakah bau ini menimbulkan minat seksual, jadi dalam membuat keputusan yang berhubungan dengan hidup atau mati. Pada evolusi pembentukan otak di masa yang sangat awal, hipokampus mungkin merupakan sekumpulan neuron yang mempunyai mekanisme penentu pada keadaan kritis, yang menentukan makna sinyal sensorik penting yang masuk. Segera setelah kemampuan untuk membuat keputusan kritis ini terbentuk, diduga sisa bagian otak lainnya juga mulai berhubungan dengan hipokampus untuk pembuatan keputusan. Oleh karena itu, jika hipokampus memberikan sinyal bahwa masukan neuron tertentu bersifat penting, kemungkinan besar informasi tersebut akan disimpan menjadi memori.

Jadi, seseorang dengan cepat menjadi terbiasa terhadap stimulus yang sama namun ia dengan tekun mempelajari setiap pengalaman sensorik yang dapat menimbulkan rasa senang atau rasa sakit. Namun, seperti apakah mekanisme terjadinya hal tersebut? Telah diduga bahwa hipokampus yang menyebabkan timbulnya dorongan untuk mengubah memori jangka pendek menjadi memori jangka panjang artinya, hipokampus mengirimkan sinyal atau sinyal-sinyal yang tampaknya membuat pikiran *berulang-ulang melatih* informasi baru sampai menjadi memori yang tersimpan permanen. Apa pun mekanismenya, tanpa hipokampus, tak akan timbul *konsolidasi* memori jangka panjang dari jenis verbal atau jenis simbolik.

## Fungsi Amigdala

Amigdala merupakan kompleks beragam nukleus kecil yang terletak tepat di bawah korteks serebri dan tiang (pole) medial anterior setiap lobus temporalis. Amigdala mempunyai banyak sekali hubungun dua jalur dengan hipotalamus seperti juga dengan daerah sistem limbik lainnya.

Pada hewan tingkat rendah, amigdala sangat berkaitan dengan rangsangan olfaktori dan yang berhubungan dengan otak limbik. Bahkan, dalam Bab 53 telah ditekankan bahwa salah satu bagian utama traktus olfaktorius berakhir di bagian amigdala yang disebut *nuklei kortikomedial*, yang terletak tepat di bawah korteks serebri di dalam area piriformis olfaktorius lobus temporalis. Pada manusia, ada bagian lain dari amigdala, yakni nuklei basolateral yang jauh lebih berkembang daripada bagian olfaktorius tersebut, dan peranannya penting pada banyak aktivitas perilaku yang umurnnya tidak berhubungan dengan stimulus olfaktorius.

Amigdala menerima sinyal persarafan dari semua bagian korteks limbik seperti juga dari neokorteks lobus temporalis, parietalis dan oksipitalis terutama dari area asosiasi auditorik dan area asosiasi visual. Oleh karena hubungan yang multipel ini, amigdala disebut "jendela", yang dipakai oleh sistem limbik untuk melihat kedudukan seseorang di dunia. Sebaliknya, amigdala mengirimkan sinyal-sinyal (1) kembali ke area kortikal yang sama ini, (2) ke hipokampus, (3) ke septum, (4) ke talamus, dan (5) khususnya ke hipotalamus.

**Efek Perangsangan Amigdala.** Pada umumnya, perangsangan pada amigdala dapat menyebabkan efek yang hampir serupa dengan efek akibat perangsangan langsung hipotalamus, ditambah dengan efek lain. Efek yang diawali dari amigdala kemudian dikirim melalui hipotalamus meliputi (1) peningkatan atau penurunan tekanan arteri, (2) meningkatkan atau menurunkan frekuensi denyut jantung, (3) meningkatkan atau menurunkan motilitas dan sekresi gastrointestinal, (4) defekasi atau mikturisi, (5) dilatasi pupil atau, kadangkala, konstriksi, (6) piloereksi, (7) sekresi berbagai hormon hipofisis anterior, terutama hormon gonadotropin dan adrenokortikotropik.

Di samping efek yang dikirimkan melalui hipotalamus ini, perangsangan amigdala juga dapat menimbulkan beberapa macam pergerakan involunter, yakni (1) pergerakan tonik, seperti mengangkat kepala atau membungkukkan badan, (2) pergerakan melingkar, (3) kadang pergerakan klonik, ritmis; dan (4) berbagai macam pergerakan yang berkaitan dengan penciuman dan makan, seperti menjilat, mengunyah, dan menelan.

Selain itu, perangsangan pada nuklei amigdala tertentu dapat menimbulkan pola marah, melarikan diri, rasa terhukum, nyeri yang sangat, dan rasa takut seperti pola rasa marah yang dicetuskan oleh hipotalamus, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Perangsangan pada nuklei amigdaloid lainnya dapat menimbulkan reaksi rasa ganjaran dan rasa senang

Akhirnya, perangsangan pada bagian amigdala yang lain dapat menimbulkan aktivitas seksual seperti ereksi, pergerakan persetubuhan, ejakulasi, ovulasi, aktivitas uterus, dan persalinan prematur.

**Efek Ablasi Amigdala Bilateral — Sindroma Bucy.** Pada seekor monyet bila bagian anterior kedua lobus temporalisnya dirusak, keadaan ini tidak hanya menghilangkan bagian korteks temporal namun juga bagian amigdala yang terletak di dalam bagian lobus temporalis ini. Keadaan tersebut menyebabkan timbulnya perubahan perilaku yang disebut *sindrom Kliiver-Bucy*, yang ditunjukkan oleh seekor hewan yang (1) bersifat tidak takut terhadap apa pun, (2) mempunyai keingintahuan yang ekstrem tentang segala sesuatu, (3) cepat menjadi lupa, (4) mempunyai kecenderungan untuk menaruh segala sesuatu pada mulutnya dan kadang bahkan mencoba memakan benda yang padat, dan (5) sering kali mempunyai dorongan seksual yang kuat sehingga berusaha menyetubuhi hewan yang masih imatur, hewan dengan jenis kelamin yang salah, atau bahkan hewan yang berbeda spesiesnya. Walaupun pada manusia, jarang dijumpai lesi yang sama, pasien kelainan ini akan menunjukkan pola perilaku yang tak begitu berbeda dengan monyet.

**Fungsi Keseluruhan Amigdala.** Tampaknya amigdala merupakan area perilaku kesadaran yang bekerja pada tingkat tak sadar. Amigdala juga tampaknya berproyeksi pada jalur sistem limbik seseorang dalam hubungannya dengan alam sekitar dan alam pikiran. Berlandaskan pada informasi ini, amigdala dianggap membuat respons perilaku seseorang sesuai dengan setiap keadaan.

## Fungsi Korteks Limbik

Bagian sistem limbik yang paling sedikit dimengerti adalah cincin korteks serebri, yang disebut *korteks limbik,* yang mengelilingi struktur-struktur subkortikal limbik. Korteks ini berfungsi sebagai zona transisi yang dilewati oleh sinyal-sinyal yang dikirimkan dari bagian lain korteks otak ke sistem limbik dan juga ke arah yang berlawanan. Oleh karena itu, korteks limbik berfungsi sebagai *area asosiasi serebrum untuk mengendalikan perilaku.*

Perangsangan berbagai regio korteks limbik akan menggagalkan fungsi korteks limbik ini. Namun, seperti halnya regio-regio lain sistem limbik, pola perilaku tersebut dapat juga dicetuskan dengan merangsang daerah spesifik pada korteks limbik. Demikian juga, ablasi beberapa area korteks limbik dapat menimbulkan perubahan yang persisten pada perilaku hewan, yaitu sebagai berikut.

**Ablasi Korteks Temporalis Anterior.** Bila dilakukan ablasi kedua sisi (bilateral) korteks temporalis anterior, amigdala hampir selalu ikut rusak. Hal ini telah dibicarakan sebelumnya pada bab ini, dan telah ditekankan bahwa dapat terjadi sindrom Kliiyer-Bucy. Perilaku hewan tersebut terutama menjadi liar, mau menyelidiki segala objek, mempunyai dorongan seksual yang besar terhadap hewan yang tidak sesuai atau bahkan terhadap benda-benda mati, dan kehilangan semua rasa takutnya dan sekaligus membuat hewan itu menjadi jinak.

**Ablasi Korteks Frontal Orbital Posterior.** Pengangkatan secara bilateral bagian posterior korteks frontal orbital sering kali menyebabkan hewan tak bisa tidur (insomnia) yang berhubungan dengan kegelisahan motorik yang hebat, menjadi tak dapat duduk tenang dan terus-menerus bergerak.

**Ablasi Girus Singuli Anterior dan Girus Subkalosum** Girus singuli anterior dan girus subkalosum merupakan bagian korteks limbik yang menghubungkan korteks prefrontal serebri dengan struktur-struktur limbik subkortikal. Kerusakan kedua sisi girus ini menyebabkan pusat marah di septum dan hipotalamus teriepas dari pengaruh hambatan prefrontal. Oleh karena itu, hewan menjadi ganas dan menyerang segala sesuatu melebihi keadaan normalnya.

**Ringkasan.** Sampai tersedia informasi lebih lanjut, mungkin lebih baik menyatakan bahwa regio kortikal dari sistem limbik menempati posisi hubungan intermedia antara fungsi area spesifik korteks serebri dan fungsi struktur-struktur limbik subkortikal untuk pengaturan pola perilaku. Jadi, pada korteks temporalis anterior, terutama dapat kita jumpai adanya asosiasi pengecapan (gustatori) dan penghidu (olfaktori). Dalam girus parahipokampus dapat dijumpai adanya kecenderungan bagi asosiasi auditorik kompleks dan juga asosiasi pikiran kompleks yang dicetuskan oleh area Wernicke lobus temporalis posterior. Di bagian tengah dan posterior korteks singuli, cukup beralasan bila diduga terjadi asosiasi sensorimotorik perilaku.

## Daftar Pustaka


Adell A, Celada P, Abellan MT, et al: Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei, *Brain Res Brain Res Rev* 39:154, 2002.

Bechara A, Damasio H, Damasio AR: Role of the amygdala in decision-making, *Ann N Y Acad Sci* 985:356, 2003.

Bird CM, Burgess N: The hippocampus and memory: insights from spatial processing, *Nat Rev Neurosci* 9:182, 2008.

Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, et al: Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory, *Neuron* 62:757, 2009.

Guillery RW: Branching thalamic afferents link action and perception, *J Neurophysiol* 90:539, 2003.

Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, et al: Descending control of nociception: **Specificity, recruitment and plasticity, *Brain Res Rev* 60:214, 2009. Holland PC, Gallagher M: Amygdala—frontal interactions and reward** expectancy, *Curr Opin Neurobiol* 14:148, 2004.

Joels M, Verkuyl JM, Van Riel E: Hippocampal and hypothalamic function after chronic stress, *Ann N Y Acad Sci* 1007:367, 2003.

Jones EG: Synchrony in the interconnected circuitry of the thalamus and cerebral cortex, *Ann N Y Acad Sci* 1157:10, 2009.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science,* ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

LeDoux JE: Emotion circuits in the brain, *Annu Rev Neurosci* 23:155, 2000. Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain, *News Physiol Sci* 19:22, 2004.

Neves G, Cooke SF, Bliss TV: Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality, *Nat Rev Neurosci* 9:65, 2008.

Pessoa L: On the relationship between emotion and cognition, *Nat Rev Neurosci* 9:148, 2008.

Phelps EA, LeDoux JE: Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior, *Neuron* 48:175, 2005. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S: Stress, memory and the amygdala, *Nat Rev Neurosci* 10:423, 2009.

Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, et al: The amygdaloid complex: anatomy and physiology, *Physiol Rev* 83:803, 2003.

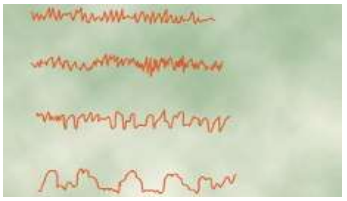
Sara SJ: The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition, *Nat Rev Neurosci* 10:211, 2009.

Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses, *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.

Vann SD, Aggleton JP: The mammillary bodies: two memory systems in one? *Nat Rev Neurosci* 5:35, 2004.

Woods SC, D'Alessio DA: Central control of body weight and appetite, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S37, 2008.

# Aktivitas Otak—Tidur, Gelombang Otak, Epilepsi, Psikosis



Kita semua menyadari adanya berbagai keadaan aktivitas otak, yang meliputi kegiatan tidur, keadaan siaga, perangsangan yang ekstrem, dan bahkan berbagai macam suasana hati, seperti rasa riang gembira, depresi, dan rasa takut. Semua keadaan ini adalah akibat berbagai daya pengaktivasi atau penginhibisi yang biasanya timbul dalam otak itu sendiri. Pada Bab 58, kita mulai membicarakan sebagian subjek ini ketika kita membahas mengenai berbagai sistem yang mampu mengaktifkan sejumlah besar bagian otak. Dalam hal in kita membahas secara singkat mengenai keadaan yang spesifik dari aktivitas otak, dimulai dengan tidur.

## Tidur

Tidur didefinisikan sebagai suatu keadaan tak sadar yang dapat dibangunkan dengan pemberian rangsang sensorik atau dengan rangsang lainnya. Tidur harus dibedakan dengan *koma*, yang merupakan keadaan tak sadar yang tidak dapat dibangunkan. Terdapat berbagai tahap dalam tidur, dari tidur yang sangat ringan sampai tidur yang sangat dalam; para peneliti tidur juga membagi tidur menjadi dua tipe yang secara keseluruhan berbeda, yang memiliki kualitas yang berbeda pula, yakni sebagai berikut.

**Dua Tipe Tidur—Tidur Gelombang-Lambat dan Tidur *Rapid Eye Movement* (REM).** Setiap malam, seseorang mengalami dua tipe tidur yang saling bergantian satu sama lain. Tipe ini disebut (1) *tidur gelombang-lambat*, yang gelombang otaknya sangat kuat dan frekuensinya rendah, seperti yang akan kita bahas kemudian, dan (2) *tidur dengan pergerakan mata yang cepat (REM sleep)*, pada tipe tidur ini mata bergerak dengan cepat meskipun orang tetap tidur.

Setiap malamnya, sebagian besar masa tidur terdiri atas gelombang lambat yang bervariasi; yakni tidur yang nyenyak/dalam dan tenang yang dialami seseorang pada jam-jam pertama tidur sesudah terjaga selama beberapa jam sebelumnya. Di pihak lain, tidur REM timbul dalam episode-episode dan meliputi sekitar 25 persen dani seluruh masa tidur pada orang dewasa; setiap episode normalnya terjadi kembali setiap 90 menit. Tipe tidur ini tak begitu tenang, dan biasanya berhubungan dengan mimpi yang seolah-olah nyata

### Tidur Gelombang-Lambat

Kebanyakan dari kita dapat mengerti sifat-sifat tidur gelombang lambat yang dalam dengan mengingat saat-saat terakhir kita tetap terjaga selama lebih dari 24 jam, dan kemudian tidur nyenyak yang terjadi dalam satu jam pertama setelah mulai tidur. Tahap tidur ini begitu tenang dan dapat dihubungkan dengan penurunan tonus pembuluh darah perifer dan fungsi-fungsi vegetatif tubuh lain. Contohnya, tekanan darah, frekuensi pernapasan, dan laju metabolisme basal akan berkurang 10 sampai 30 persen.

Walaupun tidur gelombang lambat sering disebut "tidur tanpa mimpi," namun sebenarnya pada tahap tidur ini sering timbul mimpi dan kadang-kadang bahkan mimpi buruk terjadi selama tidur gelombang lambat. Perbedaan antara mimpi-mimpi yang timbul sewaktu tahap tidur gelombang lambat dan mimpi pada tidur REM adalah bahwa mimpi yang timbul pada tahap tidur REM lebih sering melibatkan aktivitas otot tubuh, dan mimpi pada tahap tidur gelombang lambat biasanya tak dapat diingat. Jacli, selama tidur gelombang lambat, tidak terjadi konsolidasi mimpi dalam memori.

### Tidur REM (Tidur Paradoksal, Tidur Desinkronisasi)

Sepanjang tidur malam yang normal, tidur REM yang berlangsung 5 sampai 30 menit biasanya muncul rata-rata setiap 90 menit. Bila seseorang sangat mengantuk, setiap tidur REM berlangsung singkat dan bahkan mungkin tak ada. Sebaliknya, saat orang menjadi makin lebih nyenyak sepanjang malamnya, durasi tidur REM juga makin lama.

Tidur REM mempunyai beberapa karakteristik penting sebagai berikut.

1. Tidur REM merupakan bentuk tidur aktif yang biasanya disertai mimpi dan pergerakan otot tubuh yang aktif.
2. Seseorang lebih sukar dibangunkan oleh rangsangan sensorik selama tidur gelombang lambat, namun orang-orang terbangun secara spontan di pagi hari saat episode tidur REM.
3. Tonus otot di seluruh tubuh sangat berkurang, dan ini menunjukkan adanya hambatan yang kuat pada area pengendalian otot di spinal.
4. Frekuensi denyut jantung dan pernapasan biasanya menjadi tak teratur, dan ini merupakan sifat dani keadaan tidur dengan mimpi.

5. Walaupun ada hambatan yang sangat kuat pada otot-otot perifer, masih timbul gerakan otot yang tidak teratur. Keadaan ini khususnya mencakup gerakan mata yang cepat.
6. Pada tidur REM, otak menjadi sangat aktif, dan metabolisme di seluruh otak meningkat sebanyak 20 persen. Pada elektroensefalogram (EEG) terlihat pola gelombang otak yang serupa dengan yang terjadi selama keadaan siaga. Tidur tipe ini disebut juga tidur paradoksal karena hal ini bersifat paradoks, yaitu seseorang dapat tetap tertidur walaupun aktivitas otaknya meningkat.

Ringkasnya, tidur REM merupakan tipe tidur saat otak benar-benar dalam keadaan aktif. Namun, aktivitas otak tidak disalurkan ke arah yang sesuai agar orang itu siaga penuh terhadap keadaan sekelilingnya sehingga, orang tersebut benar-benar tertidur.

## Teori Dasar Tidur

**Proses Penghambatan Aktif Diduga sebagai Penyebab Tidur.** Ada teori lama yang menyatakan bahwa area eksitasi pada batang otak bagian atas, yang disebut *sistem aktivasi retikuler* mengalami kelelahan setelah seharian terjaga sehingga menjadi tidak aktif. Keadaan ini disebut *teori pasif dari tidur*. Percobaan penting telah mengubah pandangan ini ke teori yang lebih baru *bahwa tidur disebabkan oleh proses penghambatan aktif* hal ini terbukti bahwa pemotongan batang otak setinggi regio midpons menghasilkan otak dengan korteks yang tak pernah tidur. Dengan kata lain, suatu pusat yang terletak di bawah tingkat midpons pada batang otak, yang diperlukan untuk menyebabkan tidur dengan cara menghambat bagian-bagian otak lainnya.

## Pusat-Pusat Persarafan, Substansi Neurohumoral, dan Mekanisme yang dapat Menyebabkan Tidur kemungkinan Peran Spesifik Serotonin

Perangsangan pada beberapa daerah spesifik otak dapat menimbulkan keadaan tidur dengan sifat-sifat yang mendekati keadaan tidur alami. Beberapa cara perangsangan ini adalah sebagai berikut.

1. Daerah perangsangan yang paling mencolok yang dapat menimbulkan keadaan tidur alami adalah *nuklei rafe (raphe) yang terletak di separuh bagian bawah pons dan di medula*. Nuklei ini merupakan suatu lembaran tipis neuron khusus yang terletak pada garis tengah. serat-serat saraf dari nuklei ini menyebar setempat di formasio retikularis batang otak dan juga ke atas menuju talamus, hipotalamus, sebagian besar daerah sistem limbik, dan bahkan neokorteks serebrum. Selain itu, serat-serat ini juga menyebar ke bawah menuju medula spinalis, dan berakhir di radiks posterior tempat serat ini dapat menghambat sinyal-sinyal yang masuk termasuk nyeri, seperti yang telah dibicarakan pada Bab 48. Banyak ujung serat-serat dan neuron rafe ini menyekresikan serotonin. Bila seekor hewan diberi obat yang menghambat pembentukan serotonin, hewan tersebut sering kali tidak dapat tidur selama beberapa hari berikutnya. Oleh karena itu, serotonin dianggap merupakan zat transmiter yang dihubungkan dengan timbulnya keadaan tidur.
2. Perangsangan beberapa area di *nukleus traktus solitarius* juga dapat menimbulkan tidur. Nukleus ini merupakan daerah terminal di medula dan pons yang dilewati oleh sinyal sensorik viseral yang masuk melalui nervus vagus dan nervus glossofaringeus.
3. Tidur dapat ditimbulkan melalui perangsangan bebera- pa regio pada diensefalon termasuk (1) bagian rostral hipotalamus, terutama area suprakiasma, dan (2) suatu area yang terkadang dijumpai di nukleus difus talamus.

**Lesi pada Pusat-Pusat Pencetus Tidur dapat Menyebabkan Keadaan Siaga yang Terus-menerus.** Lesi berlainan di *nuklei rafe* menimbulkan keadaan siaga yang ekstrem. Keadaan ini juga timbul bila ada lesi bilateral di *area suprakiasma bagian medial dan rostral pada hipotalamus anterior*. Pada kedua contoh tersebut, nuklei retikuler eksitatorik pada mesensefalon dan pons bagian atas tampaknya terbebas dari hambatan, sehingga menimbulkan keadaan siaga penuh. Bahkan, kadang-kadang lesi hipotalamus anterior dapat menyebabkan timbulnya keadaan yang sangat siaga sehingga hewan dapat mati akibat kelelahan.

**Substansi Transmiter Lain yang Mungkin Berkaitan dengan Tidur.** Penelitian telah membuktikan bahwa keadaan tidur dapat dicetuskan bila ke dalam sistem ventrikel otak seekor hewan disuntikkan cairan serebrospinal dan darah atau urine yang mengandung suatu zat yang akan menyebabkan tidur bila cairan tersebut diambil dari hewan lain yang dibuat terjaga selama beberapa hari. Suatu zat yang telah diidentifikasi adalah *muramil peptida*, yaitu suatu substansi dengan berat molekul rendah yang menumpuk dalam cairan serebrospinal dan urine hewan yang terjaga selama beberapa hari. Bila substansi pencetus tidur ini disuntikkan beberapa mikrogram saja ke dalam ventrikel ketiga, dalam waktu beberapa menit akan timbul keadaan tidur alami, dan hewan tersebut tetap tertidur selama beberapa jam. Zat lain yang berefek serupa dalam menyebabkan tidur adalah suatu nonapeptida yang diisolasi dari darah hewan yang tertidur. Dari jaringan neuron di batang otak hewan yang dibuat terjaga selama beberapa hari, masih dapat diisolasikan faktor tidur yang ketiga, yang belum diidentifikasi secara molekular. Keadaan siaga yang berkepanjangan dapat menyebabkan akumulasi progresif suatu faktor pencetus tidur atau beberapa faktor di batang otak atau cairan serebrospinal yang dapat menyebabkan keadaan tidur.

**Kemungkinan Penyebab Tidur REM.** Sampai saat ini, masih belum dimengerti mengapa keadaan tidur dengan gelombang lambat secara periodik diselingi oleh keadaan tidur REM. Akan tetapi, obat yang kerjanya menyerupai asetilkolin akan meningkatkan timbulnya tidur REM. Oleh karena itu, muncul postulat bahwa neuron-neuron besar pada formasio retikularis batang otak bagian atas yang menyekresi asetilkolin mungkin, melalui serat eferennya yang panjang, mengaktifkan sebagian besar daerah otak. Keadaan ini secara teoretis dapat menimbulkan aktivitas yang berlebihan pada daerah-daerah tertentu di otak selama berlangsungnya tidur REM, walaupun sinyal-sinyalnya tidak dikirimkan ke daerah otak yang sesuai untuk menimbulkan keadaan terjaga yang disadari, yang merupakan sifat keadaan siaga.

## Siklus antara Keadaan Tidur dan Keadaan jaga

Dalam pembicaraan sebelumnya hanya diketahui tentang area neuron, transmiter, dan mekanisme yang berhubungan dengan

tidur. Pembahasan tersebut tidak menjelaskan tentang siklus serta cara kerja timbal balik siklus tidur terjaga. Mengenai keadaan ini, belum ada penjelasan yang pasti. Oleh karena itu, kita dapat menduga adanya kemungkinan mekanisme yang menimbulkan siklus tidur terjaga.

Bila pusat tidur *tidak* diaktifkan, nuklei pengaktivasi retikular di mesensefalon dan pons bagian atas akan terbebas dari inhibisi, yang memungkinkan nuklei pengaktivasi retikular ini menjadi aktif secara spontan. Keadaan ini selanjutnya akan merangsang korteks serebri dan sistem saraf perifer, yang keduanya kemudian mengirimkan banyak sinyal *umpan balik positif* kembali ke nuklei retikuler yang sama agar sistem ini tetap aktif. Oleh karena itu, begitu timbul keadaan terjaga, ada kecenderungan secara alami untuk mempertahankan keadaan ini melalui aktivitas umpan balik positif tersebut.

Kemudian, sesudah otak tetap aktif selama beberapa jam, neuron-neuron itu sendiri dalam sistem aktivasi mungkin menjadi letih. Akibatnya, siklus umpan balik positif di antara nuklei retikular mesensefalon dan korteks akan memudar dan pengaruh perangsang tidur dari pusat tidur akan mengambil alih, sehingga timbul peralihan yang cepat dari keadaan jaga menjadi keadaan tidur.

Seluruh teori ini dapat menjelaskan timbulnya peralihan yang cepat dari keadaan tidur menjadi keadaan jaga dan dari keadaan jaga menjadi keadaan tidur. Teori ini juga dapat menjelaskan keadaan terbangun dari tidur (*arousal*), keadaan insomnia yang timbul ketika pikiran seseorang dipenuhi oleh suatu pikiran, dan keadaan jaga yang dapat ditimbulkan oleh aktivitas fisik tubuh.

## Fungsi Fisiologis Tidur Belum Diketahui

Terdapat keraguan bahwa tidur mempunyai fungsi penting. Tidur terdapat pada semua mamalia dan setelah tidak tidur secara total biasanya terdapat periode "kompensasi" atau "banyak tidur"; setelah kekurangan tidur REM atau tidur gelombang-lambat, juga terdapat peningkatan pada tingkatan tidur spesifik tersebut. Bahkan hambatan ringan untuk tidur yang berlangsung beberapa hari dapat menurunkan kinerja kognitif maupun fisik, keseluruhan produktivitas, dan kesehatan seseorang. Pentingnya tidur dalam homeostasis mungkin paling nyata didemonstrasikan oleh adanya fakta bahwa tikus yang kekurangan tidur untuk 2 sampai 3 minggu dapat mati. Lepas dari kenyataan bahwa tidur memang penting, pengetahuan kita tentang mengapa tidur merupakan bagian esensial dari kehidupan masih sangat terbatas.

Keadaan tidur menimbulkan dua macam efek fisiologis utama: pertama, efek pada sistem sarafnya sendiri, dan kedua, efek pada sistem fungsional tubuh lainnya. Efek pada sistem saraf pusat tampaknya jauh lebih penting, sebab setiap orang yang mengalami transeksi medula spinalis setinggi leher (dan karenanya tak mempunyai siklus tidur terjaga di bawah daerah pemotongan) tidak akan memperlihatkan efek yang berbahaya pada tubuh di bawah tingkat pemotongan yang dianggap merupakan tempat asal timbulnya siklus tidur terjaga.

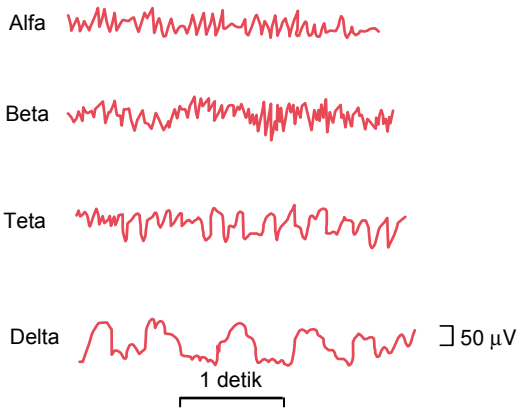
Akan tetapi, kekurangan tidur tentu saja akan memengaruhi fungsi sistem saraf pusat. Keadaan terjaga yang berkepanjangan sering dihubungkan dengan gangguan proses berpikir yang progresif, dan kadang-kadang bahkan dapat menyebabkan aktivitas perilaku yang abnormal. Kita semua telah mengetahui bahwa kelambanan pikiran semakin bertambah menjelang akhir periode jaga yang berkepanjangan, namun selain itu, seseorang dapat menjadi mudah tersinggung, atau bahkan menjadi psikotik sesudah keadaan jaga yang dipaksakan. Oleh karena itu, kita dapat menganggap bahwa tidur, melalui berbagai cara, dapat memulihkan tingkat aktivitas normal dan "keseimbangan" normal di antara berbagai bagian sistem saraf pusat. Hal ini tampaknya seperti keadaan "kembali ke titik nol" ("*rezeroing*") pada sebuah komputer yang aktivitas listriknya analog dengan otak, yang dipakai terus-menerus, karena semua jenis komputer ini secara bertahap akan kehilangan "garis dasar" kerjanya; cukup beralasan untuk menganggap bahwa efek-efek yang sama juga timbul pada sistem saraf pusat, karena penggunaan yang berlebihan beberapa area otak selama siaga dengan mudah mengganggu keseimbangan sistem saraf yang tersisa.

Tidur dipostulatkan untuk melayani banyak fungsi termasuk (1) maturasi persarafan, (2) fasilitasi proses belajar atau memori, (3) kognisi, dan (4) lalu-lintas dani energi metabolisme. Terdapat beberapa bukti untuk setiap fungsi tersebut, demikian pula tujuan fisiologis tidur, namun bukti yang mendukung setiap ide tersebut merupakan tantangan. Kita dapat menganggap bahwa *nilai utama tidur adalah untuk memulihkan keseimbangan alami di antara pusat-pusat neuron*. Namun demikian, fungsi fisiologis yang spesifik dari tidur masih menjadi suatu misteri, dan banyak yang dapat diteliti dari kegiatan tidur ini.

## Gelombang Otak

Perekamam listrik dari permukaan otak atau bahkan dani permukaan luar kepala dapat menunjukkan adanya aktivitas listrik yang terus-menerus timbul dalam otak. Intensitas dan pola aktivitas listrik ditentukan oleh besarnya derajat eksitasi berbagai bagian otak yang disebabkan oleh *tidur, keadaan siaga*, dan penyakit otak seperti *epilepsi* atau bahkan *psikosis*. Gelombang yang terekam dalam potensial listrik, dan diperlihatkan dalam Gambar 59-1, disebut *gelombang otak*, dan seluruh rekaman disebut elektroensefalogram (EEG).

Intensitas gelombang otak yang terekam dari permukaan kulit kepala berkisar antara 0 sampai 200 mikrovolt, dan frekuensinya berkisar dari satu kali setiap beberapa detik sampai 50 kali atau lebih per detiknya. Sifat gelombang ini bergantung pada besarnya aktivitas korteks serebri yang diukur, dan gelombang otak jelas mengalami perubahan pada keadaan siaga dan tidur serta koma.




**Gambar 59-1** Bermacam-macam tipe gelombang otak pada elektroensefalogram yang normal.

Secara umum, gelombang otak bersifat tak teratur, dan tidak mempunyai pola spesifik yang dapat terlihat dengan jelas dalam gambaran EEG. Pada saat yang lain, timbul perbedaan yang jelas dan beberapa keadaan ini merupakan sifat yang spesifik pada kelainan otak, misalnya epilepsi, yang akan dibicarakan nanti.

Pada orang yang sehat, secara umum gelombang EEG dapat diklasifikasikan sebagai *gelombang alfa, beta, teta, dan delta,* yang terlihat pada Gambar 59-1.

*Gelombang alfa* merupakan gelombang berirama yang timbul pada frekuensi antara 8 dan 13 siklus per detik dan dijumpai di hampir semua rekaman EEG orang dewasa normal saat bangun dan keadaan tenang, yaitu istirahat berpikir. Gelombang ini lebih sering terjadi pada regio oksipital namun dapat juga direkam dari regio parietal dan regio frontal kulit kepala. Besar voltase biasanya sekitar 50 mikrovolt. Selama tidur yang dalam, gelombang alfa menghilang.

Bila perhatian orang yang sudah bangun ditujukan bagi beberapa tipe aktivitas mental yang spesifik, gelombang alfa akan digantikan oleh *gelombang beta* yang asinkron, dengan frekuensi yang lebih tinggi dan voltase yang lebih rendah. Gambar 59-2 menunjukkan efek pada gelombang alfa bila orang membuka matanya dalam cahaya terang dan kemudian menutup matanya lagi. Perhatikan bahwa sensasi visual segera menghentikan gelombang alfa dan keadaan ini digantikan oleh gelombang beta yang asinkron dan bervoltase rendah.

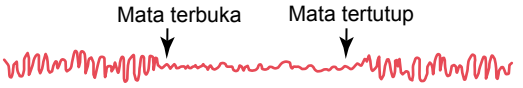
*Gelombang beta* timbul pada frekuensi lebih dari 14 siklus per detik dan dapat mencapai 80 siklus per detik. Gelombang ini terekam khususnya dari regio parietal dan regio frontal selama bagian-bagian otak tersebut melakukan aktivasi yang spesifik.

*Gelombang teta* mempunyai frekuensi antara empat dan tujuh siklus per detiknya. Gelombang ini normalnya timbul di regio parietal dan temporal anak-anak, namun dapat juga terjadi selama stres emosional pada orang dewasa, terutama selama mengalami kekecewaan dan frustrasi. Gelombang teta juga timbul pada banyak gangguan otak, sering kali pada keadaan otak yang berdegenerasi.

*Gelombang delta* meliputi semua gelombang EEG, dengan frekuensi kurang dan 3,5 siklus per detik, dan memiliki voltase sebesar dua sampai empat kali voltase tipe gelombang otak lainnya. Gelombang ini terjadi pada saat tidur nyenyak, pada bayi, dan pada penyakit organik otak yang parah. Gelombang ini juga terjadi pada hewan yang telah mengalami transeksi subkortikal yang memisahkan korteks serebri dari talamus. Oleh karena itu, gelombang delta dapat timbul pada korteks dan tak bergantung pada aktivitas di regio bawah otak.

### Asal-Usul Gelombang Otak

Pelepasan gelombang oleh neuron tunggal atau serat saraf tunggal dalam otak tidak pernah dapat direkam dani permukaan kepala. Bahkan, ribuan bahkan jutaan neuron atau serat-serat saraf *harus meletup secara sinkron;* baru kemudian potensial setiap neuron atau serat-serat bergabung sehingga cukup untuk direkam melalui tulang tengkorak. Jadi, intensitas gelombang otak terutama ditentukan oleh sejumlah neuron dan serat saraf yang meletup secara sinkron satu sama lain, dan tidak ditentukan




**Gambar 59-2** Pengertian gelombang *alfa* dengan gelombang *beta* bervoltase rendah yang asinkron sewaktu membuka mata.

oleh nilai total aktivitas listrik dalam otak. Pada kenyataannya, sinyal saraf kuat yang *nonsinkron* sering kali bersifat meniadakan satu sama lain dalam perekaman gelombang otak akibat polaritas yang berlawanan. Hal ini ditunjukkan dalam Gambar 59-2, yang memperlihatkan, bila mata ditutup, pelepasan sinkron banyak neuron dalam korteks serebri pada frekuensi sekitar 12 per detik sehingga menghasilkan *gelombang alfa*. Kemudian, ketika mata terbuka, aktivitas otak menjadi sangat meningkat, namun sinkronisasi sinyal menjadi sangat kecil, sehingga gelombang otak akan sating meniadakan satu sama lain. Hasilnya adalah gelombang dengan voltase yang rendah, serta frekuensi yang umumnya lebih tinggi namun tak teratur, yaitu *gelombang beta*.

**Asal-Usul Gelombang Alfa.** Gelombang alfa ini *tidak* akan timbul di korteks serebri tanpa adanya hubungan korteks dengan talamus. Sebaliknya, perangsangan pada lapisan nonspesifik di *nuklei retikuler* yang mengelilingi talamus atau di nuklei dalam yang "difus" di dalam talamus, sering kali dapat mencetuskan gelombang-gelombang listrik dalam sistem talamokortikal pada frekuensi antara 8 dan 13 per detik, yang merupakan frekuensi alamiah pada gelombang alfa. Oleh karena itu, diyakini bahwa gelombang alfa timbul karena adanya osilasi umpan balik spontan dalam sistem talamokortikal yang difus ini, dan kemungkinan mencakup sistem pengaktivasi retikular di batang otak juga. Osilasi ini diduga menyebabkan timbulnya periodisitas gelombang alfa dan aktivitas yang sinkron pada berjuta-juta neuron kortikal di setiap gelombang.

**Asal-Usul Gelombang Delta.** Pemotongan traktus-traktus serat saraf dari talamus ke korteks serebri, yang menghambat aktivasi talamus di korteks dan yang menghilangkan gelombang alfa, bagaimanapun juga, tidak akan menghambat gelombang delta di korteks. Keadaan ini menunjukkan adanya mekanisme yang berjalan sinkron dalam sistem neuron-neuron kortikal itu sendiri yang terutama tidak bergantung pada struktur otak bagian bawah untuk menimbulkan gelombang delta.

Gelombang delta juga timbul selama tidur gelombang lambat yang nyenyak; keadaan ini menimbulkan dugaan bahwa selanjutnya korteks terutama terbebas dari pengaruh aktivasi talamus dan pusat-pusat bagian bawah lainnya.

## Pengaruh Bermacam-Macam Tingkat Aktivasi Serebrum pada Frekuensi EEG

Terdapat korelasi yang umum antara tingkat aktivitas serebrum dan frekuensi rata-rata irama EEG, yaitu frekuensi rata-rata yang meningkat secara progresif sesuai dengan peninggian besarnya aktivitas. Keadaan ini diperlihatkan pada Gambar 59-3, yang menunjuk-kan adanya gelombang delta pada keadaan stupor, anestesia waktu pembedahan, dan tidur yang dalam; gelombang teta pada keadaan




**Gambar 59-3** Pengaruh bermacam-macam derajat aktivitas serebrum pada irama dasar rekaman etektroensefatogram (Digambar Wang dari Gibbs FA, Gibbs EL: *Atlas of Electroencephalography, 2nd Ed. vol. I: Methodology and Controls.* ® 1974. Dicetak utang dengan izin Prentice-Hatt, Inc., Upper Saddle River, NJ.)

psikomotor dan pada bayi; gelombang alfa selama keadaan santai; dan gelombang beta selama periode aktivitas mental yang hebat. *Selama periode aktivitas mental, gelombang biasanya menjadi asinkron dan bukan sinkron, sehingga besar voltase akan sangat menurun, walaupun ada kenaikan aktivitas kortikal yang nyata,* seperti yang terlihat dalam Gambar 59-2.

### Perubahan EEG pada Berbagai Tahap Siaga dan Tidur

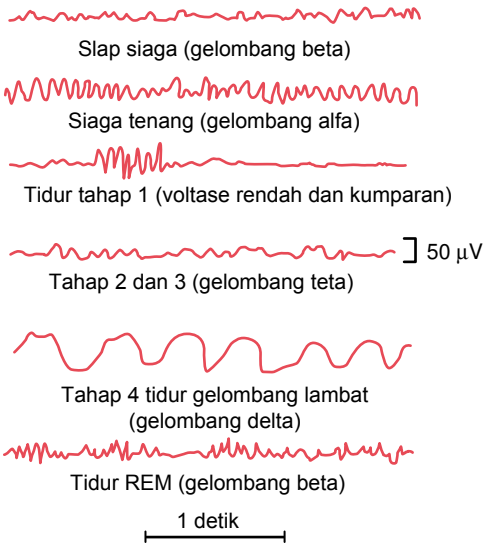
Gambar 59-4 memperlihatkan pola EEG dari seseorang yang mengalami tahap-tahap siaga dan tidur. Keadaan siap siaga ditandai dengan adanya *gelombang beta* berfrekuensi tinggi, sedangkan keadaan siaga tenang biasanya ditandai dengan adanya *gelombang alfa,* yang diperlihatkan oleh dua rekaman EEG pertama pada gambar tersebut.

Tahap tidur gelombang lambat dibagi dalam empat tahap. Pada tahap pertama, yang merupakan tahap tidur ringan, nilai voltase gelombang EEG menjadi rendah. Gelombang diselingi oleh "kumparan tidur" ("*sleep spindles*"), yakni, letupan kumparan pendek pada gelombang alfa, yang timbul secara periodik. Pada tahap 2, 3, dan 4 dari tidur gelombang pendek, frekuensi EEG secara progresif melambat hingga mencapai frekuensi sebesar satu sampai tiga gelombang per detik pada tahap 4: gelombang ini merupakan *gelombang delta.*

Akhirnya, rekaman pada bagian bawah Gambar 59-4, memperlihatkan EEG selama tidur REM. Kita sering kali sulit untuk membedakan antara pola gelombang ini dengan pola yang terdapat pada saat seseorang sedang aktif dan terbangun. Pola gelombang ini tidak teratur dan berfrekuensi tinggi, yang secara normal menunjukkan adanya desinkronisasi aktivitas saraf seperti yang ditemukan pada keadaan siaga. Oleh karena itu, tidur REM sering kali disebut t*idur desinkronisasi,* karena tidak adanya sinkronisasi dalam peletupan neuron-neuron, meskipun aktivitas otaknya cukup jelas.

## Epilepsi

Epilepsi (yang juga disebut "kejang ayan") ditandai dengan aktivitas berlebihan yang *tidak terkendali* dari sebagian atau seluruh sistem saraf pusat. Orang yang mempunyai faktor predisposisi timbulnya epilepsi akan mendapat serangan bila nilai basal eksitabilitas sistem saraf (atau bagian yang peka terhadap keadaan epilepsi) meningkat di atas nilai ambang kritisnya. Selama besarnya eksitabilitas tetap dijaga di bawah nilai ambang ini, serangan epilepsi tidak akan terjadi.




**Gambar 59-4** Perubahan progresif pada sifat-sifat gelombang otak selama berbagai tahap bangun dan tidur.

**Epilepsi dapat dibagi dalam tiga golongan utama:** *epilepsi grand mal, epilepsi petit mal, dan epilepsi fokus.*

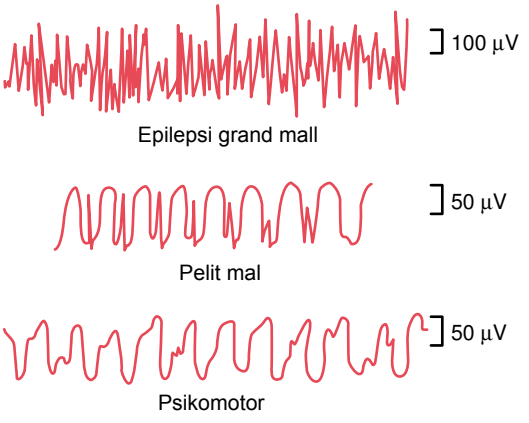
### Epilepsi Grand mal

Epilepsi grand mal ditandai dengan pelepasan muatan listrik yang berlebihan dari neuron di seluruh area otak dalam korteks serebri, di bagian dalam serebrum, dan bahkan di batang otak. Juga, muatan listrik yang dikirimkan melalui semua jaras ke medula spinalis kadang-kadang menimbulkan *kejang tonik* umum di seluruh tubuh, serta menjelang akhir serangan yang diikuti oleh kontraksi otot-otot tonik dan kemudian spasmodik secara bergantian, yang disebut *kejang tonik-klonik.* Sering kali pasien menggigit atau "mengunyah" lidahnya dan dapat mengalami kesulitan dalam bernapas, yang terkadang menimbulkan sianosis. Sinyal yang dijalarkan dari otak ke visera juga sering kali menimbulkan proses miksi dan defekasi.

Kejang grand mal biasanya berlangsung selama beberapa detik sampai 3-4 menit. Kejang ini juga ditandai dengan keadaan *depresi pascakejang* di seluruh sistem saraf; pasien tetap dalam keadaan stupor selama 1 sampai beberapa menit sesudah serangan kejang berakhir dan kemudian sering kali tetap lelah dan tertidur selama berjam-jam sesudahnya.

Pada bagian atas Gambar 59-5 tampak rekaman EEG yang khas pada hampir semua regio korteks selama fase tonik serangan grand mal. Gambar ini menjelaskan adanya pelepasan impuls bervoltase dan berfrekuensi tinggi yang terjadi di seluruh korteks. Selanjutnya, pada saat yang bersamaan juga timbul pelepasan impuls yang sama di kedua sisi otak, yang menggambarkan adanya sirkuit neuron abnormal yang bertanggung jawab atas timbulnya serangan hebat yang melibatkan regio basal otak yang mengendalikan kedua sisi serebrum secara bersamaan.

Pada hewan percobaan dan bahkan pada manusia, serangan grand mal ini dapat ditimbulkan melalui pemberian zat perangsang neuron, seperti obat pentilentetrazol. Serangan tersebut juga dapat disebabkan oleh keadaan hipoglikemia akibat insulin, atau oleh adanya aliran listrik langsung melalui otak. Perekaman listrik pada talamus serta pada formasio retikularis batang otak selama serangan grand mal, menunjukkan gambaran aktivitas bervoltase tinggi yang khas di kedua area tersebut, yang serupa dengan gambaran rekaman dari korteks serebri. Oleh karena itu, serangan grand mal ini mungkin tidak hanya disebabkan oleh aktivasi yang abnormal pada talamus dan korteks serebri tetapi juga disebabkan oleh aktivasi yang abnormal di bagian batang otak pada sistem aktivasi otak itu sendiri yang terletak di bawah talamus.




**Gambar 59-5** Rekaman etektroensefalogram pada berbagai macam epilepsi.

**Apa yang Memicu Timbutnya Serangan Grand Mal?** Sebagian besar pasien yang mengalami serangan grand mal mempunyai faktor predisposisi herediter untuk epilepsi, yakni kira-kira 1 dari setiap 50 sampai 100 penderita. Pada pasien semacam ini, faktor-faktor yang dapat meningkatkan eksitabilitas sirkuit "epileptogenik" abnormal yang cukup untuk menimbulkan serangan meliputi (1) rangsangan emosi yang hebat, (2) alkalosis akibat pernapasan yang berlebihan, (3) obat-obatan, (4) demam, dan (5) suara bising atau cahaya yang menyilaukan.

Bahkan pada beberapa orang yang tidak mempunyai faktor predisposisi genetik, lesi traumatik dengan jenis tertentu di hampir semua bagian otak dapat menimbulkan kelebilhan eksitabilitas area otak setempat, yang akan kita bicarakan nanti secara singkat: keadaan ini, juga kadang-kadang menghantarkan sinyal-sinyal ke dalam sistem aktivasi otak untuk menimbulkan kejang grand mal.

**Apa yang Menghentikan Serangan Grand Mal?** Penyebab timbulnya aktivitas yang berlebihan pada neuron selama serangan grand mal mungkin disebabkan oleh aktivasi simultan yang masif di sebagian besar jaras saraf yang terjalin satu sama lain di seluruh otak. Faktor utama yang dianggap dapat menghentikan serangan sesudah beberapa menit, adalah kelelahan neuron. Faktor kedua yang mungkin adalah inhibisi aktif oleh neuron-neuron inhibitor yang diaktivasi oleh serangan sebelumnya.

## Epilepsi Petit Mal

Epilepsi petit mal hampir selalu melibatkan sistem aktivasi talamokortikal otak. Epilepsi ini biasanya ditandai dengan timbulnya keadaan tidak sadar (atau penurunan kesadaran) selama 3 sampai 30 detik, dan selama waktu serangan, pasien merasakan kontraksi awal seperti kedutan (*twitch-like*), yang biasanya terjadi di daerah kepala, terutama pengedipan mata; keadaan ini selanjutnya diikuti dengan kembalinya kesadaran dan timbulnya kembali aktivitas sebelumnya. Rangkaian kejadian keseluruhan ini disebut *absence syndrome atau absence epilepsy*. Pasien mengalami serangan seperti ini satu kali dalam beberapa bulan atau, pada kasus yang jarang, dapat mengalami serangkaian serangan yang cepat, yaitu satu serangan diikuti oleh serangan lainnya. Serangan petit mal biasanya terjadi pertama kali pada anak-anak masa pubertas dan menghilang pada umur 30 tahun. Kadang, serangan epilepsi petit mal dapat memicu timbulnya serangan grand mal.

Pola gelombang otak pada epilepsi petit mal diperlihatkan pada rekaman di bagian tengah Gambar 59-5, yang ditandai dengan adanya *pola kubah dan paku (spike and dome pattern)*. Gambaran kubah dan paku ini dapat direkam di sebagian besar atau seluruh bagian korteks serebri, dan menunjukkan bahwa kejang yang timbul melibatkan sebagian besar sistem aktivasi talamokortikal otak. Bahkan, percobaan dengan hewan menunjukkan bahwa hal ini dihasilkan dani gerakan osilasi dari (1) neuron retikuler talamus inhibitor (yang merupakan neuron penghasil [GABA] asam gamma-aminobutirat *inhibitor*) dan (2) neuron talamokortikal dan kortikotalamik *eksitatorik*.

### Epilepsi Fokus

Epilepsi fokus dapat melibatkan hampir setiap bagian otak, baik regio setempat pada korteks serebri atau struktur-struktur yang lebih dalam pada serebrurn dan batang otak. Epilepsi fokus paling sering disebabkan oleh lesi organik setempat atau adanya kelainan fungsional, seperti (1) jaringan parut di otak yang mendorong jaringan neuron di dekatnya, (2) adanya tumor yang menekan daerah otak, (3) rusaknya suatu area pada jaringan otak, atau (4) kelainan sirkuit setempat yang diperoleh secara kongenital.

Lesi semacam ini dapat menyebabkan pelepasan impuls yang sangat cepat pada neuron setempat: bila kecepatan pelepasan impuls ini melebihi beberapa ratus per detik, gelombang sinkron akan mulai menyebar di seluruh regio kortikal di dekatnya. Gelombang ini mungkin berasal dani *sirkuit reverberasi setempat* yang secara bertahap membuat area korteks di dekatnya menjadi zona lepas-muatan epileptik. Proses ini menyebar ke daerah di dekatnya ngan kecepatan paling lambat beberapa milimeter per menit dan paling cepat beberapa sentimeter per detik. Bila gelombang eksitasi semacam ini menyebar ke seluruh korteks motorik, gelombang ini nyebabkan "barisan" kontraksi otot yang progresif di seluruh sisi tubuh yang berlawanan, yang secara khas dimulai dari regio mulut dan secara progresif beruntun menjalar ke bawah sampai ke tungkai, namun pada saat lain dapat menjalar ke arah yang berlawanan. Keadaan ini disebut epilepsi *Jackson*.

Serangan epilepsi fokus dapat terbatas hanya di suatu area otak, namun pada sebagian besar kasus, sinyal yang kuat dani daerah korteks yang mengalami kejang dapat merangsang bagian mesensefalik sistem aktivasi otak sedemikian kuatnya sehingga serangan epilepsi grand mal juga terjadi.

Ada tipe lain epilepsi fokus yang disebut *kejang psikomotor* yang dapat menyebabkan timbulnya (1) periode amnesia singkat; (2) serangan kemarahan yang abnormal; (3) ansietas, rasa tak nyaman, atau rasa takut yang timbul mendadak; dan atau (4) bicara inkoheren yang singkat atau bergumam dari ungkapan yang bertele-tele (*trite phrase*). Kadang, pasien tidak dapat mengingat aktivitas yang telah dilakukannya selama serangan, namun pada saat lain, ia menyadari segala sesuatu yang telah dilakukan tetapi tidak mampu mengendalikannya. Serangan kejang tipe ini sering kali melibatkan bagian limbik otak, seperti hipokampus, amigdala, septum dan/atau bagian korteks temporalis.

Bagian terbawah Gambar 59-5 melukiskan EEG yang khas selama kejang psikomotor terjadi, yang memperlihatkan adanya gambaran gelombang rektanguler berfrekuensi rendah, yakni antara 2 sampai 4 gelombang per detik dan terkadang diselingi dengan gelombang berfrekuensi 14 gelombang per detik.

**Eksisi Pembedahan pada Fokus-Fokus Epilepsi Sering Kali dapat Mencegah Kejang.** EEG sering kali dapat dipakai untuk menentukan tempat asal dari gelombang paku abnormal, yang terdapat pada kelainan otak organik yang merupakan faktor predisposisi serangan epilepsi fokus. Bila tempat ini dapat ditemukan, tindakan eksisi pembedahan pada fokus tersebut sering kali dapat mencegah serangan berikutnya.

## Perilaku Psikosis dan Demensia--Peran Sistem Neurotransmiter Spesifik

Penelitian klinis terhadap berbagai pasien dengan gangguan psikosis atau pada beberapa tipedemensia, telah menunjukkan bahwa kebanyakan kondisi tersebut disebabkan oleh penurunan fungsi neuron yang menyekresi neurotransmiter spesifik. Obat-obatan tertentu yang mengatasi kurangnya transmiter yang bersangkutan ini telah berhasil digunakan untuk mengobati beberapa pasien.

Pada Bab 56, kita telah membahas mengenai penyebab penyakit Parkinson. Penyakit ini disebabkan hilangnya neuron-neuron di substansia nigra yang ujung sarafnya menyekresi dopamin di nukleus kaudatus dan putamen. Pada Bab 56, kita juga menekankan bahwa pada penyakit Huntington, hilangnya neuron yang menyekresi GABA dan neuron yang menyekresi asetilkolin menimbulkan *pola motorik abnormal yang khas* beserta *dernensia* pada pasien yang sama.

## Depresi dan Psikosis Manik-Depresif—Penurunan Aktivitas Sistem Neurotransrniter Norepinefrin dan Serotonin

Dari banyak bukti yang telah dikumpulkan, terlihat bahwa *psikosis dengan depresi mental,* yang mengenai sekitar 8 juta orang di Amerika Serikat, mungkin disebabkan oleh berkurangnya *pembentukan norepinefrin atau serotonin atau keduanya di otak.* (Sekarang telah ada bukti yang menunjukkan secara tidak langsung bahwa masih ada neurotransmiter lain yang juga terlibat). Pasien depresi mengalami gejala-gejala rasa sedih, tidak bahagia, putus asa, dan sengsengsara. Selain itu. pasien tersebut kehilangan nafsu makan dan dorongan seksual serta mengalami insomnia yang berat. Agitasi psikomotor sering kali dihubungkan dengan hal-hal tersebut selain depresi.

Sejumlah *neuron penyekresi norepinefrin* terletak di batang otak, terutama pada *lokus seruleus.* Neuron-neuron ini mengirimkan serabut-serabutnya ke atas menuju sebagian besar sistem limbik otak, talamus, dan korteks serebri. Selain itu, banyak neuron penghasil serotonin yang terletak di *pertengahan nuklei rafe* pada bagian bawah pons dan medula, mengirimkan serabut-serabut ke sejumlah besar area sistem limbik dan beberapa area lain di otak.

Alasan utama untuk mempercayai bahwa depresi mungkin disebabkan oleh penurunan aktivitas neuron penyekresi norepinefrin dan serotonin adalah, bahwa obat yang menghambat sekresi norepinefrin dan serotonin, seperti reserpin, sering kali menyebabkan depresi. Sebaliknya, sekitar 70 persen pasien depresi dapat diobati secara efektif dengan obat yang meningkatkan efek eksitasi norepinefrin dan serotonin pada ujung-ujung saraf contohnya, (1) *inhibitor monoa- min oksidase,* yang menghambat penghancuran norepinefrin dan serotonin begitu keduanya terbentulc dan (2) *antidepresan trisiklik, seperti imipramin dan amitriptilin,* yang menghambat ambilan kembali norepinefrin dan serotonin oleh ujung-ujung saraf, sehingga transmiter-transmiter ini dapat tetap aktif untuk jangka waktu lama setelah disekresi.

Depresi mental dapat diobati dengan terapi elektrokonvulsif—umumnya disebut "terapi kejte Pada terapi ini, arus listrik dimasukkan ke otak untuk menimbulkan kejang umum yang mirip dengan serangan epilepsi. Hal ini juga terbukti dapat memperkuat aktivitas norepinefin.

Beberapa pasien menderita depresi mental bentuk lain. yaitu depresi dan mania secara bergantian, yang disebut *gangguan bipolar* atau *psikosis manik-depresif* dan sedikit pasien yang hanya memperlihatkan episode mania tanpa episode depresif. Obat-obat yang mengurangi pembentukan atau menurunkan kerja norepinefrin dan serotonin, seperti senyawa litium, dapat menjadi obat yang efektif dalam mengobati fase manik pada gangguan ini.

Ada anggapan bahwa sistem norepinefrin dan serotonin normalnya menimbulkan dorongan bagi area limbik dalam otak untuk memperkuat rasa nyaman seseorang, menciptakan rasa bahagia, rasa puas, nafsu makan yang baik, dorongan seksual yang sesuai, dan keseimbangan psikomotor walaupun terlalu banyak hal baik dapat menyebabkan mania. Kenyataan yang mendukung konsep ini adalah bahwa pusat-pusat ganjaran dan kepuasan di hipotalamus dan daerah sekitarnya menerima sejumlah besar ujung saraf dari sistem norepinefrin dan serotonin.

## Skizofrenia—Mungkin Terjadi Fungsi yang Berlebihan pada Bagian Sistem Dopamin

Skizofrenia dapat timbul dalam banyak variasi. Pada salah satu tipe tersering, seseorang merasa mendengar suara-suara dan memiliki waham kebesaran, rasa takut yang sangat hebat, atau jenis perasaan lain yang tidak nyata. Kebanyakan orang yang menderita skizofrenia bersifat sangat paranoid, disertai dengan perasaan tersakiti akibat hal-hal di luar dirinya. Penderita dapat mengalami keadaan bicara yang inkoheren, disosiasi pikiran, dan urutan berpikir yang abnormal, dan mereka sering kali menarik dan, kadang-kadang dengan sikap tubuh yang abnormal dan bahkan kaku.

Terdapat beberapa alasan untuk mempercayai bahwa skizofrenia disebabkan oleh salah satu atau lebih dari tiga kemungkinan berikut: (1) hambatan terhadap sinyal-sinyal saraf di berbagai area pada lobus prefrontalis korteks serebri atau kegagalan fungsi pengolahan sinyal karena banyak sinaps yang tereksitasi secara normal oleh neurotransmiter *glutamat* kehilangan responsnya terhadap neurotransmiter ini; (2) perangsangan yang berlebihan terhadap sekelompok neuron yang menyekresi *dopamin* di pusat-pusat perilaku otak, termasuk di lobus frontalis, dan/atau (3) abnormalitas fungsi di bagian-bagian penting pada sistem *pengatur perilaku limbik yang terpusat di sekitar hipokampus.*

Alasan untuk mempercayai bahwa lobus prefrontalis terlibat dalam skizofrenia adalah, bahwa pola aktivitas mental yang menyerupai skizofrenia dapat dicetuskan pada kera dengan membuat lesi-lesi kecil di area yang luas pada lobus prefrontalis.

Dopamin telah diduga sebagai kemungkinan penyebab skizofrenia secara tidak langsung, karena banyak pasien dengan penyakit Parkinson mengalami gejala-gejala seperti skizofrenia ketika diobati dengan obat yang disebut L-dopa. Obat ini melepaskan dopamin dalam otak, yang sangat bermanfaat untuk mengobati penyakit Parkinson, tetapi pada waktu yang bersamaan obat ini juga menekan berbagai bagian lobus prefrontalis dan area lain yang terkait.

Telah diduga bahwa pada skizofrenia terjadi kelebihan dopamin yang disekresikan oleh sekelompok neuron penyekresi dopamin yang badan selnya terletak di tegmentum ventral di mesensefalon, sebelah medial dan superior substansia nigra. Neuron-neuron ini menghasilkan *sistem dopaminergik mesolimbik* yang menjulurkan serat-serat saraf dan sekresi dopamin ke bagian medial dan anterior dani sistem limbik, khususnya ke dalam hipokampus, amigdala, nukleus kaudatus anterior, dan sebagian lobus prefrontalis. Semua ini merupakan pusat-pusat pengatur tingkah laku yang sangat berpengaruh.

Suatu alasan yang lebih meyakinkan untuk mempercayai bahwa skizofrenia mungkin disebabkan oleh produksi dopamin yang berlebihan adalah banyaknya obat yang bersifat efektif untuk mengobati skizofrenia seperti klorpromazin, haloperidol, dan thiothixene semuanya dapat mengurangi sekresi dopamin pada ujung-ujung saraf dopaminergik atau mengurangi efek dopamin pada neuron berikutnya.

Akhirnya, baru-baru ini telah ditemukan kemungkinan keterlibatan hipokampus pada skizofrenia, karena dani penelitian telah dipelajari bahwa pada skizofrenia, ukuran hipokampus sering kali berkurang terutama pada hemisfer yang dominan,

## Penyakit Alzheimer—Plak Amiloid dan Berkurangnya Memori

Penyakit Alzheimer dinyatakan sebagai penuaan prematur otak, biasanya dimulai pada usia dewasa pertengahan dan berlangsung dengan cepat sampai pasien mengalami kemunduran mental yang hebat mirip dengan yang terlihat pada orang yang sangat, sangat tua. Gambaran klinis penyakit Alzheimer meliputi (1) tipe amnesia dengan gangguan memori, (2) kemunduran kemampuan berbahasa, dan (3) defisit visuospasial. Abnormalitas motorik dan sensorik, gangguan dalam melangkah, dan kejang jarang dijumpai sampai pada tahap lanjut penyakit in Satu temuan yang konsisten pada penyakit Alzheimer adalah hilangnya neuron-neuron yang menjadi bagian dari sistem limbik yang mendukung proses mengingat. Hilangnya fungsi memori ini sangat mengganggu penderita.

Penyakit Alzheimer adalah suatu kelainan degenerasi saraf yang progresif dan fatal yang berakibat pada timbulnya gangguan kemampuan seseorang untuk melakukan aktivitas sehari-hari serta berbagai gejala neuropsikiatrik dan gangguan perilaku pada tahap yang lebih lanjut dani penyakit ini. Pasien dengan penyakit Alzheimer biasanya membutuhkan perawatan yang kontinu selama bebrapa tahun begitu penyakit ini timbul.

Penyakit Alzheimer merupakan bentuk demensia tersering pada lansia dan lebih dari 5 juta orang di Amerika Serikat diperkirakan menderita kelainan ini. Persentase orang dengan penyakit Alzheimer kira-kira naik dua kali lipat setiap lima tahun kenaikan usia, yaitu sekitar 1 persen pada usia 60 tahun dan sekitar 30 persen pada usia 85 tahun.

**Penyakit Alzheimer Disebabkan oleh Akumulasi Peptida Amyloid-Beta di Otak.** Secara histopatologi, kita menemukan peningkatan jumlah peptida amyloid-beta di otak seseorang dengan penyakit Alzheimer. Peptida tersebut menumpuk sebagai plak amyloid, dengan diameter yang bervariasi dari 10 um sampai beberapa ratus mikrometer dan ditemukan secara luas di otak, yang meliputi korteks serebri, hipokampus, ganglia basalis, talamus, dan bahkan serebelum. Jadi, penyakit Alzheimer tampaknya merupakan suatu penyakit degeneratif metabolik.

Peran utama untuk akumulasi berlebih peptida amyloid-beta pada patogenesis penyakit Alzheimer diperkirakan oleh pengamatan berikut ini: (1) semua mutasi yang diketahui akhir-akhir ini dan terkait dengan penyakit Alzheimer menyebabkan peningkatan produksi peptida amyloid-beta; (2) pasien dengan trisomi 21 (sindrom Down) memiliki tiga salinan gen untuk protein prekursor amyloid dan mengalami gejala neurologis yang khas pada penyakit Alzheimer pada usia pertengahan: (3) pasien dengan kelainan gen yang mengendalikan apolipoprotein E, yaitu suatu protein darah yang mengangkut kolesterol ke jaringan, lebih cepat menumpuk amyloid dan sangat meningkatkan risiko untuk terkena penyakit Alzheimer; (4) tikus transgenik yang memproduksi protein prekursor amyloid secara berlebihan, memiliki penurunan kemampuan belajar dan mengingat akibat akumulasi plak amyloid; dan (5) pemberian antibodi anti-amyloid pada orang dengan penyakit Alzheimer tampaknya dapat menghambat perjalanan penyakit ini.

**Kelainan Vaskular dapat lkut Memperparah Penyakit Alzheimer.** Ada sejumlah besar bukti yang menunjukkan bahwa penyakit serebrovaskuler akibat hipertensi dan aterosklerosis dapat ikut berperan pada perjalanan penyakit Alzheimer. Penyakit serebrovaskuler merupakan penyebab terbanyak kedua dari demensia dan gangguan kognitif yang didapat dan agaknya ikut menimbulkan penurunan kognitif pada penyakit Alzheimer. Bahkan, banyak faktor risiko tersering untuk penyakit serebrovaskuler, seperti hipertensi, diabetes, dan hiperlipidemia, juga diyakini dapat meningkatkan risiko terkena penyakit Alzheimer.

## Daftar Pusataka


Beenhakker MP, Huguenard JR: Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron* 62:612, 2009.

Brayne C: The elephant in the room—healthy brains in later life, epidemiology and public health, *Nat Rev Neurosci* 8:233, 2007.

Canli T, Lesch KP: Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition, *Nat Neurosci* 10:1103, 2007.

Casserly I, Topol E: Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins, *Lancet* 363:1139, 2004.

Cirelli C: The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans, *Nat Rev Neurosci* 10:549, 2009.

Cummings JL: Alzheimer's disease, *N Engl J Med* 351:56, 2004.

de la Torre JC: Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics, *Lancet Neurol* 3:184, 2004.

Golde TE: Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted?, *J Clin Invest* 111:11, 2003.

Iadecola C, Park L, Capone C: Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension, *Stroke* 40(3 Suppl):S40, 2009.

Iadecola C: Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease, *Nat Rev Neurosci* 5:347–360, 2004.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition, *Nat Rev Neurosci* 9:331, 2008.

Kilduff TS, Lein ES, de la Iglesia H, et al: New developments in sleep research: molecular genetics, gene expression, and systems neurobiology, *J Neurosci* 28:11814, 2008.

Krueger JM, Rector DM, Roy S, et al: Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies, *Nat Rev Neurosci* 9:910, 2008.

McCormick DA, Contreras D: On the cellular and network bases of epileptic seizures, *Annu Rev Physiol* 63:815, 2001.

Ressler KJ, Mayberg HS: Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic, *Nat Neurosci* 10:1116, 2007.

Seeman P: Glutamate and dopamine components in schizophrenia, *J Psychiatry Neurosci* 34:143, 2009.

Selkoe DJ: Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies, *Ann Intern Med* 140:627, 2004.

Smith EE, Greenberg SM: *Beta-amyloid, blood vessels, and brain function* 40:2601, 2009.

Steinlein OK: Genetic mechanisms that underlie epilepsy, *Nat Rev Neurosci* 5:400–408, 2004.

Tononi G, Cirelli C: Staying awake puts pressure on brain arousal systems, *J Clin Invest* 117:3648, 2007.

Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C: Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 72:368, 2009.

Zacchigna S, Lambrechts D, Carmeliet P: Neurovascular signalling defects in neurodegeneration, *Nat Rev Neurosci* 9:169, 2008.

# Sistem Saraf Otonom dan Medula Adrenal



*Sistem saraf otonom* adalah bagian sistem saraf yang mengatur sebagian besar fungsi viseral tubuh. Sistem ini membantu mengatur tekanan arteri, motilitas dan sekresi gastrointestinal, pengosongan kandung kemih, berkeringat, suhu tubuh, serta banyak aktivitas lain; beberapa di antaranya hampir sepenuhnya diatur oleh sistem saraf otonom, sedangkan yang lain sebagian saja.

Salah satu sifat sistem saraf otonom yang paling menonjol adalah kecepatan dan intensitasnya dapat mengubah fungsi viseral dalam waktu singkat. Contohnya, dalam waktu 3 sampai 5 detik saja sistem ini dapat meningkatkan frekuensi denyut jantung dua kali dari normal, dan tekanan arteri dapat digandakan dalam waktu 10 sampai 15 detik; atau, pada contoh ekstrem lain, tekanan arteri dalam waktu 10 sampai 15 detik dapat diturunkan begitu rendah sehingga menyebabkan pingsan. Berkeringat dapat terjadi dalam waktu beberapa detik, dan pengosongan kandung kemih, secara involunter, juga terjadi dalam waktu beberapa detik.

## Susunan Umum Sistem Saraf Otonom

Sistem saraf otonom terutama diaktifkan oleh pusat-pusat yang terletak di *medula spinalis, batang otak*, dan *hipotalamus*. Juga bagian korteks serebri, khususnya korteks limbik, dapat menghantarkan sinyal ke pusat-pusat yang lebih rendah sehingga dengan demikian memengaruhi pengaturan otonom.

Sistem saraf otonom sering kali juga bekerja melalui *refleks viseral*. Artinya, sinyal-sinyal sensorik bawah sadar dari suatu organ viseral dapat memasuki ganglia otonom, batang otak, atau hipotalamus dan kemudian mengembalikan *respons refleks bawah sadar* langsung ke organ viseral itu untuk mengatur aktivitasnya.

Sinyal otonomik eferen dihantarkan ke berbagai organ tubuh melalui dua subdivisi utama yang disebut *sistem saraf simpatis dan sistem saraf parasimpatis*, yang sifat-sifat dan fungsinya akan dijelaskan berikut ini.

### Anatomi Fisiologi Sistem Saraf Simpatis

Gambar 60-1 menunjukkan susunan umum bagian perifer sistem saraf simpatis. Tampak secara khusus di dalam gambar adalah (1) salah satu dari dua *rantai ganglia paravertebral simpatis* yang tersambung dengan saraf spinal di sisi kolumna vertebralis, (2) dua *ganglia prevertebral* (*seliaka* dan *hipogastrikus*), dan (3) saraf-saraf yang menyebar dari ganglia ke berbagai organ internal.

Serat-serat saraf simpatis berawal di medula spinalis bersama dengan saraf-saraf spinal di antara segmen medula spinalis T-1 dan L-2, dan berjalan mula-mula ke *rantai simpatis*, untuk selanjutnya ke jaringan-jaringan dan organ-organ yang dirangsang oleh saraf-saraf simpatis.

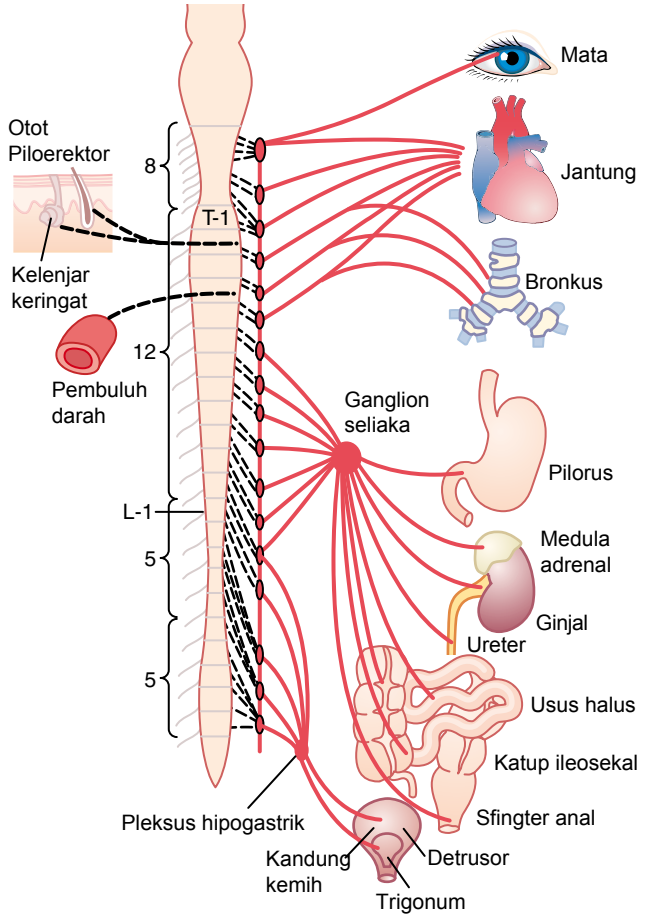
#### Neuron Simpatis Preganglion dan Postganglion

Saraf simpatis berbeda dengan saraf motorik skeletal dalam hal berikut: Setiap jaras simpatis dari medula spinalis ke jaringan yang terangsang terdiri atas dua neuron, *neuron preganglion* dan *neuron postganglion*, berbeda dengan jaras motorik skeletal yang hanya memiliki satu neuron. Badan sel setiap neuron preganglion terletak di kornu intermediolateral medula spinalis; serat-seratnya, seperti tampak dalam Gambar 60-2, berjalan melalui radiks anterior medula spinalis menuju *saraf spinal* yang terkait.

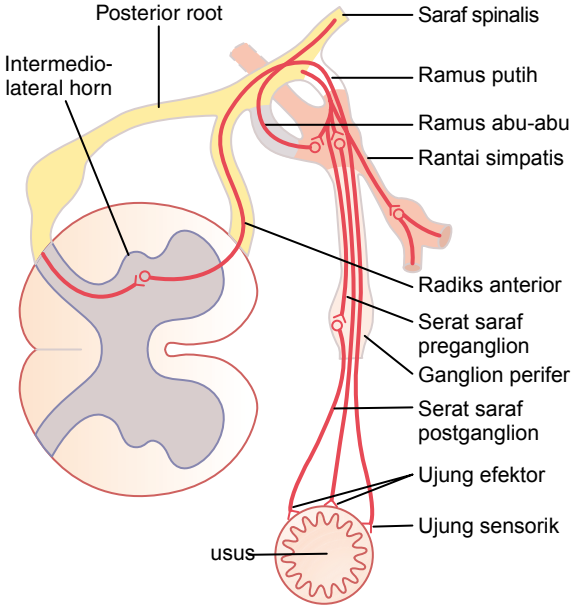
Segera setelah saraf spinal meninggalkan kanalis spinalis, serat-serat preganglion simpatis meninggalkan saraf spinal dan berjalan melalui *ramus putih* masuk ke salah satu *ganglia rantai simpatis*. Selanjutnya serat-serat ini dapat menempuh salah satu dari tiga perjalanan sebagai berikut: (1) Serat-serat dapat bersinaps dengan neuron postganglion simpatis di ganglion yang dimasukinya. (2) Serat-serat dapat berjalan ke atas atau ke bawah dalam rantai dan bersinaps di salah satu ganglia lain rantai tersebut; atau (3) serat itu dapat berjalan menempuh jarak yang berbeda-beda melalui rantai tersebut dan kemudian melalui salah satu *saraf simpatis* menyebar keluar dari rantai, untuk akhirnya bersinaps di suatu *ganglion simpatis perifer*.

Jadi, neuron postganglion simpatis berasal dari salah satu ganglia rantai simpatis atau dari salah satu ganglia simpatis perifer. Dari kedua sumber ini, serat-serat postganglion kemudian berjalan ke tempat tujuannya di berbagai organ.

**Serat-Serat Saraf Simpatis pada Saraf** Skelet. Sebagian serat postganglionik berjalan kembali dari rantai simpatis ke saraf-saraf spinal melalui *rami kelabu* di semua tingkat medula spinalis, seperti tampak dalam Gambar 60-2. Semua serat simpatis ini merupakan serat tipe C yang sangat kecil, dan menyebar ke seluruh bagian tubuh bersama dengan saraf skeletal. Serat-serat ini mengatur pem-




**Gambar 60-1** Sistem saraf simpatis. *Garis hitam terputus-putus* menggambarkan serat-serat postganglion dalam rami kelabu yang berjalan dari rantai simpatis ke saraf-saraf spinal untuk membagi diri ke pembuluh darah, kelenjar keringat, dan otot piloerektor.




**Gambar 60-2** Hubungan saraf di antara medula spinalis, saraf spinal, rantai simpatis, dan saraf simpatis perifer.

buluh darah, kelenjar keringat, dan otot piloerektor rambut. Kira-kira 8 persen serat dalam saraf skeletal adalah serat simpatis, menunjukkan pentingnya serat-serat simpatis.

### Pembagian Segmental Serat Saraf Simpatis.

Jaras simpatis yang berasal dari berbagai segmen medula spinalis tidak selalu tersebar ke bagian tubuh yang sama seperti halnya saraf-saraf spinal somatik dari segmen yang sama. Justru, *serat simpatis dari medula spinalis pada segmen T-1 umumnya naik melewati rantai simpatis untuk berakhir di daerah kepala; dari T-2 berakhir di leher; dari T-3, T-4, T-S dan T-6 ke toraks; dari T-7, T-8, T-9, T-10, dan T-11 ke abdomen; dan dari T-12, L-1, dan L-2 ke tungkai.* Pembagian ini hanya kurang lebih demikian dan sebagian besar saling tumpang tindih.

Sebaran saraf simpatis ke setiap organ ditentukan sebagian oleh lokus di dalam embrio, tempat organ tersebut berasal. Contohnya, jantung menerima banyak serat saraf simpatis dari rantai simpatis bagian leher karena jantung berasal dari daerah leher embrio sebelum mengalami translokasi ke dalam toraks. Demikian pula, organ-organ abdomen menerima sebagian besar persarafan simpatisnya dari medula spinalis segmen torakal bagian bawah karena sebagian besar usus primitif berasal dari daerah ini.

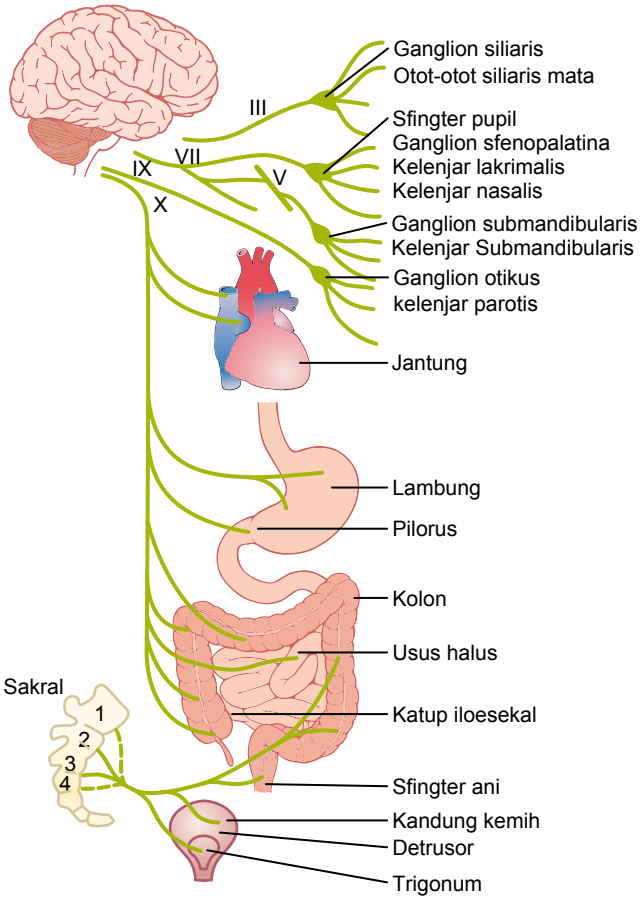
### Sifat-Sifat Khusus Ujung Saraf Simpatis dalam Medula Adrenal.

Serat saraf preganglion simpatis berjalan *tanpa bersinaps*, sejak dari sel-sel kornu intermediolateral medula spinalis, melalui rantai simpatis, kemudian melewati nervus splangnikus, dan berakhir di dua medula adrenal. Di medula adrenal, serat-serat saraf ini langsung berakhir pada sel-sel neuron khusus yang menyekresi *epinefrin* dan *norepinefrin* ke dalam aliran darah. Secara embriologis, sel-sel sekretorik ini berasal dari jaringan saraf dan sebenarnya merupakan neuron postganglion; bahkan sel-sel ini masih mempunyai serat-serat saraf yang rudimenter, dan ujung serat-serat inilah yang menyekresi hormon adrenal, *epinefrin* dan *norepinefrin*.

## Anatomi Fisiologi Sistem Saraf Parasimpatis

*Sistem saraf parasimpatis* seperti tampak dalam Gambar 60-3, memperlihatkan serat-serat parasimpatis meninggalkan sistem saraf pusat melalui saraf kranial III, VII, IX, dan X; serat parasimpatis lainnya meninggalkan bagian paling bawah medula spinalis melalui saraf sakral spinal kedua dan ketiga; dan kadang saraf sakral pertama dan keempat. Kira-kira 75 persen dari seluruh serat saraf parasimpatis terdapat dalam *nervus vagus* (saraf kranial X), berjalan ke seluruh regio toraks dan abdomen. Oleh karena itu, yang terutama dianggap sebagai sistem saraf parasimpatis oleh para pakar fisiologi adalah kedua nervus vagus. Nervus vagus menyuplai saraf parasimpatis ke jantung, paru, esofagus, lambung, seluruh usus halus, setengah bagian proksimal kolon, hati, kandung empedu, pankreas, ginjal, dan bagian atas ureter.

Serabut parasimpatis di *saraf kranial tiga* berjalan ke sfingter pupil dan otot siliaris mata. Serat-serat yang berasal dari *saraf kranial tujuh* berjalan ke kelenjar lakrimalis, nasalis, dan submandibularis. Sementara serat-serat yang berasal dari *saraf kranial sembilan* berjalan ke kelenjar parotis.




**Gambar 60-3** Sistem saraf parasimpatis.

Serat-serat parasimpatis sakral berada di *saraf pelvik*, yang berjalan melalui saraf spinal pleksus sakralis di setiap sisi medula spinalis pada segmen S-2 dan S-3. Serat tersebut kemudian menyebarkan serat-serat perifernya ke kolon desenden, rektum, kandung kemih, dan bagian bawah ureter. Kelompok serat parasimpatis sakral ini juga menyuplai sinyal-sinyal saraf ke genitalia eksterna untuk menimbulkan ereksi.

### Neuron Preganglion dan Postganglion Parasimpatis.

Seperti halnya sistem simpatis, sistem parasimpatis juga mempunyai neuron preganglion dan postganglion. Namun, kecuali pada beberapa saraf kranial parasimpatis, *serat preganglion* tanpa mengalami hambatan berjalan menuju organ-organ yang diaturnya. Pada dinding organ terdapat *neuron postganglion*. Serat preganglion bersinaps dengan neuron postganglion, dan serat postganglion yang sangat pendek, berukuran panjang satu persekian milimeter sampai beberapa sentimeter, meninggalkan neuron untuk menyarafi jaringan organ. Letak neuron postganglion parasimpatis dalam organ viseral sangat berbeda dengan susunan ganglia simpatis, karena badan sel neuron postganglion simpatis hampir selalu terletak dalam ganglia rantai simpatis atau dalam berbagai ganglia lainnya yang memang ada dalam abdomen, bukan dalam organ yang dirangsangnya.

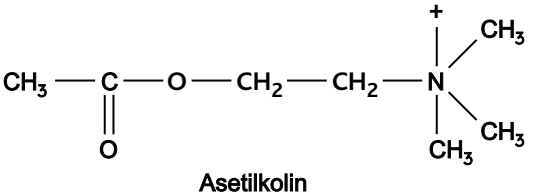
## Sifat-Sifat Dasar Fungsi Simpatis dan Parasimpatis

### Serat-Serat Kolinergik dan Adrenergik - Sekresi Asetilkolin atau Norepinefrin

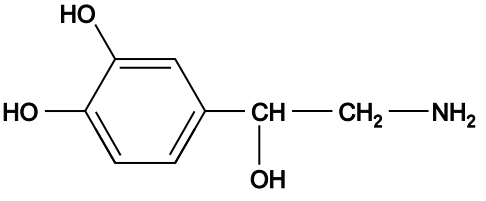
Serat saraf simpatis dan parasimpatis terutama menyekresi salah satu dari dua bahan transmiter sinaps, *asetilkolin* atau *norepinefrin*. Serat-serat yang menyekresi asetilkolin disebut serat kolinergik. Serat-serat yang menyekresi norepinefrin disebut serat adrenergik, suatu istilah yang berasal dari kata adrenalin, nama lain bagi epinefrin.

Semua *neuron preganglion bersifat kolinergik* pada sistem saraf simpatis maupun parasimpatis. Asetilkolin atau zat menyerupai asetilkolin, bila diberikan pada ganglia, akan merangsang neuron postganglion simpatis dan parasimpatis. *Semua atau hampir semua neuron postganglion sistem parasimpatis juga bersifat kolinergik. Sebaliknya, sebagian besar neuron postganglion simpatis bersifat adrenergik*. Namun, serat-serat saraf postganglion simpatis yang ke kelenjar keringat, ke otot-otot piloerektor rambut, dan ke sedikit pembuluh darah bersifat kolinergik.

Jadi, ujung saraf terminal dan sistem parasimpatis *semua atau sungguh-sungguh semua menyekresi asetilkolin*. Sebagian besar ujung saraf simpatis menyekresi norepinefrin, namun hanya sedikit menyekresi asetilkolin. Neurotransmiter-neurotransmiter ini, sebaliknya bekerja pada berbagai organ untuk menimbulkan efek simpatis atau parasimpatis yang sesuai. Oleh karena itu, asetilkolin disebut *transmiter parasimpatis*, dan norepinefrin disebut *transmiter simpatis*. Struktur molekular asetilkolin dan norepinefrin adalah sebagai berikut.




Asetilkolin




Norepinefrin

## Mekanisme Sekresi dan Pemindahan Transmiter Selanjutnya pada Ujung Postganglion

**Sekresi Asetilkolin dan Norepinefrin oleh Ujung Saraf Postganglion.** Beberapa ujung saraf otonom postganglion, terutama dari saraf parasimpatis, memang mirip namun ukurannya jauh lebih kecil daripada taut neuromuskular skeletal. Namun, banyak serat saraf parasimpatis dan hampir semua serat simpatis hanya bersinggungan dengan sel-sel efektor dari organ yang dipersarafinya; atau pada beberapa contoh, serat-serat ini berakhir pada jaringan ikat yang letaknya berdekatan dengan sel-sel yang dirangsangnya. Di tempat filamen ini menyentuh atau berjalan atau mendekati sel yang akan dirangsang, biasanya terdapat suatu pembesaran membulat disebut *varikositas*; di dalam varikositas ini, vesikel transmiter asetilkolin atau norepinefrin disintesis dan disimpan. Di dalam varikositas ini juga terdapat sejumlah besar mitokondria yang menyuplai adenosin trifosfat, yang dibutuhkan untuk energi pada sintesis asetilkolin atau norepinefrin.

Bila ada penjalaran potensial aksi di sepanjang serat terminal, proses depolarisasi meningkatkan permeabilitas membran serat saraf terhadap ion kalsium, sehingga mempermudah ion-ion tersebut berdifusi ke ujung saraf atau varikositas saraf. Ion kalsium selanjutnya menyebabkan ujung-ujung saraf atau varikositas mengosongkan isinya keluar. Dengan demkian transmiter disekresi.

**Sintesis Asetilkolin, Penghancurannya Setelah Sekresi, dan Lama Kerjanya.** Asetilkolin disintesis di ujung terminal dan varikositas serat saraf kolinergik, tempat bahan tersebut disimpan dengan kepekatan tinggi di dalam vesikel sebelum dilepaskan. Reaksi kimia dasar sintesis ini adalah sebagai berikut.

$$\text{Asetil-KoA+Kolin} \xrightarrow[\text{asetil kolin}]{\text{Transferasi}} \text{Asetilkolin}$$

Begitu disekresikan ke dalam jaringan oleh ujung saraf kolinergik, asetilkolin akan menetap dalam jaringan selama beberapa detik sementara melakukan fungsi transmisi sinyal saraf. Kemudian sebagian besar dipecah menjadi *ion asetat* dan *kolin*, dikatalisis oleh enzim *asetilkolinesterase* yang berikatan dengan kolagen dan glikosaminoglikans dalam jaringan ikat setempat. Mekanisme ini sama dengan mekanisme transmisi sinyal asetilkolin dan penghancuran asetilkolin selanjutnya yang terjadi pada taut neuromuskular di serat saraf skeletal. Kolin yang terbentuk kemudian diangkut kembali ke ujung saraf terminal, tempat bahan ini dipakai kembali untuk sintesis asetilkolin yang baru.

**Sintesis Norepinefrin, Penyingkirannya, dan Lama Kerjanya**. Sintesis norepinefrin dimulai di aksoplasma ujung saraf terminal dari serat saraf adrenergik, namun disempurnakan di dalam vesikel sekresi. Tahap-tahap dasarnya adalah sebagai berikut.

1. Tirosin $\xrightarrow{\text{Hidroksilasi}}$ Dopa
2. Dopa $\xrightarrow{\text{Dekarboksilasi}}$ Dopamin
3. Pengangkutan dopamin ke vesikel
4. Dopamin $\xrightarrow{\text{Hidroksilasi}}$ Norepinefrin

Di medula adrenal, reaksi ini berlanjut satu tahap lagi untuk mengubah sekitar 80 persen norepinefrin menjadi epinefrin, yakni sebagai berikut.

5. Norepinefrin $\xrightarrow{\text{Metilasi}}$ Epinrfrin

Setelah norepinefrin disekresikan oleh ujung-ujung saraf terminal, kemudian dipindahkan dari tempat sekresinya melalui tiga cara: (1) melalui proses transpor aktif, diambil kembali ke dalam ujung saraf adrenergik menyebabkan penyingkiran 50 sampai 80 persen norepinefrin yang disekresi; (2) berdifusi keluar dari ujung saraf ke dalam cairan tubuh di sekelilingnya dan kemudian ke dalam darah menyebabkan penyingkiran sebagian besar sisa norepinefrin yang ada; dan. (3) sejumlah kecil dihancurkan oleh enzim (salah satunya adalah *monoamin oksidase*, yang terdapat di ujung-ujung saraf, dan enzim *katekol-O-metil-transferase*, yang menyebar di seluruh jaringan).

Biasanya, norepinefrin yang disekresi langsung ke dalam jaringan tetap aktif hanya untuk beberapa detik, menunjukkan bahwa proses pengambilan kembali norepinefrin dan penyebarannya keluar dari jaringan berlangsung cepat. Namun, norepinefrin dan epinefrin yang disekresi ke dalam darah oleh medula adrenal tetap aktif sampai berdifusi ke suatu jaringan, tempat mereka dapat dihancurkan oleh katekol-O-metil transferase; peristiwa ini terutama terjadi di hati. Oleh karena itu, bila disekresi ke dalam darah, baik norepinefrin maupun epinefrin akan tetap aktif selama 10 sampai 30 detik, namun aktivitasnya menurun sampai hilang dalam waktu 1 sampai beberapa menit.

## Reseptor pada Organ Efektor

Sebelum asetilkolin, norepinefrin, atau epinefrin yang disekresi di ujung saraf otonom dapat merangsang suatu organ efektor, terlebih dahulu harus berikatan dengan *reseptor* spesifik pada sel-sel efektor. Reseptor ini terdapat di bagian luar membran sel, terikat sebagai kelompok prostetik pada molekul protein yang menembus seluruh membran sel. Ketika zat transmiter berikatan dengan reseptor, terjadi perubahan konformasional pada struktur molekul protein. Kemudian, molekul protein yang berubah ini merangsang atau menghambat sel, paling sering dengan (1) menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel terhadap satu atau lebih ion, atau (2) mengaktifkan atau menonaktifkan enzim yang melekat pada ujung lain protein reseptor di mana reseptor ini menonjol ke bagian dalam sel.

**Perangsangan atau Penghambatan Sel Efektor dengan Mengubah Permeabilitas Membran.** Oleh karena protein reseptor merupakan bagian integral dari membran sel, perubahan konformasional pada struktur protein reseptor sering kali *membuka atau menutup kanal ion* melalui sela-sela molekul protein, dengan demikian mengubah permeabilitas membran sel terhadap berbagai ion. Sebagai contoh, kanal ion natrium dan/atau kalsium sering kali menjadi terbuka dan memungkinkan masuknya ion-ion tersebut dengan cepat ke dalam sel, yang biasa-

nya akan mendepolarisasi membran sel dan *merangsang* sel. Pada saat lain, kanal kalium terbuka, sehingga memungkinkan ion kalium berdifusi keluar dari sel, dan biasanya hal ini akan *menghambat* sel karena kehilangan ion kalium elektropositif menyebabkan hipernegativitas di dalam sel. Pada sebagian sel, perubahan lingkungan ion intrasel akan menyebabkan kerja sel internal, seperti efek langsung ion kalsium dalam menimbulkan kontraksi otot polos.

**Kerja Reseptor melalui Pengubahan Enzim "Caraka Kedua" Intrasel.** Cara lain suatu reseptor dapat berfungsi sering kali adalah dengan mengaktifkan atau menonaktifkan suatu enzim (atau zat kimia intrasel lainnya) di dalam sel. Enzim sering kali melekat pada protein reseptor di mana reseptor menonjol ke bagian dalam sel. Sebagai contoh, pengikatan norepinefrin dengan reseptornya pada bagian luar sel meningkatkan aktivitas enzim *adenilil siklase* pada bagian dalam sel, dan hal ini menyebabkan pembentukan *adenosin monofosfat siklik* (cAMP). cAMP kemudian dapat mengawali salah satu kerja dari sekian banyak aktivitas intrasel yang berbeda-beda, efek pastinya bergantung pada mesin kimiawi sel efektor.

Mudah dimengerti bagaimana substansi transmiter otonomik dapat menyebabkan inhibisi pada sebagian organ atau eksitasi pada organ lain. Hal ini biasanya ditentukan oleh sifat protein reseptor pada membran sel dan efek pengikatan reseptor pada keadaan konformasionalnya. Pada setiap organ, efek yang dihasilkan cenderung berbeda dengan yang terdapat pada organ lain.

## Dua Tipe Dasar Reseptor Asetilkolin—Reseptor Muskarinik dan Nikotinik

Asetilkolin terutama mengaktifkan dua macam reseptor, yakni reseptor *muskarinik* dan reseptor *nikotinik*. Alasan untuk penamaan ini adalah karena bahan muskarin, yang merupakan sejenis racun pada jamur payung, hanya mengaktifkan reseptor muskarinik dan tidak akan mengaktifkan reseptor nikotinik, sedangkan bahan nikotin hanya mengaktifkan reseptor nikotinik; asetilkolin mengaktifkan kedua jenis reseptor tersebut.

Reseptor muskarinik dijumpai pada semua sel efektor yang dirangsang oleh neuron kolinergik postganglion baik dari sistem saraf simpatis atau parasimpatis.

Reseptor nikotinik dijumpai di ganglia otonom pada sinaps antara neuron preganglion dan postganglion dari sistem simpatis dan parasimpatis. (Reseptor nikotinik juga terdapat pada banyak ujung saraf otonom sebagai contoh, pada taut neuromuskular di otot rangka [telah dibicarakan dalam Bab 7].)

Pemahaman mengenai kedua jenis reseptor ini sangat penting, karena berbagai obat tertentu kerap dipakai sebagai obat untuk merangsang atau menghambat salah satu dari kedua jenis reseptor tersebut.

## Reseptor Adrenergik—Reseptor Alfa dan Beta.

Terdapat juga dua jenis utama reseptor adrenergik, *reseptor alfa*, dan *reseptor beta*. Selanjutnya reseptor beta dibagi menjadi reseptor $beta_1$, $beta_2$, dan $_{beta3}$ karena ada bahan kimia tertentu yang hanya memengaruhi reseptor beta tertentu. Juga terdapat pembagian reseptor alfa, menjadi reseptor $alfa_1$ dan $alfa_2$

Norepinefrin dan epinefrin, keduanya disekresi ke dalam darah oleh medula adrenal, mempunyai pengaruh yang sedikit berbeda dalam merangsang reseptor alfa dan beta. Norepinefrin terutama merangsang reseptor alfa namun kurang merangsang reseptor beta. Sebaliknya, epinefrin merangsang kedua reseptor ini hampir sama kuatnya. Oleh karena itu, pengaruh relatif norepinefrin dan epinefrin pada berbagai organ efektor ditentukan oleh jenis reseptor yang terdapat dalam organ tersebut. Bila seluruh reseptor adalah reseptor beta maka epinefrin akan menjadi perangsang yang lebih efektif.

Tabel 60-1 menggambarkan distribusi reseptor alfa dan beta dalam berbagai organ dan sistem yang dikendalikan oleh saraf simpatis. Perhatikan bahwa reseptor alfa tertentu berfungsi eksitasi, sedangkan yang lainnya berfungsi inhibisi. Demikian juga, reseptor beta tertentu berfungsi eksitasi dan yang lainnya berfungsi inhibisi. Oleh karena itu, reseptor alfa dan beta tidak harus berkaitan dengan eksitasi atau inhibisi, tetapi hanya berkaitan dengan afinitas hormon terhadap reseptor pada organ efektor tertentu.

Hormon sintetik yang secara kimiawi mirip dengan epinefrin dan norepinefrin, isopropil norepinefrin, mempunyai kerja yang sangat kuat terhadap reseptor beta, namun sama sekali tak bekerja pada reseptor alfa.

## Efek Eksitasi dan Inhibisi Perangsangan Simpatis dan Parasimpatis

Tabel 60-2 mencantumkan berbagai efek pada berbagai fungsi viseral tubuh baik akibat perangsangan saraf parasimpatis maupun simpatis. Dari tabel ini dapat dilihat lagi bahwa *perangsangan simpatis menimbulkan efek eksitasi pada sebagian organ namun menimbulkan efek inhibisi pada organ lainnya. Demiktan pula, perangsangan parasimpatis akan mengeksitasi sebagian organ namun menghambat organ lainnya*. Juga, bila perangsangan simpatis sampai menggiatkan suatu organ tertentu perangsangan parasimpatis

**Tabel 60-1** Reseptor Adrenergik dan Fungsinya

| Reseptor Alfa | Reseptor Beta |
|---|---|
| Vasokontriksi | Vasodilatasi ($\beta_2$) |
| Dilatasi iris | Kardioakselerasi ($\beta_1$) |
| Relaksi usus | Peningkatan kekuatan miokardial($\beta_1$) |
| Kontraksi sfingter usus | Relaksasi usus ($\beta_2$)<br>Relaksasi uterus ($\beta_2$) |
| Kontraksi pilomotor | Bronkodilatasi ($\beta_2$) |
| Kontraksi sfingter kandung kemih | Kalorigenesis ($\beta_2$) |
| Menghambat pelepasan neurotransmiter ($\alpha_2$) | Glikogenolisis ($\beta_2$)<br>Lipolisis ($\beta_1$)<br>Relaksasi kandung kemih ($\beta_2$)<br>Termogenesis ($\beta_3$) |

**Tabel 60-2** Efek Otonomik pada Berbagai Organ Tubuh

| Organ | Efek Perangsangan Simpatis | Efek Perangsangan Parasimpatis |
|---|---|---|
| Mata | | |
| Pupil | Dilatasi | Konstriksi |
| Otot sitiaris | Retaksasi ringan (pengtihatan jauh) | Konstriksi (penglihatan dekat) |
| Kelenjar | Vasokonstriksi dan sekresi ringan | Merangsang sejurntah besar sekresi (mengandung banyak enzim untuk kelenjar penyekresi enzim) |
| Nasal | | |
| Lakrimalis | | |
| Parotis | | |
| Submandibularis | | |
| Lambung | | |
| Pankreatik | | |
| Kelenjar keringat | Banyak sekali keringat (kolinergik) | Berkeringat pada telapak tangan |
| Kelenjar apokrin | Kentat, sekresi yang berbau | Tidak ada |
| Pembuluh darah | Sering kati konstriksi | Sering kali memberi sedikit efek atau tidak sama sekali |
| Jantung | | |
| Otot | Peningkatan kecepatan | Pengurangan kecepatan |
| | Peningkatan kekuatan kontraksi | Penurunan kekuatan kontraksi (khususnya atrium) |
| Pembuluh koroner | Dilatasi($\beta_2$); konstriksi ($\alpha$) | Ditatasi |
| Paru | | |
| Bronkus | Dilatasi | Konstriksi |
| Pembuluh darah | Konstriksi sedang | Dilatasi |
| Usus | | |
| Lumen | Penurunan peristatsis dan tonus | Peningkatan peristatsis dan tonus |
| Sfingter | Peningkatan tonus (sering kali) | Relaksasi (sering kati) |
| Hati | Pelepasan glukosa | Sintesis glikogen ringan |
| Kandung kemih dan saluran empedu | Relaksasi | Kontraksi |
| Ginjal | Berkurangnya pengeluaran dan sekresi renin | Tidak ada |
| Kandung kemih | | |
| Detrusor | Retaksasi (ringan) | Kontraksi |
| Trigonum | Kontraksi | Relaksasi |
| Penis | Ejakulasi | Ereksi |
| Arteriol sistemik | | |
| Visera abdomen | Konstriksi | Tidak ada |
| Otot | Konstriksi(adrenergik $\alpha$) | Tidak ada |
| | Dilatasi (adrenergik $\beta_2$) | |
| | Dilatasi ((kolinergik) | |
| Kulit | Konstriksi | Tidak ada |
| Darah | | |
| Koagulasi | Meningkat | Tidak ada |
| Glukosa | Meningkat | Tidak ada |
| Lipid | Meningkat | Tidak ada |
| Metabolisme basal | Meningkat sampai 100% | Tidak ada |
| Sekresi medula adrenal | Meningkat | Tidak ada |
| Aktivitas mental | Meningkat | Tidak ada |
| Otot pitorektor | Peningkatan glikogenesis | Tidak ada |
| Otot rangka | Peningkatan kekuatan | Tidak ada |
| Sel-sel lemak | Liplisis | Tidak ada |

justru menghambatnya, menunjukkan bahwa kedua sistem ini adakalanya bekerja secara saling berlawanan. Namun, kebanyakan organ dikendalikan terutama oleh salah satu dari kedua sistem tersebut.

Tidak ada generalisasi yang dapat dipakai untuk menjelaskan apakah rangsangan simpatis atau parasimpatis dapat menimbulkan eksitasi atau inhibisi pada suatu organ tertentu. Oleh karena itu, untuk dapat memahami fungsi simpatis dan parasimpatis, kita harus mempelajari masing-masing fungsi kedua sistem saraf ini pada tiap organ, seperti yang tertera dalam Tabel 60-2. Beberapa dari fungsi ini perlu dijelaskan lebih detail, yaitu sebagai berikut.

## Efek Perangsangan Simpatis dan Parasimpatis pada Organ Tertentu

**Mata**. Terdapat dua fungsi mata yang diatur oleh sistem saraf otonom, yaitu (1) dilatasi pupil dan (2) fokus lensa.

Rangsang simpatis menyebabkan *serat-serat meridional iris berkontraksi sehingga pupil berdilatasi*, sedangkan rangsang parasimpatis menyebabkan kontraksi otot-otot *sirkular iris sehingga terjadi konstriksi pupil*.

Parasimpatis yang mengendalikan pupil akan terangsang secara refleks bila cahaya berlebihan masuk ke dalam mata, seperti yang dijelaskan dalam Bab 51; refleks ini mengecilkan pembukaan pupil dan mengurangi jumlah cahaya yang mencapai retina. Sebaliknya, simpatis terangsang pada saat eksitasi dan pada waktu yang bersamaan menambah pembukaan pupil.

Kemampuan memfokuskan lensa hampir seluruhnya dikendalikan oleh sistem saraf parasimpatis. Pada umumnya, lensa dipertahankan dalam keadaan pipih oleh tegangan elastik intrinsik dari ligamen radialnya. Perangsangan parasimpatis mengkontraksikan *otot siliaris*, yaitu serat-serat otot polos berbentuk cincin yang melingkari pinggiran ligamen radial lensa. Kontraksi tersebut melepaskan tegangan ligamen tadi dan menyebabkan lensa menjadi lebih konveks, sehingga membuat mata memfokuskan objeknya lebih dekat. Mekanisme kemampuan memfokuskan ini dibicarakan lebih mendalam pada Bab 49 dan 51 berkaitan dengan fungsi mata.

**Kelenjar-Kelenjar Tubuh**. *Kelenjar nasalis*, *lakrimalis*, *saliva*, dan banyak *kelenjar gastrointestinal* terangsang kuat oleh sistem saraf parasimpatis, sehingga mengeluarkan banyak sekali sekresi cairan. Kelenjar-kelenjar saluran pencernaan yang paling kuat dirangsang oleh parasimpatis adalah yang terletak di saluran bagian atas, terutama kelenjar di mulut dan lambung. Sebaliknya, kelenjar usus halus dan usus besar terutama diatur oleh faktor-faktor lokal di saluran usus dan oleh *sistem saraf enterik usus* serta sedikit oleh saraf otonom.

Rangsang simpatis berpengaruh langsung pada sebagian besar sel-sel kelenjar pencernaan dalam pembentukan sekresi pekat yang mengandung enzim dan mukus dalam kadar tinggi. Namun, rangsangan simpatis ini juga menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah yang menyuplai kelenjar-kelenjar sehingga kadang mengurangi kecepatan sekresinya.

Bila saraf simpatis terangsang, *kelenjar keringat* menyekresi banyak sekali keringat, tetapi perangsangan pada saraf parasimpatis tidak mengakibatkan pengaruh apa pun. Namun, serat-serat simpatis yang menuju ke sebagian besar kelenjar keringat *bersifat kolinergik* (kecuali beberapa serat adrenergik yang ke telapak tangan dan telapak kaki), berbeda dengan hampir semua serat simpatis lainnya, yang bersifat adrenergik. Selanjutnya, kelenjar keringat terutama dirangsang oleh pusat-pusat di hipotalamus yang biasanya dianggap sebagai pusat parasimpatis. Oleh karena itu, berkeringat dapat dianggap sebagai fungsi parasimpatis, walaupun hal ini dikendalikan oleh serat-serat saraf yang secara anatomis tersebar melalui sistem saraf simpatis.

Kelenjar *apokrin* di aksila menyekresi sekret yang kental dan berbau akibat perangsangan simpatis, namun kelenjar ini tidak merespons rangsang parasimpatis. Sekresi tersebut sebenarnya berfungsi sebagai pelumas untuk memudahkan gerakan bergeser pada permukaan dalam di bawah sendi bahu. Kelenjar apokrin, walaupun embriologisnya berkaitan erat dengan kelenjar keringat, diaktifkan oleh serat-serat adrenergik, bukan oleh serat-serat kolinergik dan juga dikendalikan oleh pusat-pusat simpatis sistem saraf pusat, bukan oleh pusat parasimpatis.

**Pleksus Saraf Intramural Sistem Gastrointestinal.** Sistem gastrointestinal mempunyai susunan saraf intrinsik sendiri yang dikenal sebagai *pleksus intramural* atau *sistem saraf enterik usus*, yang terletak di dinding usus. Juga rangsang parasimpatis dan simpatis yang berasal dari otak dapat memengaruhi aktivitas gastrointestinal, terutama melalui peningkatan atau penurunan kerja spesifik dalam pleksus intramural gastrointestinal. Pada umumnya, rangsang parasimpatis meningkatkan seluruh tingkat aktivitas saluran gastrointestinal, yakni dengan meningkatkan gerakan peristaltik dan merelaksasi sfingter, sehingga memungkinkan pengeluaran isi usus dengan cepat melalui saluran pencernaan. Pengaruh dorongan ini berkaitan dengan penambahan kecepatan sekresi yang terjadi secara bersamaan pada sebagian besar kelenjar gastrointestinal, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.

Fungsi normal saluran gastrointestinal tidak terlalu bergantung kepada rangsang simpatis. Namun, rangsang simpatis yang kuat, menghambat peristaltik dan meningkatkan tonus sfingter. Hasil akhirnya adalah dorongan pada makanan yang sangat melambat dalam saluran pencernaan dan kadang-kadang juga mengurangi sekresi bahkan kadang hingga menyebabkan konstipasi.

**Jantung**. Pada umumnya, perangsangan simpatis akan meningkatkan seluruh aktivitas jantung. Keadaan ini tercapai dengan meningkatnya frekuensi dan kekuatan kontraksi jantung.

Perangsangan parasimpatis terutama menimbulkan efek yang berlawanan penurunan frekuensi denyut dan kekuatan kontraksi jantung. Untuk mengungkapkan berbagai efek tersebut dengan cara lain, perangsangan simpatis meningkatkan efektivitas jantung sebagai pompa, yang diperlukan selama kerja berat, sedangkan perangsangan parasimpatis menurunkan pemompaan jantung, membuat jantung dapat beristirahat di antara aktivitas kerja yang berat.

**Pembuluh Darah Sistemik**. Sebagian besar pembuluh darah sistemik, khususnya yang terdapat di visera abdomen dan kulit anggota gerak tubuh, berkonstriksi oleh rangsang simpatis. Rangsang parasimpatis hampir sama sekali tidak berpengaruh pada pembuluh darah kecuali melebarkan pembuluh darah pada daerah-daerah tertentu seperti di daerah memerah wajah. Pada beberapa keadaan, fungsi beta simpatis akan menyebabkan dilatasi pembuluh darah, bukan konstriksi simpatis seperti biasanya, tetapi hal ini jarang terjadi, kecuali setelah diberi obat-obatan yang dapat melumpuhkan reseptor alfa simpatis yang menimbulkan vasokonstriksi, yang pada kebanyakan pembuluh darah, biasanya lebih merupakan efek beta.

**Efek Perangsangan Simpatis dan Parasimpatis pada Tekanan Arteri.** Tekanan arteri ditentukan oleh dua faktor: daya dorong darah oleh jantung dan tahanan terhadap aliran darah yang melewati pembuluh darah perifer. Perangsangan simpatis meningkatkan daya dorong oleh jantung dan tahanan terhadap aliran darah, yang biasanya menyebabkan peningkatan *akut* yang bermakna pada tekanan arteri. Namun jarang sekali terjadi peru-

bahan tekanan dalam waktu lama kecuali simpatis merangsang ginjal untuk menahan garam dan air pada saat bersamaan.

Sebaliknya, perangsangan parasimpatis sedang yang lewat saraf vagus akan menurunkan daya pompa jantung tetapi sama sekali tidak memengaruhi tahanan vaskular perifer. Oleh karena itu, efek yang umum adalah terjadi sedikit penurunan tekanan arteri. Namun, *perangsangun parasimpatis vagal yang sangat kuat* hampir selalu dapat menghentikan atau kadang benar-benar menghentikan seluruh jantung selama beberapa detik dan menyebabkan kehilangan sementara seluruh atau sebagian besar tekanan arteri.

**Efek Perangsangan Simpatis dan Parasimpatis terhadap Fungsi-Fungsi Tubuh Lainnya.**

Oleh karena begitu pentingnya sistem pengaturan simpatis dan parasimpatis, keduanya dibicarakan berkali-kali dalam buku ini berkaitan dengan fungsi tubuh yang beragam. Pada umumnya, sebagian besar struktur entodermal, seperti hati, kandung empedu, ureter, kandung kemih, dan bronkus dihambat oleh rangsang simpatis namun dirangsang oleh rangsang parasimpatis. Rangsang simpatis juga mempunyai berbagai efek metabolik, seperti pelepasan glukosa dari hati, meningkatkan konsentrasi glukosa darah, meningkatkan proses glikogenolisis dalam hati dan otot, meningkatkan kekuatan otot rangka, meningkatkan kecepatan metabolisme basal, dan meningkatkan aktivitas mental. Akhirnya, simpatis dan parasimpatis juga terlibat dalam kegiatan seksual antara laki-laki dan perempuan, seperti yang akan dibicarakan dalam Bab 80 dan 81.

## Fungsi Medula Adrenal

Perangsangan saraf simpatis yang menuju medula adrenal menyebabkan sejumlah besar epinefrin dan norepinefrin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dan kedua hormon ini kemudian dibawa dalam darah ke semua jaringan tubuh. Rata-rata, sekitar 80 persen hormon yang disekresikan adalah epinefrin dan 20 persennya adalah norepinefrin, walaupun perbandingan relatif tersebut dapat sangat berubah pada berbagai keadaan fisiologis yang berbeda.

Epinefrin dan norepinefrin dalam peredaran darah mempunyai efek yang hampir sama terhadap berbagai organ seperti efek yang disebabkan oleh perangsangan langsung simpatis, kecuali bahwa *efek ini berlangsung 5 sampai 10 kali lebih lama* karena hormon-hormon ini disingkirkan dari darah secara lambat dalam waktu 2 sampai 4 menit.

Norepinefrin dalam darah menyebabkan konstriksi pada kebanyakan pembuluh darah tubuh; juga menyebabkan peningkatan aktivitas jantung, penghambatan saluran gastrointestinal, pelebaran pupil mata, dan sebagainya.

Epinefrin menimbulkan efek yang kurang lebih sama dengan norepinefrin, tetapi efeknya berbeda dalam beberapa hal berikut ini: Pertama, epinefrin, karena efeknya yang lebih besar dalam merangsang reseptor beta, memberi efek yang lebih besar terhadap perangsangan jantung daripada norepinefrin. Kedua, epinefrin menyebabkan konstriksi lemah pada pembuluh darah otot, dibandingkan dengan konstriksi yang jauh lebih kuat yang disebabkan oleh norepinefrin. Oleh karena pembuluh darah otot merupakan segmen utama pembuluh darah tubuh maka perbedaan ini sangatlah penting sebab norepinefrin sangat meningkatkan tahanan perifer total dan tekanan arteri, sedangkan epinefrin meningkatkan tekanan arteri lebih sedikit tetapi lebih meningkatkan curah jantung.

Perbedaan ketiga antara kerja epinefrin dan norepinefrin berkaitan dengan efeknya terhadap metabolisme jaringan. Epinefrin mempunyal efek metabolik 5 sampai 10 kali lebih besar daripada norepinefrin. Tentu saja, epinefrin yang disekresi oleh medula adrenal dapat meningkatkan kecepatan metabolisme di seluruh tubuh kerap kali sampai 100 persen di atas normal, sehingga dengan cara ini meningkatkan aktivitas dan eksitabilitas tubuh. Epinefrin juga meningkatkan kecepatan aktivitas metabolik lainnya, seperti glikogenolisis di hati dan otot serta pelepasan glukosa ke dalam darah.

Ringkasnya, perangsangan medula adrenal menyebabkan pelepasan hormon epinefrin dan norepinefrin, yang bersama-sama mempunyai efek hampir sama ke seluruh tubuh seperti pada perangsangan langsung serat simpatis, hanya saja efek yang ditimbulkannya jauh lebih lama, berlangsung 2 sampai 4 menit setelah perangsangan selesai.

**Peran Medula Adrenal terhadap Fungsi Sistem Saraf Simpatis**. Epinefrin dan norepinefrin hampir selalu dilepaskan oleh medula adrenal pada waktu yang bersamaan dengan saat organ-organ lain terangsang langsung oleh aktivasi simpatis umum. Oleh karena itu, sebenarnya organ-organ ini dirangsang melalui dua cara: secara langsung oleh saraf simpatis dan secara tak langsung oleh hormon-hormon medula adrenal. Kedua cara perangsangan ini saling mendukung, atau dapat juga, pada umumnya saling menggantikan. Contohnya, kerusakan pada jaras simpatis langsung yang berjalan ke berbagai organ tubuh, tidak membatalkan eksitasi simpatis organ tersebut sebab norepinefrin dan epinefrin masih dilepaskan ke dalam darah sirkulasi dan secara tak langsung menimbulkan perangsangan. Demikian pula, hilangnya kedua medula adrenal biasanya memberi sedikit efek saja pada kerja sistem saraf simpatis, sebab jaras langsung masih dapat melakukan hampir semua kerja yang diperlukan. Jadi, mekanisme ganda perangsangan simpatis merupakan faktor penyelamat mekanisme, yang satu menggantikan mekanisme yang lain jika salah satu hilang.

Makna penting lain medula adrenal adalah kemampuan epinefrin dan norepinefrin untuk merangsang struktur-struktur tubuh yang tidak disarafi oleh serabut simpatis langsung. Contohnya, kedua hormon ini dapat meningkatkan kecepatan metabolisme setiap sel tubuh, khususnya oleh epinefrin, walaupun hanya sedikit sekali sel tubuh yang dipersarafi secara langsung oleh serabut simpatis.

## Hubungan Kecepatan Perangsangan dengan Besarnya Efek Simpatis dan Parasimpatis

Perbedaan utama antara sistem saraf otonom dengan sistem saraf skeletal adalah bahwa untuk menimbulkan aktivasi sempurna pada efektor otonom hanya dibutuhkan rangsang berfrekuensi rendah. Pada umumnya, hanya satu impuls setiap beberapa detik cukup untuk mempertahankan efek simpatis atau parasimpatis tetap normal, dan aktivasi sempurna terjadi bila lepas muatan serabut saraf sebesar 10 sampai 20 kali per detik. Ini sebanding dengan aktivasi sempurna dalam sistem saraf skeletal pada lepas muatan 50 sampai 500 atau lebih impuls per detik.

### "Tonus" Simpatis dan Parasimpatis

Biasanya, sistem simpatis dan parasimpatis bersifat aktif terus-menerus, dan nilai aktivitas basalnya telah dikenal dengan sebutan *tonus simpatis* dan tonus *parasimpatis*.

Arti *penting tonus adalah bahwa tonus ini memungkinkan sistem saraf tunggal untuk meningkatkan maupun menurunkan aktivitas organ yang terangsang*. Contohnya, secara normal tonus simpatis menjaga agar hampir semua arteriol sistemik berkonstriksi sampai kira-kira separuh diameter maksimumnya. Dengan meningkatkan rangsang simpatis di atas normal, pembuluh darah ini dapat dikonstriksikan lebih kuat lagi; sebaliknya, dengan menurunkan rangsangan ke bawah nilai normal, arteriol dapat berdilatasi. Bila tidak ada tonus simpatis yang kontinu, sistem simpatis hanya dapat menimbulkan vasokonstriksi, tidak pernah vasodilatasi.

Contoh lain yang menarik dari tonus adalah "tonus" parasimpatis yang menetap di saluran gastrointestinal. Tindakan pembedahan mengangkat serabut parasimpatis yang mempersarafi sebagian besar usus dengan memotong saraf vagus, dapat menyebabkan "atoni" lambung dan usus yang serius dan lama, dengan akibat terjadinya hambatan sebagian besar dorongan gastrointestinal yang normal dan menimbulkan konstipasi yang berat, dengan demikian menunjukkan bahwa tonus parasimpatis sangat dibutuhkan bagi usus untuk fungsi normalnya. Tonus ini dapat dilemahkan oleh otak, sehingga menghambat motilitas gastrointestinal, atau dapat juga diperkuat, sehingga meningkatkan aktivitas gastrointestinal.

**Tonus yang Ditimbulkan oleh Sekresi Basal Epinefrin dan Norepinefrin dari Medula Adrenal.** Kecepatan istirahat normal sekresi medula adrenal kira-kira 0,2 µg/kg/min epinefrin dan kira-kira 0,05 µg/kg/min norepinefrin. Jumlah ini sangat banyak sehingga cukup untuk mempertahankan agar tekanan darah hampir mencapai normal, walaupun semua jaras simpatis yang langsung ke sistem kardiovaskular dibuang. Dengan demikian, jelas bahwa banyak dari tonus keseluruhan sistem saraf simpatis terjadi akibat adanya sekresi basal bahan epinefrin dan norepinefrin, disamping tonus yang timbul akibat rangsang simpatis langsung.

**Efek Hilangnya Tonus Simpatis atau Parasimpatis sesudah Denervasi.** Segera sesudah saraf simpatis atau parasimpatis dipotong, organ yang dipersarafi akan kehilangan tonus simpatis atau parasimpatis. Pada pembuluh darah, misalnya, pemotongan serabut simpatis mengakibatkan vasodilatasi yang hampir maksimal dalam waktu 5 sampai 30 detik. Namun, sesudah beberapa menit, beberapa jam, beberapa hari, atau beberapa minggu, *tonus intrinsik* pada otot polos pembuluh darah meningkat artinya, peningkatan tonus yang terjadi adalah akibat peningkatan daya kontraksi otot polos yang *bukan* merupakan hasil perangsangan simpatis, melainkan akibat adaptasi kimiawi serabut otot polos itu. Tonus intrinsik ini akhirnya memulihkan vasokonstriksi menjadi hampir normal.

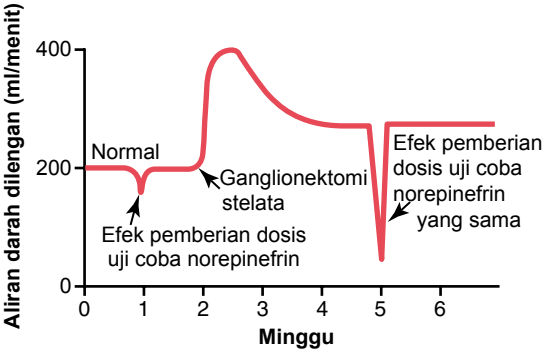
Pada dasarnya efek yang sama terjadi di sebagian besar organ efektor lain bila tonus simpatis atau parasimpatis hilang. Artinya segera timbul kompensasi intrinsik untuk mengembalikan fungsi organ tersebut mendekati nilai basalnya yang normal. Namun, pada sistem parasimpatis, kompensasi ini kadang-kadang membutuhkan waktu beberapa bulan. Sebagai contoh, pada seekor anjing, hilangnya tonus parasimpatis ke jantung setelah vagotomi jantung meningkatkan frekuensi denyut jantung sampai 160 kali per menit, yang akan tetap meningkat sebagian pada 6 bulan kemudian.

### Supersensitivitas Denervasi pada Organ-Organ Simpatis dan Parasimpatis setelah Denervasi

Selama satu minggu atau lebih sesudah kerusakan saraf simpatis atau parasimpatis, organ yang dipersarafinya menjadi lebih peka terhadap penyuntikan norepinefrin atau asetilkolin. Efek ini digambarkan pada Gambar 60-4, tampak aliran darah pada lengan atas sebelum pemotongan serabut simpatis kira-kira 200 ml/ menit: pemberian dosis uji coba norepinefrin hanya menyebabkan sedikit penurunan aliran darah selama semenit atau lebih. Selanjutnya ganglion stelatum dibuang, dan tonus simpatis yang normal menjadi hilang. Pada awalnya, aliran darah sangat meningkat karena hilangnya tonus pembuluh darah, namun sesudah beberapa hari sampai beberapa minggu, aliran darah kembali mendekati normal karena peningkatan progresif tonus intrinsik otot pembuluh darah, sehingga mengompensasi sebagian hilangnya tonus simpatis. Selanjutnya, diberikan dosis uji coba norepinefrin yang lain, dan aliran darah berkurang lebih banyak daripada sebelumnya, menunjukkan bahwa pembuluh darah menjadi dua sampai empat kali lebih peka terhadap norepinefrin daripada sebelumnya. Fenomena ini disebut *supersensitivitas denervasi*. Peristiwa ini dapat terjadi pada organ-organ simpatis maupun organ-organ parasimpatis tetapi pada beberapa organ tertentu jauh lebih nyata daripada organ lainnya, yang kadang peningkatan kepekaannya lebih dari 10 kali lipat.

**Mekanisme Supersensitivitas Denervasi.**

Hanya sebagian saja yang diketahui mengenai penyebab timbulnya supersensitivitas denervasi. Sebagian jawabannya adalah karena jumlah reseptor pada membran pascasinaptik di sel-sel efektor meningkat kadang kala sampai beberapa kali lipat bila norepinefrin atau asetilkolin tidak lagi dilepaskan di sinaps, prosesnya disebut *"up-regulation"* reseptor. Oleh karena itu, bila hormon-hormon ini dalam dosis tertentu disuntikkan ke dalam darah maka reaksi efektor akan sangat meningkat.




Gambar 60-4 Efek simpatektomi terhadap aliran darah di lengan, dan efek pemberian norepinefrin dalam dosis uji coba sebelum dan sesudah simpatektomi, memperlihatkan supersensitisasi pembuluh darah terhadap norepinefrin.

## Refleks Otonom

Banyak fungsi viseral tubuh diatur oleh *rekleks otonom*. Dalam buku ini akan dibahas fungsi refleks-refleks tersebut berkaitan dengan masing-masing sistem organ; untuk menggambarkan maknanya, beberapa refleks akan dipaparkan secara singkat di sini.

**Refleks Otonom Kardiovaskular**. Beberapa refleks dalam sistem kardiovaskular membantu mengatur tekanan darah arteri dan frekuensi denyut jantung. Salah satunya adalah *refleks baroreseptor*, yang telah dijelaskan pada Bab 18 bersama dengan refleks kardiovaskular lainnya. Secara singkat, reseptor regang yang disebut *bararoseptor* terletak di dalam dinding beberapa arteri besar, meliputi khususnya arteria karotis interna dan arkus aorta. Bila reseptor ini teregang oleh tekanan yang tinggi, sinyal akan dijalarkan ke batang otak tempat reseptor tersebut menghambat impuls simpatis ke jantung dan pembuluh darah dan merangsang parasimpatis: hal tersebut membuat tekanan arteri turun kembali ke nilai normal.

**Refleks Otonom Gastrointestinal**. Bagian teratas traktus gastrointestinal dan rektum terutama diatur oleh refleks otonom. Sebagai contoh, bau yang menimbulkan selera makan atau adanya makanan dalam mulut akan memicu timbulnya sinyal dari hidung dan mulut menuju nuklei vagus, glosofaringeus, dan salivarius di batang otak. Nuklei ini kemudian menjalarkan sinyal melalui saraf parasimpatis ke kelenjar sekretorik di mulut dan lambung, menyebabkan sekresi getah pencernaan, kadang bahkan sebelum makanan masuk ke dalam mulut.

Bila bahan fekal mengisi rektum di ujung lain saluran pencernaan, impuls sensorik yang timbul akibat peregangan rektum akan dikirimkan ke medula spinalis bagian sakral, dan suatu sinyal refleks dijalarkan kembali melalui parasimpatis sakral ke kolon bagian distal: sinyal ini menimbulkan kontraksi peristaltik kuat yang mengakibatkan defekasi.

**Refleks Otonom Lainnya**. Pengosongan kandung kemih diatur dengan cara yang sama dengan pengosongan rektum; peregangan kandung kemih mengirimkan impuls ke bagian sakral medula spinalis, yang kemudian menyebabkan refleks kontraksi kandung kemih dan relaksasi sfingter urinaria, sehingga memulai miksi.

Hal yang juga penting adalah refleks seksual, yang dapat dipicu oleh rangsang psikis dari otak maupun dari organ seksual. Impuls dari sumber ini bertemu di medula spinalis bagian sakral dan, pada laki-laki, mula-mula timbul ereksi, terutama merupakan fungsi parasimpatis, dan selanjutnya *e*jakulasi, yang sebagian merupakan fungsi *s*impatis.

Fungsi pengaturan otonom lain yang meliputi refleks yang membantu pengaturan sekresi kelenjar pankreas, pengosongan kandung empedu, ekskresi urine ginjal, berkeringat, kadar glukosa darah, dan berbagai fungsi viseral lain, semua sudah dibahas dengan detail di bagian lain buku ini.

## Perangsangan Organ-Organ Tertentu pada Beberapa Keadaan, dan Perangsangan Massal pada Keadaan Lain oleh Sistem Simpatis dan Parasimpatis

**Sistem Simpatis Kadang Memberikan Respons Berupa Pelepasan Impuls secara Massal.** Pada beberapa keadaan, hampir semua bagian sistem saraf simpatis secara simultan melepaskan impuls sebagai suatu unit lengkap, suatu fenomena yang disebut *pelepasan impuls massal (mass discharge)*. Peristiwa ini sering kali timbul bila hipotalamus diaktivitas oleh timbulnya rasa takut atau cemas atau rasa nyeri yang hebat. Akibat yang timbul berupa reaksi yang menyebar ke seluruh tubuh, disebut respons stres atau *respons alarm*, yang dibahas secara singkat.

Pada saat lain, aktivasi terjadi di bagian terpisah sistem saraf simpatis. Contoh-contoh penting adalah sebagai berikut: (1) Selama proses pengaturan suhu, serabut simpatis mengatur pengeluaran keringat dan aliran darah di kulit tanpa memengaruhi organ-organ lainnya yang dipersarafi oleh serabut simpatis juga. (2) Banyak "refleks lokal", yang melibatkan serabut aferen sensorik yang berjalan secara sentral di saraf perifer menuju ganglia simpatis dan medula spinalis, dan menyebabkan respons refleks yang sangat terlokalisasi. Sebagai contoh, pemanasan pada suatu daerah kulit menyebabkan vasodilatasi dan meningkatnya pengeluaran keringat setempat, sedangkan pendinginan menimbulkan akibat yang sebaliknya. (3) Sebagian besar refleks simpatis yang mengatur fungsi gastrointestinal bekerja melalui jaras saraf namun tidak memasuki medula spinalis, hanya berjalan dari usus terutama ke ganglia prevertebral, dan kemudian kembali ke usus melalui saraf-saraf simpatis guna mengatur aktivitas motorik atau sekretorik.

**Sistem Parasimpatis Biasanya Menyebabkan Respons Setempat yang Spesifik.** Fungsi pengaturan sistem parasimpatis sering kali lebih spesifik. Contohnya, refleks parasimpatis kardiovaskular biasanya hanya bekerja pada jantung untuk meningkatkan atau menurunkan frekuensi denyut jantung. Demikian juga, refleks parasimpatis lainnya menimbulkan sekresi terutama oleh kelenjar mulut dan pada keadaan lain, menimbulkan sekresi terutama oleh kelenjar lambung. Akhirnya, refleks pengosongan rektum tidak begitu memengaruhi bagian usus lainnya.

Meskipun demikian terdapat hubungan antara fungsi-fungsi parasimpatis yang berkaitan erat. Contohnya, walaupun sekresi saliva dapat terjadi tanpa adanya sekresi lambung, keduanya sering kali terjadi secara bersamaan, dan sering kali juga dapat terjadi bersamaan dengan sekresi kelenjar pankreas. Juga, refleks pengosongan rektum sering kali memicu timbulnya refleks pengosongan kandung kemih, mengakibatkan pengosongan kandung kemih dan rektum secara bersamaan. Sebaliknya, refleks pengosongan kandung kemih dapat membantu memicu timbulnya pengosongan rektum.

### Respons "Tanda Bahaya" atau Respons "Stres" pada Sistem Saraf Simpatis

Bila sebagian besar sistem saraf simpatis melepaskan impuls pada saat yang bersamaan yakni, pelepasan impuls secara massa dengan berbagai cara, keadaan ini akan meningkatkan kemampuan tubuh untuk melakukan aktivitas otot yang hebat. Marilah kita ringkaskan kejadian ini.

1. Peningkatan tekanan arteri
2. Peningkatan aliran darah untuk mengaktifkan otot-otot bersamaan dengan penurunan aliran darah ke organ-organ, seperti traktus gastrointestinal dan ginjal, yang tidak membutuhkan aktivitas motorik yang cepat
3. Peningkatan laju metabolisme sel di seluruh tubuh
4. Peningkatan kadar glukosa darah

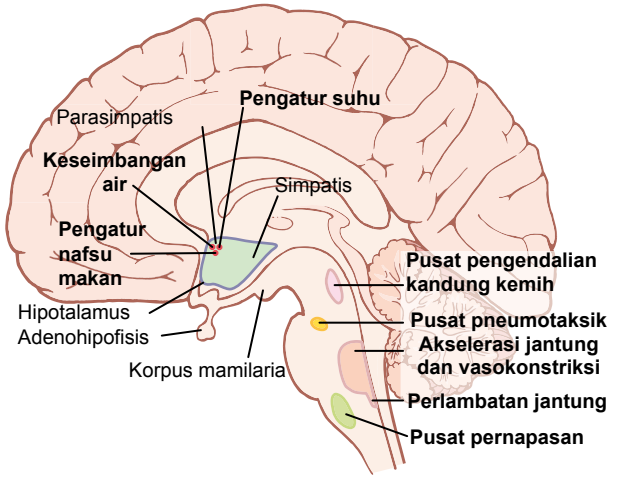
5. Peningkatan glikolisis di hati dan otot
6. Peningkatan kekuatan otot
7. Peningkatan aktivitas mental
8. Peningkatan kecepatan koagulasi darah

Seluruh efek tersebut memungkinkan seseorang melaksanakan aktivitas fisik yang jauh lebih berat daripada bila tidak ada efek di atas. Oleh karena *baik stres* mental maupun fisik dapat menggiatkan sistem simpatis, sering kali dikatakan bahwa tujuan sistem simpatis adalah untuk menyediakan aktivitas tambahan bagi tubuh pada saat stres: keadaan ini disebut respons stres simpatis.

Sistem simpatis terutama teraktivasi dengan kuat pada berbagai keadaan emosi. Contohnya, pada keadaan *sangat marah (rage)*, yang lebih ditimbulkan oleh perangsangan hipotalamus, sinyal menjalar ke bawah melalui formasio retikularis otak dan masuk ke medula spinalis menimbulkan pelepasan impuls simpatis yang masif; sebagian besar peristiwa simpatis terdahulu terjadi dengan segera. Keadaan ini disebut *reaksi tanda bahaya (alarm reaction)* simpatis. Keadaan ini juga disebut *reaksi menghadapi atau menghindar (fight or flight reaction)* sebab seekor hewan pada keadaan ini harus memutuskan dengan segera apakah akan tetap berdiri dan berkelahi atau lari. Pada kedua peristiwa tersebut, reaksi tanda bahaya simpatis selanjutnya membuat hewan itu melakukan aktivitas yang hebat.

### Pengaturan Medula, Pons, dan Mesensefalon pada Sistem Saraf Otonom

Banyak area neuron dalam substansia retikular batang otak dan sepanjang traktus solitarius medula, pons, dan mesensefalon, seperti halnya pada banyak nuklei khusus (Gambar 60-5), mengatur berbagai fungsi otonom, seperti tekanan arteri, frekuensi denyut jantung, sekresi kelenjar di traktus gastrointestinal, gerakan peristaltik gastrointestinal, dan kuatnya kontraksi kandung kemih. Pengaturan setiap fungsi itu dibicarakan dalam bab yang sesuai pada buku ini. Beberapa *faktor paling penting yang dikendalikan oleh batang otak adalah tekanan arteri, frekuensi denyut jantung dan frekuensi pernapasan*.




**Gambar 60-5** Daerah pengaturan otonom di batang otak dan hipotalamus.

Tentu saja, transeksi batang otak di atas tingkat midpontin tetap tidak mengganggu pengaturan dasar tekanan arteri, namun mencegah pengaturannya oleh pusat saraf yang lebih tinggi, seperti hipotalamus. Sebaliknya, transeksi tepat di bawah medula oblongata menyebabkan tekanan arteri turun sampai kurang dari setengah kali normal.

Sangat berkaitan dengan pusat-pusat pengaturan kardiovaskular di batang otak adalah pusat-pusat medula oblongata dan pontin untuk pengaturan pernapasan, seperti yang dibahas dalam Bab 41. Walaupun hal tersebut tidak dianggap sebagai suatu fungsi otonom, namun merupakan salah satu dari fungsi *involunter tubuh*.

**Pengaturan Pusat Otonom Batang Otak oleh Area yang lebih Tinggi.** Sinyal-sinyal dari hipotalamus dan bahkan dari serebrum dapat memengaruhi aktivitas hampir semua pusat pengatur otonom batang otak. Contohnya, perangsangan daerah yang sesuai terutama pada hipotalamus posterior dapat mengaktifkan pusat pengatur kardiovaskular medula oblongata dengan cukup kuat untuk meningkatkan tekanan arteri sampai lebih dari dua kali normal. Demikian juga, pusat-pusat hipotalamik lainnya dapat mengatur suhu tubuh, meningkatkan atau menurunkan salivasi dan aktivitas gastrointestinal, dan menimbulkan pengosongan kandung kemih. Oleh karena itu, pada beberapa keadaan, pusat-pusat otonom di batang otak bekerja sebagai stasiun pemancar untuk mengatur aktivitas yang dimulai di tingkat otak yang lebih tinggi, terutama di hipotalamus.

Dalam Bab 58 dan 59, juga ditekankan bahwa sebagian besar respons perilaku kita terbentuk melalui (1) hipotalamus, (2) area retikular batang otak, dan (3) sistem saraf otonom. Memang, beberapa area otak yang lebih tinggi dapat mengubah fungsi seluruh sistem saraf otonom atau sebagian darinya dengan cukup kuat untuk menimbulkan penyakit yang diinduksi otonom, seperti tukak lambung atau duodenum, konstipasi, palpitasi jantung, atau bahkan serangan jantung.

## Farmakologi Sistem Saraf Otonom

### Obat-Obatan yang Bekerja pada Organ Efektor Adrenergik—Obat-Obat Simpatomimetik

Dari pembicaraan yang terdahulu, sudah jelas bahwa penyuntikan norepinefrin secara intravena pada dasarnya menyebabkan efek di seluruh tubuh yang serupa dengan efek akibat perangsangan simpatis. Oleh karena itu, norepinefrin disebut *obat simpatomimetik* atau *obat adrenergik*. *Epinefrin* dan *metoksamin* juga termasuk obat simpatomimetik, dan masih banyak yang lainnya. Kekuatan obat-obat ini dalam merangsang berbagai organ efektor simpatis dan lama kerjanya tidak sama. Norepinefrin dan epinefrin memiliki kerja singkat, yakni antara 1 sampai 2 menit, sedangkan kerja beberapa obat simpatomimetik lain yang umum dipakai berlangsung 30 menit sampai 2 jam.

Obat-obat penting yang merangsang reseptor adrenergik spesifik, adalah *fenilefrin* (reseptor alfa), *isoproterenol* (reseptor beta), dan *albuterol* (hanya reseptor beta$_2$).

**Obat-Obat yang Menyebabkan Pelepasan Norepinefrin dari Ujung Saraf.** Obat-obat tertentu mempunyai efek simpatomimetik tidak langsung dan bukan secara langsung merangsang organ efektor adrenergik. Obat-obat tersebut meliputi *efedrin*, *tiramin*, dan *amfetamin*. Efeknya menyebabkan pelepasan norepinefrin dari vesikel penyimpannya di ujung saraf simpatis. Norepinefrin yang dilepaskan ini kemudian menimbulkan efek simpatis.

**Obat-Obat yang Menghambat aktivitas Adrenergik.** Aktivitas adrenergik dapat dihambat dibeberapa tempat pada proses perangsangan, sebagai berikut.

1. Sintesis dan penyimpanan norepinefrin di ujung saraf simpatis dapat dicegah. Obat paling terkenal yang dapat menimbulkan efek ini adalah *reserpin*.
2. Pelepasan norepinefrin dari ujung saraf simpatis dapat dihambat. Keadaan ini dapat disebabkan oleh *guanetidin*.
3. Reseptor simpatis alfa dapat dihambat. Dua obat yang menyebabkan efek ini adalah *fenoksibenzamin* dan *fentolamin.*
4. Reseptor simpatis beta dapat dihambat. Obat yang dapat menghambat reseptor beta$_1$ dan beta$_2$ adalah *propranolol*. Obat yang terutama menghambat reseptor *beta1*, adalah *metaprolol.*
5. Aktivitas simpatis dapat dihambat oleh obat-obat yang menghambat transmisi impuls saraf melalui ganglia otonom. Obat-obat ini dibahas pada bagian selanjutnya, namun obat paling penting untuk menghambat transmisi simpatis maupun parasimpatis melalui ganglia adalah *heksametonium*.

## Obat-Obat yang Bekerja pada Organ Efektor Kolinergik

**Obat-Obat Parasimpatomimetik (Obat-Obat Kolinergik).** Asetilkolin yang disuntikkan secara intravena biasanya tidak menyebabkan efek yang persis sama di seluruh tubuh seperti perangsangan parasimpatis karena sebelum mencapai seluruh organ efektor sebagian besar asetilkolin akan dirusak oleh kolinesterase dalam darah dan cairan tubuh. Namun, ada sejumlah obat lain yang tidak begitu cepat dirusak dapat menimbulkan efek luas parasimpatis yang khas, dan obat ini disebut *obat parasimpatomimetik.*

Dua obat parasimpatomimetik yang sering dipakai adalah *pilokarpin* dan *metakolin*. Obat-obat ini langsung bekerja pada reseptor kolinergik tipe muskarinik.

**Obot-Obat yang Memiliki Efek Memperkuat Kerja Parasimpatis—Obat Antikolinesterase.** Beberapa obat tidak mempunyai efek langsung pada organ efektor parasimpatis, namun memperkuat efek asetilkolin yang disekresi secara alami di ujung serabut parasimpatis. Golongan obat ini sama dengan obat-obat yang dibicarakan dalam Bab 7, yang memperkuat efek asetilkolin pada taut neuromuskular. Golongan obat ini meliputi antara lain *neostigmin*, *piridostigmin*, dan *ambenomium*. Obat-obat ini menghambat asetilkolinesterase, sehingga *mencegah kerusakan cepat asetilkolin* yang dibebaskan di ujung saraf parasimpatis. Akibatnya, jumlah asetilkolin meningkat akibat rangsang yang beruntun, dan efek kerjanya juga meningkat.

**Obat-Obat yang Menghambat Aktivitas Kolinergik pada Organ Efektor—Obat Antimuskarinik.** *Atropin* dan obat-obat sejenis, seperti *homatropin* dan *skopolamin*, *menghambat kerja asetilkolin pada organ efektor kolinergik tipe muskarinik*. Obat-obat ini tidak memengaruhi kerja nikotinik asetilkolin pada neuron postganglion atau pada otot rangka.

**Obat-Obat yang Merangsang atau Menghambat Neuron-Neuron Postganglion Simpatis dan Parasimpatis**

**Obat yang Merangsang Neuron Postganglion Otonom.** Neuron preganglion sistem saraf parasimpatis maupun simpatis menyekresi asetilkolin di ujung-ujung serat sarafnya, dan asetilkolin ini kemudian merangsang neuron postganglion. Selanjutnya, penyuntikan asetilkolin dapat juga merangsang neuron postganglion kedua sistem tersebut, dengan demikian pada waktu yang bersamaan menimbulkan efek simpatis dan parasimpatis di seluruh tubuh.

Seperti halnya asetilkolin, *nikotin* merupakan obat lain yang dapat merangsang neuron postganglion karena membran neuron ini seluruhnya mengandung *reseptor asetilkolin tipe nikotinik*. Oleh karena itu, obat-obat yang menyebabkan efek otonomik dengan merangsang neuron postganglion disebut *obat nikotinik*. Beberapa obat lain, seperti *metakolin*, mempunyai kerja nikotinik maupun muskarinik, sedangkan *pilokarpin* hanya mempunyai kerja muskarinik.

Nikotin merangsang neuron postganglion simpatis maupun parasimpatis pada saat yang bersamaan, menimbulkan vasokonstriksi simpatis yang kuat pada organ-organ abdomen dan anggota gerak, namun pada saat yang bersamaan juga menimbulkan efek parasimpatis, seperti meningkatkan aktivitas gastrointestinal dan, kadangkala, memperlambat kerja jantung.

**Obat-Obat Penghambat Ganglion**. Banyak obat penting yang menghambat penjalaran impuls dari neuron preganglion otonom ke neuron postganglion, termasuk *ion amonium tetraetil, ion heksametonium, dan pentolinium*. Obat-obat ini menghambat perangsangan asetilkolin terhadap neuron postganglion pada sistem simpatis maupun parasimpatis secara bersamaan. Obat-obat ini sering dipakai untuk menghambat aktivitas simpatis namun jarang digunakan untuk menghambat aktivitas parasimpatis, karena efek penghambatan simpatis biasanya akan sangat menutupi efek penghambatan parasimpatis. Obat-obat penghambat ganglion ini secara khusus dapat menurunkan tekanan arteri pada banyak pasien hipertensi, namun obat-obat ini tidak berhasil secara klinis karena pengaturan efeknya yang sulit.

## Daftar Pustaka


Cannon WB: Organization for physiological homeostasis, *Physiol Rev* 9:399, 1929.

Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling, *Trends Pharmacol Sci* 25:317, 2004. Dampney RA, Horiuchi J, McDowall LM: Hypothalamic mechanisms coordinating cardiorespiratory function during exercise and defensive behaviour, *Auton Neurosci* 142:3, 2008.

DiBona GF: Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005.

Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine, *Pharmacol Rev* 56:331, 2004.

Goldstein DS, Sharabi Y: Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach, *Circulation* 119:139, 2009.

Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al: Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system, *Ann Intern Med* 137:753, 2002. Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO2 homeostasis, and breathing automaticity, *J Appl Physiol* 105:404, 2008. Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure, *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.

Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J: Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system, *Am J Hypertens* 14:103S, 2001. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M: Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches, *Physiol Rev* 89:535, 2009.

Lohmeier TE: The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation, *Am J Hypertens* 14:147S, 2001.

Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, et al: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R828, 2005.

Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al: Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy, *Circulation* 118:863, 2008.

Saper CB: The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation, *Annu Rev Neurosci* 25:433, 2002.

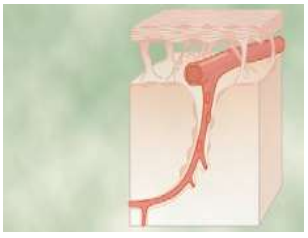
Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates, *Physiol Rev* 79:855, 1999.

Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses, *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.

Wess J: Novel insights into muscarinic acetylcholine receptor function using gene targeting technology, *Trends Pharmacol Sci* 24:414, 2003.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Aliran Darah Serebral, Cairan Serebrospinal, dan Metabolisme Otak



Sampai saat ini, kita telah membahas fungsi otak seolah-olah otak tidak bergantung pada aliran darah, metabolisme, dan cairannya. Namun, apa yang kita bicarakan tersebut jauh dari kenyataan, karena abnormalitas dari setiap faktor tersebut dapat sangat memengaruhi fungsi otak. Misalnya, penghentian total aliran darah ke otak akan menyebabkan hilangnya kesadaran dalam waktu 5 sampai 10 detik. Hal ini terjadi karena ketiadaan pengiriman oksigen ke sel-sel otak hampir menghentikan metabolisme di sel-sel ini. Bila hal ini terus berlanjut, abnormalitas cairan serebrospinal, baik komposisi maupun tekanan cairannya, dapat memberi pengaruh yang sama buruknya terhadap fungsi otak.

## Aliran Darah Serebral

Aliran darah otak disuplai oleh empat arteri besar dua arteri karotis dan dua arteri vertebralis yang bergabung membentuk *sirkulus Willisi* di dasar otak. Arteri-arteri yang dipercabangkan dari sirkulus Willisi berjalan sepanjang permukaan otak dan membentuk *arteri-arteri* pial, yang bercabang-cabang menjadi pembuluh-pembuluh lebih kecil yang dinamakan arteri-arteri dan *arteriola-arteriola penembus* (Gambar 61-1). Pembuluh-pembuluh penembus sedikit terpisah dari jaringan otak oleh perpanjangan rongga subarakhnoid yang dinamakan *rongga Virchow-Robin*. Pembuluh-pembuluh penembus masuk ke dalam jaringan otak, mempercabangkan arteriola-arteriola intraserebralis, yang akhirnya bercabang menjadi kapiler-kapiler tempat terjadinya pertukaran oksigen, nutrien, karbon dioksida, dan metabolit-metabolit, antara darah dengan jaringan.

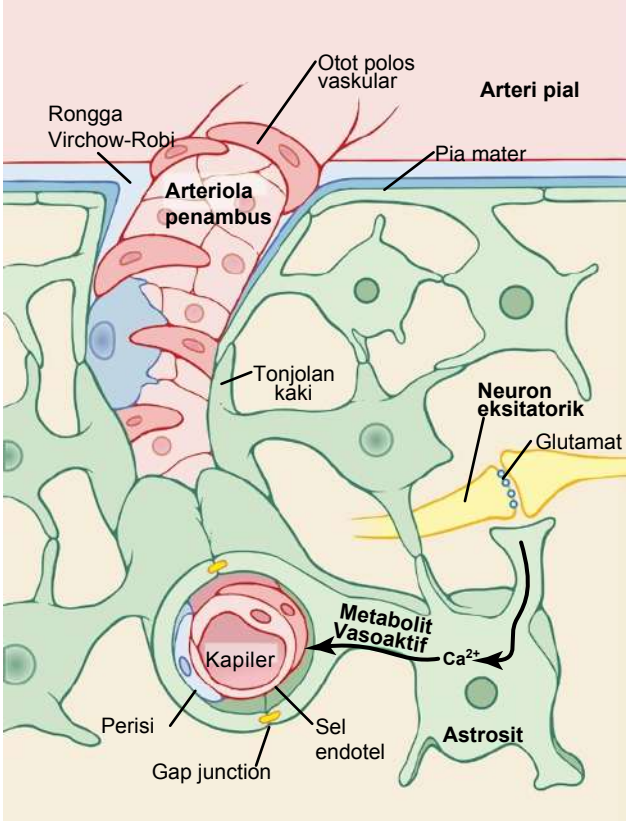
### Kecepatan Normal Aliran Darah Serebral

Aliran darah normal yang melalui otak pada orang dewasa, rata-rata sekitar 50 sampai 65 ml per 100 gram jaringan otak per menit. Untuk keseluruhan otak, berjumlah 750 sampai 900 ml/menit. Jadi, otak yang terdiri hanya kurang lebih 2 persen dari berat badan tetapi menerima 15 persen curah jantung pada keadaan istirahat.

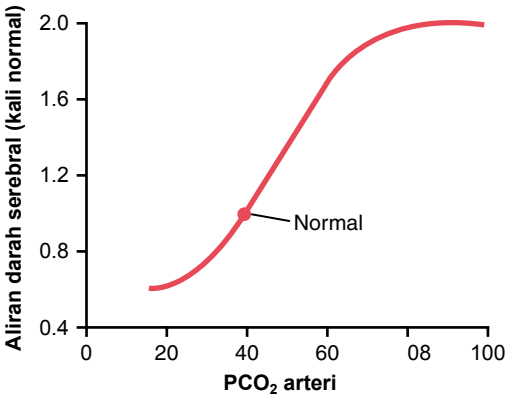
### Pengaturan Aliran Darah Serebral

Seperti pada kebanyakan area vaskular tubuh lain, aliran darah serebral sangat berkaitan dengan metabolisme jaringan. Beberapa faktor metabolik diyakini turut dalam pengaturan aliran darah serebral: (1) konsentrasi karbon dioksida, (2) konsentrasi ion hidrogen, (3) konsentrasi oksigen, serta (4) zat-zat yang dilepaskan dari astrosit, yang merupakan sel-sel non-neuronal khusus, yang tampak pada aktivitas neuron dengan pengaturan aliran darah lokal.

**Peningkatan Aliran Darah sebagai Respons terhadap Kelebihan Konsentrasi Karbon Dioksida atau Ion Hidrogen.** Peningkatan konsentrasi karbon dioksida dalam darah arteri yang memasuki otak akan sangat meningkatkan aliran darah serebral. Hal ini ditunjukkan pada Gambar 61-2, yang memperlihatkan bahwa peningkatan sebesar 70 persen pada $PCO_2$ arteri kira-kira akan meningkatkan aliran darah otak sebanyak dua kali lipat.




**Gambar 61-1** Arsitektur pembuluh-pembuluh darah serebral dan mekanisme yang sangat mungkin dalam pengaturan aliran darah oleh astrosit. Arteri-arteri pial terletak pada batas glia, dan arteri-arteri penembus diselubungi tonjolan-tonjolan kaki astrosit. Perhatikan bahwa astrosit juga mempunyai tonjolan-tonjolan halus yang berkaitan erat dengan sinaps.




**Gambar 61-2** Hubungan antara $PC0_2$ arteri dan aliran darah serebral.

Ada dugaan bahwa kemampuan karbon dioksida untuk meningkatkan aliran darah serebral diawali dengan penggabungannya dengan air dalam cairan tubuh untuk membentuk asam karbonat, dan selanjutnya terjadi disosiasi asam tersebut untuk membentuk ion hidrogen. Ion hidrogen ini kemudian menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah serebral dilatasi hampir seluruhnya berbanding lurus dengan peningkatan konsentrasi ion hidrogen, dan mencapai batasnya kira-kira hingga aliran darah mencapai dua kali normal.

Setiap zat lain yang meningkatkan keasaman jaringan otak, sehingga meningkatkan konsentrasi ion hidrogen, juga akan meningkatkan aliran darah serebral. Zat semacam ini meliputi asam laktat, asam piruvat, dan setiap zat asam lain yang terbentuk selama terjadinya metabolisme jaringan.

**Pentingnya Pengaturan Aliran Darah Serebral oteh Karbon Dioksida dan Ion Hidrogen.** Peningkatan konsentrasi ion hidrogen sangat menurunkan aktivitas neuron. Oleh karena itu, ada manfaatnya bahwa peningkatan konsentrasi ion hidrogen juga menimbulkan peningkatan aliran darah yang kemudian membawa ion hidrogen, karbon dioksida dan substansi asam lainnya menjauh dari jaringan otak. Hilangnya karbon dioksida akan menyingkirkan asam karbonat dari jaringan; hal ini, bersama dengan penyingkiran asam-asam lain, akan menurunkan konsenstrasi ion hidrogen kembali menjadi normal. Jadi, mekanisme ini dapat membantu mempertahankan konsentrasi ion hidrogen agar tetap konstan dalam cairan serebral, dan dengan demikian membantu menjaga aktivitas neuron pada tingkat yang konstan dan normal.

**Defisiensi Oksigen sebagai Pengatur Aliran Darah Serebral.** Kecuali selama aktivitas otak yang berat, kecepatan penggunaan oksigen oleh jaringan otak tetap berada dalam batas yang sempit hampir mencapai 3,5 (± 0,2) ml oksigen per 100 gram jaringan otak per menit. Jika aliran darah ke otak tidak mencukupi untuk memenuhi jumlah oksigen yang diperlukan, kekurangan oksigen dengan hampir segera menyebabkan vasodilatasi, yang akan mengembalikan aliran darah otak dan transpor oksigen ke jaringan otak sampai mendekati normal. Jadi, mekanisme pengaturan aliran darah setempat pada otak ini hampir sama dengan yang terjadi pada pembuluh darah koronaria, di otot-otot rangka dan sebagian besar area sirkulasi tubuh lainnya.

Percobaan menunjukkan bahwa penurunan *$PO_2$jaringan* serebral kira-kira di bawah 30 mm Hg (nilai normal adalah 35 sampai 40 mm Hg) dengan segera memulai peningkatan aliran darah serebral. Ini bersifat kebetulan karena fungsi otak menjadi kacau pada nilai PO2 yang lebih rendah, khususnya pada nilai $PO_2$ di bawah 20 mm Hg. Bahkan koma dapat terjadi pada nilai yang rendah ini. Jadi, mekanisme oksigen untuk pengaturan aliran darah serebral setempat merupakan respons protektif yang penting untuk melindungi dari penurunan aktivitas neuron otak sehingga juga melindungi dari terjadinya gangguan kemampuan mental.

**Zat-Zat yang Dilepaskan dari Astrosit sebagai Pengatur Aliran Darah Serebral.** Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa kaitan erat antara aktivitas neuronal dengan aliran darah serebral disebabkan, sebagian, oleh zat-zat yang dilepaskan dari *astrosit* (juga dinamakan *sel-sel astroglial*) yang menyelubungi pembuluh-pembuluh darah sistem saraf pusat. Astrosit adalah *sel-sel non-neuronal* berbentuk bintang yang menyokong dan melindungi neuron, di samping juga menyediakan nutrisi. Mereka mempunyai banyak tonjolan yang menyusun hubungan dengan neuron-neuron dan pembuluh-pembuluh darah sekitarnya, yang memberi kemungkinan mekanisme komunikasi neurovaskular. Astrosit substansia kelabu *(astrosit protoplasmik)* mengeluarkan tonjolan-tonjolan halus yang melingkup hampir semua sinaps dan tonjolan-tonjolan kaki yang besar yang sangat berdekatan dengan dinding vaskular (lihat Gambar 61-1).

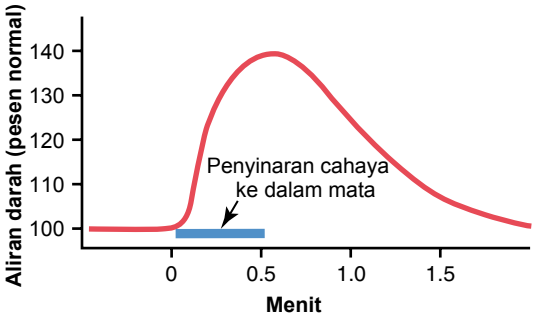
Kajian eksperimental telah menunjukkan bahwa perangsangan listrik pada neuron-neuron glutaminergik eksitatorik menyebabkan peningkatan konsentrasi ion kalsium intraselular di tonjolan-tonjolan astrosit, dan vasodilatasi arteriola-arteriola yang berdekatan. Penelitian-penelitian lain menyimpulkan bahwa vasodilatasi ini diperantarai oleh beberapa metabolit vasoaktif yang dilepaskan dari astrosit. Meskipun mediator yang tepat belum jelas, oksida nitrat, metabolit-metabolit asam arakidonat, ion-ion kalium, adenosin, dan zat-zat lain yang dihasilkan astrosit sebagai respons terhadap perangsangan neuron-neuron eksitatorik yang berdekatan, telah dianggap berperan penting dalam memperantarai vasodilatasi lokal.

**Pengukuran Aliran Darah Serebral, dan Efek Aktivitas Serebral terhadap Aliran.** Suatu metode telah dikembangkan untuk merekam aliran darah di 256 segmen yang terpisah pada korteks serebri manusia secara simultan. Untuk melakukan hal tersebut, *zat radioaktif, seperti xenon radioaktif, disuntikkan ke dalam arteri karotis;* kemudian radioaktivitas setiap segmen korteks direkam sewaktu zat radioaktif berjalan melewati jaringan otak. Untuk tujuan tersebut, 256 detektor scintillation radioaktif kecil ditekan pada permukaan korteks. Kecepatan peningkatan dan penurunan radioaktivitas di setiap segmen jaringan menjadi ukuran langsung kecepatan aliran darah yang melalui segmen tersebut.

Dengan menggunakan teknik ini, jelas bahwa aliran darah di setiap segmen otak berubah sebanyak 100 sampai 150 persen dalam waktu beberapa detik sebagai respons terhadap perubahan aktivitas neuron setempat. Contohnya, hanya dengan mengepalkan tangan, langsung terjadi peningkatan aliran darah di korteks motorik sisi otak yang berlawanan. Membaca buku meningkatkan aliran darah, khususnya di area visual korteks oksipitalis dan di area persepsi bahasa pada korteks temporalis. Prosedur pengukuran ini juga dapat digunakan untuk menentukan lokasi asal serangan epilepsi, karena aliran darah otak lokal akan meningkat secara akut dan bermakna di titik fokal pada setiap serangan.

Untuk menunjukkan efek aktivitas neuron setempat terhadap aliran darah serebral, Gambar 61-3 memperlihatkan peningkatan yang khas pada aliran darah lobus oksipitalis yang direkam pada otak kucing, ketika matanya disinari cahaya yang kuat selama setengah menit.

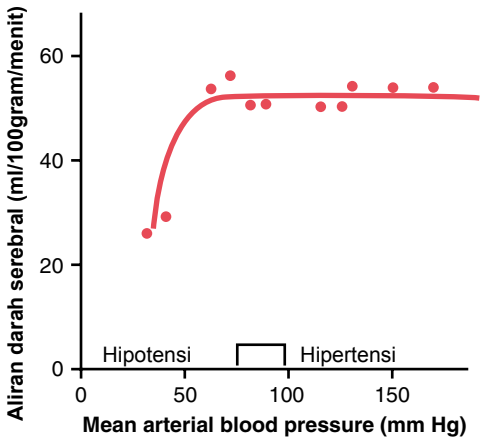
**Otoregulasi Atiran Darah Serebral Melindungi Otak dari Fluktuasi Perubahan Tekanan Arterial.** Selama kegiatan normal sehari-hari, tekanan arteri dapat berfluktuasi luas, meningkat tinggi dalam keadaan bersemangat atau kegiatan fisik berat, dan menurun




**Gambar 61-3** Peningkatan aliran darah ke regio oksipital otak kucing ketika matanya disinari cahaya.

rendah selama tidur. Namun, aliran darah serebral "terotoregulasi" dengan sangat baik pada batas tekanan arteri antara 60 dan 140 mm Hg. Artinya, tekanan arteri rata-rata dapat diturunkan secara cepat sampai 60 mm Hg atau dinaikkan sampai setinggi 140 mm Hg tanpa terjadi perubahan aliran darah serebral yang bermakna. Dan, pada orang-orang yang menderita hipertensi, otoregulasi aliran darah otak terjadi meskipun tekanan arteri rata-rata meningkat mencapai 160 sampai 180 mm Hg. Efek ini diperlihatkan pada Gambar 61-4, yang menunjukkan pengukuran aliran darah serebral pada orang dengan tekanan darah normal dan pada pasien hipertensi serta hipotensi. Perhatikan aliran darah serebral yang sangat konstan antara batas tekanan arteri rata-rata 60 dan 180 mm Hg. Akan tetapi, jika tekanan arteri turun sampai di bawah 60 mm Hg, aliran darah serebral akan sangat menurun.

**Peran Sistem Saraf Simpatis dalam Mengatur Aliran Darah Serebral.** Sistem sirkulasi serebral memiliki persarafan simpatis yang kuat, yang berjalan ke atas dari ganglia simpatis servikalis superior di leher dan kemudian ke dalam otak bersama dengan arteria serebralis. Sistem ini mempersarafi arteri otak yang besar dan arteri-arteri yang menembus substansia otak. Akan tetapi, pemotongan saraf simpatis atau rangsangan saraf dengan derajat ringan sampai sedang biasanya tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada aliran darah serebral, karena mekanisme otoregulasi aliran darah dapat menghilangkan efek saraf.




**Gambar 61-4** Efek perbedaan tekanan arteri rata-rata, dari hipotensi ke hipertensi, terhadap aliran darah serebral pada orangorang yang berbeda. (Dimodifikasi dari Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol Rev 39:183, 1959.)

Ketika tekanan arteri rata-rata meningkat akut hingga nilai yang sangat tinggi, seperti selama kerja fisik berat atau dalam berbagai aktivitas sirkulasi yang berlebihan, sistem saraf simpatis biasanya akan mengonstriksikan arteri otak ukuran sedang dan besar yang cukup untuk mencegah tekanan tinggi agar tidak mencapai pembuluh darah otak yang lebih kecil. Hal ini penting untuk mencegah perdarahan vaskular ke dalam otak yaitu, untuk mencegah terjadinya "stroke serebral." **Mikrosirkulasi Serebral**

Seperti pada hampir semua jaringan tubuh lainnya, jumlah kapiler darah dalam otak adalah yang terbanyak, di tempat yang paling banyak membutuhkan metabolisme. Laju metabolisme di substansia grisea otak, tempat badan sel saraf berada, secara keseluruhan kira-kira empat kali lebih besar dari laju metabolisme substansia alba; dengan begitu, jumlah kapiler dan kecepatan aliran darah pada substansia grisea, kira-kira juga empat kali Iipat lebih besar dibandingkan substansia grisea.

Ciri struktural yang penting dari kapiler-kapiler otak adalah bahwa kebanyakan dari mereka bersifat kurang "bocor" daripada kapiler darah di hampir setiap jaringan tubuh lain. Salah satu penyebabnya adalah bahwa kapiler-kapiler ini disangga di semua sisinya oleh "kaki-kaki glia", yaitu tonjolan-tonjolan kecil dari sel-sel glia sekitarnya (misalnya sel-sel astroglia) yang berbatasan dengan seluruh permukaan kapiler dan menjadi penyangga fisik untuk mencegah peregangan yang berlebihan pada kapiler ketika tekanan darah kapiler meningkat.

Dinding arteriol kecil yang menuju kapiler otak menjadi sangat tebal pada penderita tekanan darah tinggi, dan arteriol-arteriol tersebut tetap selalu dalam keadaan konstriksi untuk mencegah penjalaran tekanan yang tinggi ke kapiler-kapiler. Akan kita lihat dalam bab ini bahwa apabila sistem yang mencegah transudasi cairan ke dalam otak ini terganggu, akan terjadi edema otak yang serius, yang dengan cepat dapat menyebabkan koma dan kematian.

***"Stroke"* Serebral Terjadi Ketika Pembutuh Darah Serebral Tersumbat**

Hampir semua orang lanjut usia memiliki sumbatan pada beberapa arteri kecil di otak, dan sebanyak 10 persen pada akhirnya memiliki cukup banyak sumbatan untuk menyebabkan gangguan fungsi otak yang serius, yaitu suatu kondisi yang disebut *"stroke':*

Kebanyakan kasus stroke disebabkan oleh plak arteriosklerotik yang terjadi pada satu atau lebih arteri yang memberi nutrisi ke otak. Plak dapat mengaktifkan mekanisme pembekuan darah, yang menghasilkan bekuan darah dan menghambat aliran darah di arteri, sehingga akan menyebabkan hilangnya fungsi otak secara akut pada area yang terbatas.

Pada sekitar seperempat pasien yang mengalami *stroke,* tekanan darah tinggi membuat salah satu pembuluh darah pecah: kemudian terjadi perdarahan, menekan jaringan otak setempat dan selanjutnya terjadi gangguan fungsi otak. Efek neurologis *stroke* ditentukan oleh area otak yang terkena. Salah satu tipe *stroke* yang paling sering adalah terjadinya sumbatan pada arteria serebri media yang mendarahi bagian tengah salah satu hemisfer otak. Contohnya, jika arteri serebri media tersumbat pada sisi kiri otak, orang tersebut hampir secara total cenderung mengalami demensia karena hilangnya fungsi di area pemahaman bicara Wernicke di hemisfer otak kiri, dan dia juga tidak mampu mengucapkan kata-kata karena hilangnya area motorik Broca untuk pembentukan kata-kata. Selain itu, hilangnya fungsi area pengatur saraf motorik pada hemisfer kiri dapat menimbulkan paralisis spastik di semua atau sebagian besar otot di sisi tubuh yang berlawanan.

Dengan cara yang hampir serupa, sumbatan arteri serebri posterior akan menyebabkan infark kutub oksipital hemisfer di sisi yang sama dengan sumbatan, yang menyebabkan hilangnya penglihatan di kedua mata pada separuh retina di sisi yang sama dengan lesi stroke. Stroke yang bersifat merusak, khususnya adalah stroke yang melibatkan suplai darah ke otak tengah, karena hal ini dapat menghambat hantaran saraf di jaras-jaras utama antara otak dan medula spinalis, yang menyebabkan kelainan sensorik dan motorik.

## Sistem Cairan Serebrospinal

Seluruh rongga otak yang melingkupi otak dan medula spinalis memiliki kapasitas kira-kira 1.600 sampai 1.700 ml; dan sekitar 150 ml kapasitas ini ditempati oleh *cairan serebrospinal,* dan sisanya, oleh otak maupun medula. Cairan ini, seperti yang tampak pada Gambar 61-5, terdapat di ventrikel otak, dalam *sisterna di sekitar bagian luar otak* dan dalam *ruang subarakhnoid sekitar otak dan medula spinalis.* Seluruh ruang tersebut saling berhubungan, dan tekanan cairan dipertahankan pada suatu tingkat yang konstan.

### Fungsi Peredaman Cairan Serebrospinal

Fungsi utama cairan serebrospinal adalah untuk melindungi otak dalam ruangnya yang padat. Otak dan cairan serebrospinal memiliki gaya berat jenis yang kurang lebih sama (hanya berbeda sekitar 4 persen), sehingga otak terapung dalam cairan ini. Oleh karena itu, benturan pada kepala, jika tak terlalu keras, akan menggerakkan seluruh otak dan tengkorak secara serentak, sehingga tidak ada bagian otak yang berubah bentuk akibat benturan tadi.

*Contrecoup.* Bila benturan pada kepala sangat kuat, mungkin tidak merusak otak pada sisi kepala yang terbentur, tetapi justru pada sisi yang berlawanan. Fenomena ini dikenal sebagai *"contrecoup"* dan penjelasan dari efek ini adalah sebagai berikut: Ketika benturan mengenai kepala, cairan pada sisi kepala yang terbentur tertahan sehingga cairan tersebut mendorong otak pada saat yang bersamaan secara sinergis dengan tulang tengkorak. Pada sisi yang berlawanan, gerakan keseluruhan tulang tengkorak yang tiba-tiba menyebabkan tengkorak tertarik dari otak untuk sementara waktu akibat sifat sifat inersia otak, dan menciptakan suatu ruang hampa sesaat di area yang berlawanan arah dengan area benturan. Kemudian, ketika tulang tengkorak tidak lagi mengalami akselerasi oleh benturan, ruang hampa tersebut tiba-tiba kolaps dan otak membentur permukaan dalam tengkorak.

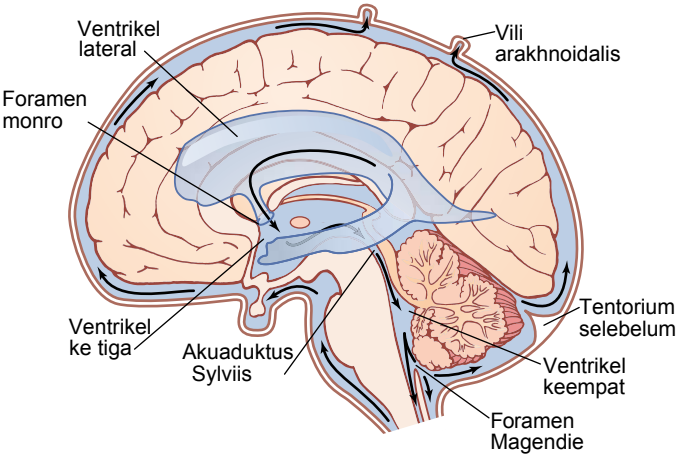
Kutub dan permukaan inferior lobus temporalis dan frontalis, tempat otak menyentuh protuberansia tulang di dasar tengkorak, sering kali mengalami cedera dan *kontusio* (memar) setelah mengalami benturan hebat di kepala, seperti yang dialami seorang petinju. Jika kontusio terjadi di sisi yang sama dengan sisi cedera, disebut *cedera coup;* jika terjadi di sisi yang berlawanan arah, kontusio ini disebut *cedera contrecoup.*

*Cedera coup* dan *contrecoup* juga dapat disebabkan hanya oleh percepatan atau perlambatan yang cepat tanpa adanya benturan fisik akibat pukulan pada kepala. Dalam keadaan seperti ini, otak dapat terpelanting dari dinding tengkorak yang mengakibatkan cedera *coup* dan kemudian juga terpelanting dari sisi berlawanan yang menyebabkan kontusio *contrecoup.* Cedera seperti ini dapat terjadi, misalnya, pada "sindroma mengayun bayi" atau pada kecelakaan kendaraan.

### Pembentukan, Aliran, dan Absorpsi Cairan Serebrospinal

Cairan serebrospinal dibentuk dengan kecepatan sekitar 500 ml per hari, yaitu sebanyak tiga sampai empat kali volume total cairan di seluruh sistem cairan serebrospinal. Kiraldra dua pertiga atau lebih cairan ini berasal dari sekresi pleksus koroideus di keempat ventrikel, *terutama di kedua ventrikel lateral.* Sejumlah kecil cairan tambahan disekresikan oleh permukaan ependim ventrikel dan membran arakhnoid. Sebagian kecil berasal dari otak itu sendiri melalui ruang perivaskular yang mengelilingi pembuluh darah yang masuk ke dalam otak.

Panah pada Gambar 61-5 menunjukkan bahwa saluran utama aliran cairan, berjalan dari *pleksus koroideus* dan kemudian melewati sistem cairan serebrospinal. Cairan yang disekresikan di *ventrikel lateral,* mula-mula mengalir ke dalam ventrikel ketiga: kemudian, setelah mendapat sejumlah kecil cairan dari ventrikel ketiga, cairan tersebut mengalir ke bawah di sepanjang *akuaduktus Sylvii* ke dalam *ventrikel keempat,* tempat sejumlah kecil cairan ditambahkan. Akhirnya, cairan ini keluar dari ventrikel keempat melalui tiga pintu kecil, yaitu *dua foramen Luschka di lateral* dan *satu foramen Magendie di tengah,* masuk ke *sisterna magna,* yaitu suatu rongga cairan yang terletak di belakang medula oblongata dan di bawah serebelum.




**Gambar 61-5** Panah menunjukkan jalur aliran cairan serebrospinal dari pleksus koroideus di ventrikel lateral ke viii arakhnoidalis yang menjorok ke dalam sinus dura mater.

Sisterna magna berhubungan dengan *ruang subarakhnoid* yang mengelilingi seluruh otak dan medula spinalis. Hampir seluruh cairan serebrospinal kemudian mengalir ke atas dari sisterna magna melalui ruang subarakhnoid yang mengelilingi serebrum. Dari sini, cairan mengalir ke dalam *vili arakhnoidalis* yang menjorok ke dalam sinus venosus sagitalis yang besar dan sinus venosus lainnya di serebrum. Jadi, setiap cairan ekstra akan bermuara ke dalam darah vena melalui pori-pori vili tersebut.

**Sekresi Pleksus Koroideus.** *Pleksus koroideus,* yang irisannya dilukiskan pada Gambar 61-6, merupakan penumbuhan pembuluh darah seperti kembang kol yang dilapisi oleh selapis tipis sel epitel. Pleksus ini menonjol ke dalam kornu temporalis di setiap ventrikel lateral, bagian posterior ventrikel ketiga, dan atap ventrikel keempat.

Sekresi cairan ke dalam ventrikel oleh pleksus koroideus terutama bergantung kepada transpor aktif ion natrium melewati sel epitel yang melapisi bagian luar pleksus. Ion natrium selanjutnya akan menarik sejumlah besar ion klorida, karena ion natrium yang bermuatan positif akan menarik ion klorida yang bermuatan negatif. Gabungan kedua ion meningkatkan jumlah natrium klorida yang aktif secara osmosis dalam cairan serebrospinal, yang kemudian segera menyebabkan osmosis air melalui membran, dan dengan demikian menyiapkan cairan sekresi.

Proses transpor yang kurang penting memindahkan sejumlah kecil glukosa ke dalam cairan serebrospinal dan mengeluarkan ion kalium dan bikarbonat dari cairan serebrospinal ke dalam kapiler. Oleh karena itu, karakteristik cairan serebrospinal adalah sebagai berikut: tekanan osmotik kira-kira sama dengan plasma; konsentrasi ion natrium juga kira-kira sama dengan plasma; ion klorida kurang lebih 15 persen lebih besar daripada plasma; ion kalium kira-kira 40 persen lebih kecil; dan glukosa kira-kira 30 persen lebih sedikit.

**Absorpsi Cairan Serebrospinal melalui Vili Arakhnoidalis.** *Vili arakhnoidalis,* secara mikroskopis merupakan penonjolan ke dalam seperti jari dari membran arakhnoid melalui dinding sinus venosus ke dalam sinus tersebut. Gabungan vili ini membentuk struktur makroskopis yang disebut *granulasi arakhnoidalis* yang terlihat menonjol ke dalam sinus. Dengan menggunakan mikroskop elektron, terlihat bahwa vili ditutupi oleh sel endotel yang memiliki jalur vesikular yang langsung menembus badan sel. Jalur tersebut cukup besar untuk memungkinkan aliran yang relatif bebas dari (1) cairan serebrospinal, (2) molekul protein terlarut, dan (3) bahkan partikel-partikel sebesar eritrosit dan leukosit ke dalam darah vena.

**Ruang Perivaskular dan Cairan Serebrospinal.** Arteri besar dan vena otak terletak pada permukaan otak, namun ujungnya menembus ke dalam, yang menempel bersama selapis *pia mater,* yaitu membran yang menutupi otak, yang diperlihatkan pada Gambar 61-7. Pia mater hanya melekat longgar pada pembuluh darah, sehingga terdapat sebuah ruangan, yaitu *ruang perivaskular,* yang ada di antara pia mater dan setiap pembuluh darah. Oleh karena itu, ruang perivaskular mengikuti arteri dan vena ke dalam otak sampai di arteriol dan venula.

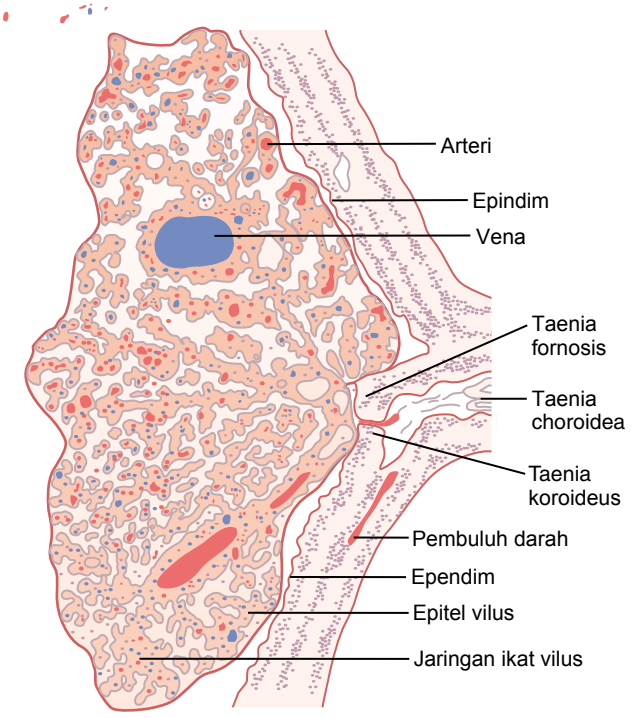
**Fungsi Limfatik Ruang Perivaskular.** Sama halnya dengan di tempat lain dalam tubuh, sejumlah kecil protein keluar dari kapiler otak ke dalam ruang interstisial otak. Oleh karena tidak ada pembuluh limfe di jaringan otak, kelebihan protein di jaringan otak akan menyebabkan protein mengalir bersama cairan melalui ruang perivaskular ke dalam ruang subarakhnoid. Ketika mencapai ruang subarakhnoid, protein kemudian mengalir bersama cairan serebrospinal, untuk diabsorpsi melalui *vili arakhnoidalis* ke dalam vena-vena otak yang besar. Oleh sebab itu, ruang perivaskular, pada dasarnya, merupakan sistem limfatik yang khusus untuk otak

Selain menyalurkan cairan dan protein, ruang perivaskular juga mengangkut partikel asing keluar dari otak. Misalnya, ketika terjadi infeksi di otak, sel darah putih dan sampah infeksius lainnya dibawa keluar melalui ruang perivaskular.

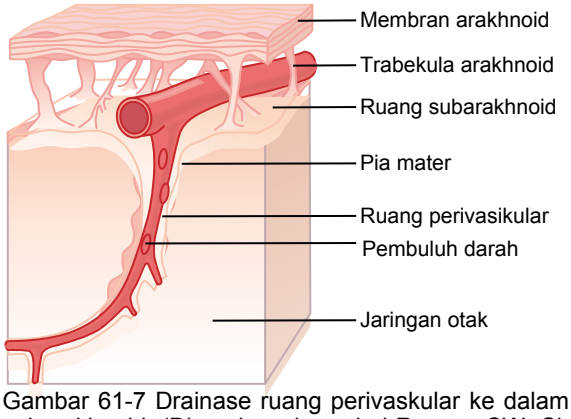
### Tekanan Cairan Serebrospinal

Tekanan normal pada sistem cairan serebrospinal *ketika seseorang berbaring pada posisi horizontal,* rata-rata 130 mm $H_2O$ (10 mm Hg), meskipun dapat mencapai 65 mm $H_2O$ atau setinggi 195 mm $H_2O$ pada orang sehat.

**Pengaturan Tekanan Cairan Serebrospinal oleh Vili Arakhnoidalis.** Kecepatan normal pembentukan cairan serebrospinal tetap mendekati konstan, sehingga perubahan pembentukan cairan jarang menjadi faktor penentu pengaturan




**Gambar 61-6** Pleksus koroideus di ventrikel lateral




Gambar 61-7 Drainase ruang perivaskular ke dalam ruang subarakhnoid. (Digambar ulang dari Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: W.B. Saunders, 1959.)

tekanan. Sebaliknya, vili arakhnoidalis berfungsi seperti "katup" yang memungkinkan cairan serebrospinal dan isinya mengalir ke dalam darah dalam sinus venosus dan tidak memungkinkan aliran sebaliknya. Pada keadaan normal, kerja katup vili tersebut memungkinkan cairan serebrospinal mulai mengalir ke dalam darah ketika tekanan cairan serebrospinal sekitar 1,5 mm Hg lebih besar dari tekanan darah dalam sinus venosus. Kemudian, jika tekanan cairan serebrospinal masih meningkat terus, katup akan terbuka lebih lebar. Dalam keadaan normal, tekanan cairan serebrospinal tidak pernah meningkat lebih dari beberapa mm Hg dibanding tekanan dalam sinus venosus serebri.

Sebaliknya, dalam keadaan sakit, vili tersebut kadang-kadang menjadi tersumbat oleh partikel-partikel besar, fibrosis, atau kelebihan sel darah yang bocor ke dalam cairan serebrospinal pada penyakit otak. Sumbatan seperti ini dapat menyebabkan tingginya tekanan cairan serebrospinal, sebagai berikut.

**Tekanan Cairan Serebrospinal Tinggi pada Keadaan Patologis Otak**. Suatu *tumor otak* yang besar sering meningkatkan tekanan cairan serebrospinal dengan menurunkan reabsorpsi cairan serebrospinal kembali ke dalam darah. Akibatnya, tekanan cairan serebrospinal dapat meningkat sampai setinggi 500 mm $H_2O$ (37 mm atau kira-kira empat kali nilai normal.

Tekanan cairan serebrospinal juga akan meningkat ketika terjadi *perdarahan* atau *infeksi* di ruang tengkorak. Pada kedua keadaan ini, sejumlah besar sel darah merah dan atau darah putih tiba-tiba muncul dalam cairan serebrospinal, dan hal ini dapat menyebabkan sumbatan yang serius pada saluran-saluran absorpsi yang berukuran kecil melalui vili arakhnoidalis. Hal ini kadang-kadang juga meningkatkan tekanan cairan serebrospinal sampai setinggi 400-600 mm $H_2O$ (sekitar empat kali normal).

Beberapa bayi dilahirkan dengan tekanan cairan serebrospinal yang tinggi. Hal ini sering kali disebabkan oleh tahanan abnormal yang tinggi terhadap reabsorpsi cairan melalui vili arakhnoidalis, akibat terlalu sedikitnya vili arakhnoidalis atau akibat vili dengan fungsi absorpsi yang abnormal. Hal ini akan dibicarakan dalam kaitannya dengan *hidrosefalus.*

**Pengukuran Tekanan Cairan Serebrospinal.** Prosedur yang biasa digunakan untuk mengukur tekanan cairan serebrospinal, adalah sederhana: Pertama, orang berbaring horizontal pada sisi tubuhnya, sehingga tekanan cairan di medula spinalis sama dengan tekanan dalam ruang tengkorak. Sebuah jarum spinal kemudian dimasukkan ke dalam kanalis spinalis lumbal di bawah ujung terendah medula spinalis, dan jarum tersebut dihubungkan dengan sebuah pipa kaca vertikal yang terbuka ke atas. Cairan spinal tersebut dibiarkan masuk ke pipa kaca setinggi mungkin. Jika cairan ini naik sampai setinggi 136 mm di atas tingkat jarum tersebut, tekanan dianggap sebesar 136 mm H20 atau bila dibagi dengan 13,6; yang merupakan berat jenis air raksa, akan sebesar kira-kira 10 mm Hg.

**Tekanan Cairan Serebrospinal yang Tinggi Menyebabkan Edema pada Diskus Optikus-Papiledema**. Secara anatomis, lapisan dura otak meluas sebagai suatu selubung yang mengelilingi nervus optikus kemudian berhubungan dengan sklera mata. Ketika tekanan dalam sistem cairan serebrospinal meningkat, tekanan di dalam selubung nervus optikus juga meningkat. Arteri dan vena retina menembus selubung ini beberapa milimeter di belakang mata dan kemudian berjalan bersama-sama dengan serat saraf optik ke dalam mata. Oleh karena itu, (1) tekanan cairan serebrospinal yang tinggi mendorong cairan mula-mula ke dalam selubung saraf optik kemudian mendorong cairan di sepanjang ruang antar serabut saraf optik ke bagian dalam bola mata; (2) tekanan yang tinggi ini juga mengurangi aliran darah keluar di nervus optikus, yang menimbulkan akumulasi kelebihan cairan di diskus optik pada bagian tengah retina; dan (3) tekanan di selubung saraf juga menghambat aliran darah di vena retina sehingga akan meningkatkan tekanan kapiler retina di seluruh mata, yang akan memperburuk edema retina

Jaringan diskus optik jauh lebih mudah teregang dibanding dengan bagian lain di retina, sehingga diskus menjadi lebih edema daripada bagian lain di retina, dan membengkak ke dalam rongga mata. Pembengkakan diskus dapat diamati dengan oftalmoskop dan disebut papiledema. Seorang neurolog dapat memperkirakan nilai tekanan cairan serebrospinal dengan menilai panjangnya penonjolan diskus optik ke dalam bola mata.

### Obstruksi Aliran Cairan Serebrospinal dapat Menyebabkan Hidrosefalus

"Hidrosefalus" berarti kelebihan air dalam rongga tengkorak. Keadaan ini sering kali dibagi menjadi hidrosefalus komunikans dan hidrosefalus non-komunikans. Pada hidrosefalus komunikans, cairan mengalir dengan mudah dari sistem ventrikel ke dalam ruang subarakhnoid, sementara pada hidrosefalus non-komunikans, terjadi penyumbatan aliran keluar cairan dari satu ventrikel atau lebih.

Biasanya hidrosefalus tipe *nonkomunikans* disebabkan oleh adanya *sumbatan pada akuaduktus Sylvii,* akibat *atresia* (penutupan) sebelum lahir pada beberapa bayi atau akibat tumor otak pada semua umur. Ketika cairan dibentuk oleh pleksus koroideus pada kedua ventrikel lateral dan ventrikel ketiga, volume ketiga ventrikel ini akan sangat meningkat. Hal ini akan menekan otak ke tengkorak sehingga menjadi suatu lapisan tipis. Pada neonatus, peningkatan tekanan juga akan menyebabkan seluruh kepala membengkak karena tulang tengkorak belum menyatu.

Hidrosefalus tipe *komunikans* biasanya disebabkan oleh sumbatan aliran cairan dalam ruang subarakhnoid di sekitar daerah dasar otak atau sumbatan vili arakhnoidalis tempat berlangsungnya absorbsi cairan ke dalam sinus venosus pada keadaan normal. Oleh karena itu cairan terkumpul di luar otak dan dalam jumlah yang lebih sedikit di dalam ventrikel. Hal ini juga akan menyebabkan pembengkakan kepala yang hebat bila terjadi pada bayi saat tengkoraknya masih lunak dan dapat teregang, dan keadaan ini dapat merusak otak pada segala umur. Pengobatan untuk banyak jenis hidrosefalus adalah tindakan pembedahan dengan meletakkan pipa silikon sebagai pintasan salah satu ventrikel otak ke rongga peritoneum, tempat kelebihan cairan dapat diabsorpsi ke dalam darah.

### Sawar Darah-Cairan Serebrospinal dan Sawar Darah-Otak

Telah dijelaskan bahwa konsentrasi beberapa unsur penting cairan serebrospinal tidak sama dengan konsentrasi unsur cairan ekstrasel di tempat lain dalam tubuh. Lagi pula, banyak zat yang bermolekul besar hampir tidak dapat lewat dari darah ke dalam cairan serebrospinal atau ke dalam cairan interstisial otak, meskipun zat ini dapat dengan mudah melewati cairan interstisial tubuh yang biasa. Oleh karena itu, dianggap bahwa sawar, yang disebut sawar darah cairan serebrospinal, dan sawar darah otak, berturut-turut terdapat di antara darah dan cairan serebrospinal serta cairan otak.

Sawar juga terdapat pada pleksus koroideus dan membran kapiler jaringan, pada dasarnya di seluruh daerah parenkim otak *kecuali di beberapa daerah hipotalamus, kelenjar pineal,* dan *area postrema,* tempat zat berdifusi dengan lebih mudah ke dalam ruang jaringan. Difusi yang mudah di daerah ini bersifat penting karena daerah-

daerah tersebut memiliki reseptor sensorik yang bereaksi terhadap perubahan spesifik yang terjadi dalam cairan tubuh, seperti perubahan osmolalitas dan konsentrasi glukosa, dan perubahan reseptor untuk hormon peptida yang mengatur rasa haus, seperti angiotensin II. Sawar darah otak juga memiliki molekul pembawa yang memfasilitasi pengangkutan hormon, seperti Ieptin, dari darah ke dalam hipotalamus tempat hormon tersebut berikatan dengan reseptor spesifik yang mengontrol fungsi-fungsi lainnya seperti rasa lapar dan aktivitas sistem saraf simpatis.

Pada umumnya, sawar darah cairan serebrospinal dan sawar darah otak sangat permeabel terhadap air, karbon dioksida, oksigen, dan sebagian besar zat larut lipid, seperti alkohol dan zat anestesi; sedikit permeabel terhadap elektrolit, seperti natrium, klorida, dan kalium; dan hampir tidak permeabel terhadap protein plasma dan banyak molekul organik berukuran besar yang tidak larut-lipid. Oleh karena itu, dengan adanya sawar darah cairan serebrospinal dan sawar darah otak, obat-obatan, seperti antibodi protein dan obat-obat yang tidak larut lipid sering kali tidak dapat mencapai konsentrasi yang efektif dalam cairan serebrospinal atau parenkim otak.

Penyebab rendahnya permeabilitas sawar darah cairan serebrospinal dan sawar darah otak adalah cara sel-sel endotel kapiler jaringan otak tersebut saling berhubungan. Hubungan ini disebut taut erat *(tight junction),* yaitu membran sel endotel yang berdekatan bersatu dengan erat satu sama lain dan tidak mempunyai celah pori-pori yang lebar di antara sel-sel tersebut seperti halnya kebanyakan kapiler lain dalam tubuh.

### Edema Otak

Salah satu komplikasi yang paling serius dari abnormalitas dinamika cairan otak adalah terbentuknya edema otak. Oleh karena otak berada di dalam ruang kranial yang padat, akumulasi cairan edema ekstra menekan pembuluh darah, sering kali menyebabkan penurunan aliran darah dan kerusakan jaringan otak yang serius.

Penyebab umum edema otak adalah peningkatan tekanan kapiler yang besar atau kerusakan dinding kapiler yang membuat dinding menjadi permeabel terhadap cairan. Penyebab yang umum dijumpai adalah benturan yang kuat pada kepala, yang menimbulkan *gegar otak,* yaitu jaringan dan kapiler otak mengalami trauma, dan cairan kapiler merembes ke dalam jaringan yang terkena trauma.

Begitu proses dimulai, edema sering kali memicu dua lingkaran setan, yang disebabkan oleh umpan balik positif berikut ini: (1) Edema menekan pembuluh darah. Hal ini kemudian menurunkan aliran darah dan menyebabkan iskemia otak. Iskemia selanjutnya menyebabkan dilatasi arteriol dengan peningkatan tekanan kapiler lebih lanjut. Peningkatan tekanan kapiler kemudian menyebabkan lebih banyak cairan edema yang terbentuk, sehingga edema semakin memburuk. (2) Penurunan aliran darah serebri/ otak juga menurunkan pengiriman oksigen. Hal ini akan meningkatkan permeabilitas kapiler, yang mengakibatkan lebih banyak lagi cairan yang bocor. Keadaan ini juga kemudian mematikan pompa natrium sel jaringan neuron, sehingga sel kemudian membengkak.

Saat kedua lingkaran setan ini dimulai, sesuatu harus segera dilakukan untuk mencegah terjadinya kerusakan total pada otak. Salah satu cara yang diterapkan adalah dengan menginfus zat osmotik pekat secara intravena, misalnya cairan manitol yang pekat. Hal tersebut akan menarik cairan dari jaringan otak dengan cara osmosis dan memutus kedua lingkaran setan tersebut. Prosedur lain adalah dengan mengeluarkan cairan secara cepat dari ventrikel lateral otak dengan menggunakan pungsi jarum ventrikel, sehingga tekanan intraserebral dapat diturunkan.

## Metabolisme Otak

Seperti berbagai jaringan lain, otak memerlukan oksigen dan zat nutrisi untuk memenuhi kebutuhan metabolismenya. Namun, terdapat keunikan metabolisme otak yang perlu diperhatikan.

**Laju Metabolisme Otak Total dan Laju Metabolisme Neuron.** Dalam keadaan istirahat namun sadar, metabolisme otak kira-kira mencapai 15 persen dari seluruh metabolisme dalam tubuh, walaupun massa otak hanya 2 persen dari massa tubuh total. Oleh karena itu, dalam keadaan istirahat, metabolisme otak per unit massa jaringan kira-kira 7,5 kali metabolisme rata-rata jaringan selain sistem saraf.

Sebagian besar kelebihan metabolisme otak terjadi di neuron, bukan di jaringan penyangga glia. Kebutuhan utama untuk berlangsungnya metabolisme di neuron adalah pemompaan ion melalui membran neuron, terutama untuk mengangkut ion natrium dan kalsium ke bagian luar membran neuron, dan ion kalium ke bagian dalam. Setiap kali neuron menghantarkan potensial aksi, ion-ion ini bergerak melalui membran, yang meningkatkan kebutuhan transpor membran untuk memulihkan konsentrasi ion yang sesuai. Oleh karena itu, ketika aktivitas otak berlebih, metabolisme neuron dapat meningkat sebesar 100 sampai 150 persen.

**Kebutuhan Khusus Otak terhadap Oksigen—Tidak Ada Metabolisme Anaerob yang Bermakna.** Kebanyakan jaringan tubuh dapat hidup tanpa oksigen selama beberapa menit dan sebagian jaringan lain, sampai 30 menit. Selama waktu ini, jaringan sel memperoleh energinya melalui proses metabolisme anaerob, yang berarti pelepasan energi dari pemecahan sebagian glukosa dan glikogen tanpa adanya penggabungan zat-zat tersebut dengan oksigen. Pengiriman energi ini hanya terjadi pada pemakaian sejumlah besar glukosa dan glikogen. Akan tetapi, hal ini dapat menjaga jaringan tetap hidup.

Otak tidak mampu melakukan banyak metabolisme anaerob. Salah satu penyebabnya adalah tingginya laju metabolisme neuron sehingga sebagian besar aktivitas neuron bergantung pada pengiriman oksigen detik demi detik dari darah. Dengan merangkum faktor ini bersama-sama, kita dapat mengerti mengapa penghentian aliran darah ke otak atau kehilangan oksigen yang tiba-tiba dalam darah dapat menyebabkan hilangnya kesadaran dalam waktu 5 sampai 10 detik.

**Dalam Kondisi Normal, Sebagian Besar Energi Otak Disuplai oleh Glukosa.** Dalam kondisi normal, hampir seluruh energi yang digunakan oleh sel otak disuplai oleh glukosa yang diperoleh dari darah. Seperti oksigen, sebagian besar glukosa diperoleh dari darah kapiler menit demi menit dan detik demi detik, dengan jumlah total hanya sekitar 2 menit suplai glukosa yang normalnya disimpan sebagai glikogen dalam neuron setiap saat.

Ciri khas pengiriman glukosa ke neuron adalah bahwa transpornya ke dalam neuron melalui membran sel tidak bergantung pada insulin, meskipun insulin dibutuhkan untuk pengangkutan glukosa ke dalam sejumlah besar sel tubuh lainnya. Oleh karena itu, pada pasien yang menderita diabetes berat

dengan sekresi insulin yang mencapai nol, glukosa masih berdifusi dengan mudah ke dalam neuron yang sangat bermanfaat untuk mencegah hilangnya fungsi mental pada pasien diabetes. Akan tetapi, bila pasien diabetes diberi insulin berlebihan, konsentrasi glukosa darah dapat menjadi sangat rendah, karena kelebihan insulin menyebabkan hampir seluruh glukosa dalam darah ditranspor dengan cepat ke dalam sejumlah besar sel selain saraf yang peka insulin ke seluruh tubuh, khususnya ke dalam sel otot dan sel hati. Bila hal ini terjadi, glukosa yang tersisa dalam darah tidak cukup untuk menyuplai neuron dengan baik, dan fungsi mental menjadi sangat terganggu, kadang-kadang sampai menyebabkan koma dan bahkan lebih sering menimbulkan ketidakseimbangan mental dan gangguan psikotik semua gangguan tersebut disebabkan oleh terapi berlebihan dengan insulin.

## Daftar Pustaka


Ainslie PN, Duffin J: Integration of cerebrovascular $CO_2$ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296:R1473, 2009.

Alawneh JA, Moustafa RR, Baron JC: Hemodynamic factors and perfusion abnormalities in early neurological deterioration, *Stroke* 40:e443–e450, 2009.

Barres BA: The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease, *Neuron* 60:430, 2008.

Chesler M: Regulation and modulation of pH in the brain, *Physiol Rev* 83:1183, 2003.

Duelli R, Kuschinsky W: Brain glucose transporters: relationship to local energy demand, *News Physiol Sci* 16:71, 2001.

Faraci FM: Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone, *J Appl Physiol* 100:739, 2006.

Gore JC: Principles and practice of functional MRI of the human brain, *J Clin Invest* 112:4, 2003.

Haydon PG, Carmignoto G: Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling, *Physiol Rev* 86:1009, 2006.

Iadecola C, Davisson RL: Hypertension and cerebrovascular dysfunction, *Cell Metab* 7:476, 2008.

Iadecola C, Nedergaard M: Glial regulation of the cerebral microvasculature, *Nat Neurosci* 10:1369, 2007.

Iadecola C, Park L, Capone C: Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension, *Stroke* 40(Suppl 3):S40, 2009.

Johnston M, Papaiconomou C: Cerebrospinal fluid transport: a lymphatic perspective, *News Physiol Sci* 17:227, 2002.

Koehler RC, Roman RJ, Harder DR: Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow, *Trends Neurosci* 32:160, 2009.

Moore CI, Cao R: The hemo-neural hypothesis: on the role of blood flow in information processing, *J Neurophysiol* 99:2035, 2008.

Murkin JM: Cerebral autoregulation: the role of $CO_2$ in metabolic homeostasis, *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 11:269, 2007.

Paulson OB: Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow, *Eur Neuropsychopharmacol* 12:495, 2002.

Syková E, Nicholson C: Diffusion in brain extracellular space, *Physiol Rev* 88:1277, 2008.

Toda N, Ayajiki K, Okamura T: Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances, *Pharmacol Rev* 61:62, 2009.

Yenari M, Kitagawa K, Lyden P, Perez-Pinzon M: Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection?, *Stroke* 39:2910, 2008.

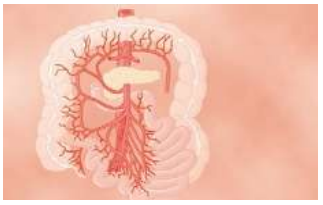
UNIT XII

# Gastrointestinal Physiology


| | |
|---|---|
| 62. | Prinsip-Prinsip Fungsi Gastrointestinal-Motilitas, Pengaturan Saraf, dan Sirkulasi Darah |
| 63. | Propulsi dan Pencampuran Makanan dalam Saluran Pencernaan |
| 64. | Fungsi Sekresi Saluran Pencernaan |
| 65. | Pencernaan dan Absorpsi dalam Traktus Gastrointestinal |
| 66. | Fisiologi Gangguan Gastrointestinal |

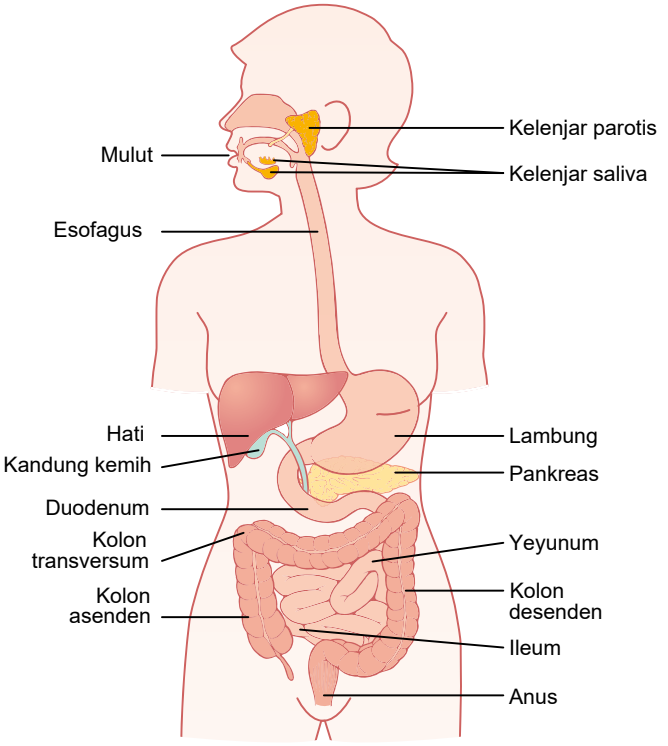
Halaman ini sengaja dikosongkan

# Prinsip-Prinsip Umum Fungsi Gastrointestinal Motilitas, Pengaturan Saraf, dan Sirkulasi Darah



Saluran cerna memberi tubuh persediaan air, elektrolit, vitamin-vitamin, dan zat makanan, secara terus-menerus. Untuk mencapai hal ini, dibutuhkan (1) gerakan makanan melalui saluran cerna; (2) sekresi getah pencernaan dan pencernaan makanan; (3) absorpsi air, berbagai elektrolit, vitamin-vitamin, dan hasil pencernaan; (4) sirkulasi darah melalui organ-organ gastrointestinal untuk membawa zat-zat yang diabsorbsi; dan (5) pengaturan semua fungsi ini oleh sistem lokal, saraf, dan hormon.

Gambar 62-1 menunjukkan seluruh saluran cerna. Setiap bagian disesuaikan terhadap fungsi spesifiknya: beberapa untuk lintasan makanan yang sederhana, seperti esofagus: yang lain untuk penyimpanan makanan sementara, seperti lambung; dan yang lain untuk pencernaan dan absorpsi, seperti usus halus. Dalam bab ini, kita mendiskusikan prinsip-prinsip fungsional dasar di seluruh sistem pencernaan; dan dalam bab-bab berikutnya, kita mendiskusikan fungsi-fungsi khusus berbagai segmen saluran.




**Gambar 62-1** Saluran pencernaan.

## Prinsip-Prinsip Umum Motilitas Gastrointestinal

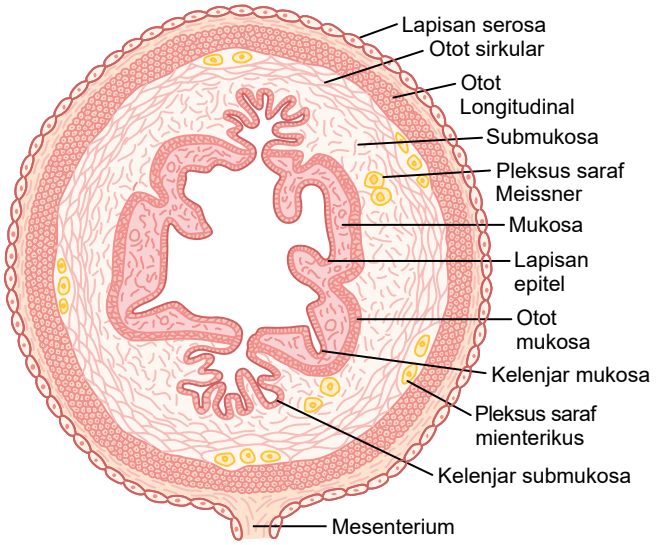
### Anatomi Fisiologis Dinding Gastrointestinal

Gambar 62-2 menunjukkan potongan melintang yang khas dinding usus, meliputi lapisan-lapisan dari permukaan luar sampai ke dalam: (1) *lapisan serosa,* (2) *lapisan otot polos longitudinal,* (3) *lapisan otot polos sirkular,* (4) *lapisan submukosa,* dan (5) *lapisan mukosa.* Selain itu, terdapat berkas tipis serat-serat otot polos, yaitu otot mukosa, yang terletak di lapisan paling dalam dari mukosa. Fungsi motorik usus dilakukan oleh berbagai lapisan otot polos tadi.

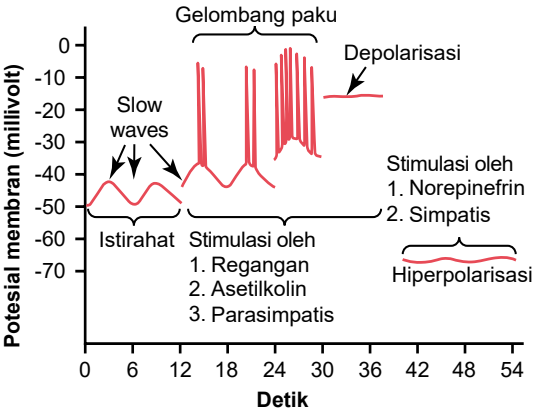
Ciri-ciri umum dan fungsi otot polos didiskusikan dalam Bab 8, yang sebaiknya dilihat kembali sebagai latar belakang untuk bagian-bagian berikut dari bab ini. Ciri-ciri khas otot polos usus adalah sebagai berikut.

**Otot Polos Gastrointestinal yang Berfungsi sebagai Sinsitium.** Serat-serat otot polos traktus gastrointestinal mempunyai panjang 200 sampai 500 grn dan diameter 2 sampai 10 dan serat-serat otot polos tersebut tersusun dalam berkas sebanyak 1.000 serat paralel. Dalam *lapisan otot longitudinal,* berkas-berkas tersebut membentang panjang menuruni traktus intestinal; dalam *lapisan otot sirkular,* berkas-berkas tersebut membentang mengelilingi usus.

Dalam setiap berkas, serat-serat otot dihubungkan secara listrik satu terhadap yang lain melalui sejumlah besar taut erat (*gap junction*), yang menimbulkan gerakan ion yang bertahanan rendah dari satu sel otot ke sel otot berikutnya. Oleh karena itu, sinyal-sinyal listrik yang mengawali kontraksi otot dapat segera berjalan dari satu serat ke serat berikutnya dalam setiap berkas, tetapi penjalaran ini berlangsung secara lebih cepat di sepanjang berkas daripada di sisi berkas.




**Gambar 62-2** Potongan melintang usus yang khas.




**Gambar 62-3** Potensial membran di dalam otot polos usus. Perhatikan gelombang lambat, potensial paku, depolarisasi total, dan hiperpotarisasi, semuanya terdapat pada kondisi fisiologis usus yang berbeda.

Setiap berkas serat otot polos sebagian dipisahkan dari yang lain oleh jaringan ikat longgar, tetapi berkas otot tersebut bersatu dengan yang lain pada banyak titik, sehingga dalam keadaan sebenarnya setiap lapisan otot mewakili kisi-kisi cabang berkas otot polos. Oleh karena itu, setiap lapisan otot berfungsi seperti *sinsitium;* yaitu, bila terbentuk sebuah potensial aksi di mana pun dalam massa otot, potensial aksi biasanya berjalan ke semua arah dalam otot. Jarak yang ditempuh bergantung pada eksitabilitas otot; kadang-kadang potensial aksi ini berhenti setelah berjalan hanya beberapa milimeter, dan pada saat lain setelah beberapa sentimeter atau bahkan setelah seluruh panjang dan tebal traktus intestinal.

Juga, terdapat beberapa hubungan antara lapisan otot longitudinal dan sirkular, sehingga perangsangan salah satu lapisan akan merangsang lapisan yang lain.

## Aktivitas Listrik pada Otot Polos Gastrointestinal

Otot polos traktus gastrointestinal hampir terus-menerus tereksitasi oleh aktivitas listrik intrinsik yang lambat melalui membran serabut otot. Aktivitas ini memiliki dua tipe dasar gelombang listrik: (1) *gelombang lambat* dan (2) *gelombang paku,* keduanya ditunjukkan dalam Gambar 62-3. Selain itu, tegangan potensial membran istirahat otot polos gastrointestinal dapat diubah-ubah menjadi tingkat yang berbeda-beda, dan keadaan ini dapat pula mempunyai pengaruh penting terhadap pengaturan aktivitas motorik traktus gastrointestinal.

**Gelombang Lambat.** Sebagian besar kontraksi gastrointestinal berlangsung secara berirama, dan irama ini terutama ditentukan oleh frekuensi dari apa yang disebut "gelombang lambat" dalam potensial membran otot polos. Gelombang ini, yang ditunjukkan dalam Gambar 62-3, bukanlah suatu potensial aksi. Sebaliknya, gelombang-gelombang tersebut merupakan perubahan potensial membran istirahat yang lambat dan bergelombang. Intensitasnya biasanya bervariasi antara 5 dan 15 milivolt, dan kisaran frekuensinya dari 3 sampai 12 per menit pada berbagai bagian traktus gastrointestinal manusia: kira-kira 3 dalam korpus lambung, sebanyak 12 dalam duodenum, serta kira-kira 8 atau 9 di dalam ileum terminalis. Oleh karena itu, irama kontraksi korpus lambung biasanya kira-kira 3 per menit, di duodenum kira-kira 12 per menit, dan di ileum 8 sampai 9 per menit.

Penyebab pasti gelombang lambat tidak sepenuhnya dimengerti, walau gelombang lambat itu tampaknya disebabkan oleh interaksi yang kompleks antara sel otot polos dan sel khusus, yang disebut *sel interstisial Cajal,* yang diyakini berfungsi sebagai *pacemaker listrik* untuk sel otot polos. Sel-sel interstisial ini membentuk suatu jaringan satu sama lain dan tersisip di antara lapisan otot polos, dengan kontak mirip sinaps ke sel otot polos. Sel interstisial Cajal menjalani perubahan siklik pada potensial membran akibat kanal ion yang unik yang secara berkala membuka dan menghasilkan aliran masuk (*pacemaker*) yang dapat membangkitkan aktivitas gelombang lambat.

Gelombang lambat biasanya tidak menyebabkan kontraksi otot secara tersendiri pada sebagian besar traktus gastrointestinal, *kecuali mungkin di lambung.* Sebaliknya, gelombang itu terutama merangsang munculnya potensial paku yang intermiten, dan potensial paku ini kemudian merangsang terjadinya kontraksi otot.

**Potensial Paku.** Potensial paku merupakan potensial aksi yang sebenarnya. Potensial ini timbul secara otomatis bila potensial membran istirahat otot polos gastrointestinal menjadi lebih positif dari sekitar —40 milivolt (potensial membran istirahat normal di serat-serat otot polos usus adalah antara —50 dan —60 milivolt). Perhatikan dalam Gambar 62-3 bahwa setiap kali puncak gelombang secara temporer menjadi lebih positif dari nilai —40 milivolt, potensial paku timbul pada puncaknya. Semakin tinggi potensial gelombang lambat meningkat, akan semakin besar frekuensi potensial paku, biasanya berkisar antara 1 dan 10 gelombang paku per detik. Pada otot gastrointestinal, potensial paku berlangsung 10 sampai 40 kali lebih lama seperti halnya potensial aksi di serat saraf yang besar, setiap gelombang paku gastrointestinal berlangsung selama 10 sampai 20 milidetik.

Perbedaan penting lain antara potensial aksi otot polos gastrointestinal dan potensial aksi di serat-serat saraf adalah cara potensial tersebut dibangkitkan. Pada serat-serat saraf, potensial

aksi hampir seluruhnya disebabkan oleh masuknya ion-ion natrium yang berlangsung cepat melalui kanal natrium ke bagian dalam serat-serat. Pada serat-serat otot polos gastrointestinal, kanal yang bertanggung jawab untuk potensial aksi agak berbeda; kanal ini khususnya mengizinkan sejumlah besar ion kalsium untuk masuk bersama dengan sejumlah kecil ion natrium, dan karena itu disebut *kanal kalsium-natrium.* Kanal ini terbuka dan tertutup jauh lebih lambat daripada kanal natrium cepat pada serat-serat saraf besar. Lambatnya pembukaan dan penutupan kanal kalsium-natrium menimbulkan potensial aksi lebih lama. Juga, pergerakan sejumlah besar ion kalsium ke bagian dalam serat otot selama potensial aksi memainkan suatu peranan penting dalam menimbulkan kontraksi serat-serat otot intestinal, seperti yang kita bicarakan secara singkat.

**Perubahan Voltase Potensial Membran Istirahat.** Selain potensial gelombang lambat dan paku, tingkat dasar voltase potensial membran istirahat otot polos juga dapat berubah. Pada keadaan normal, potensial membran istirahat kira-kira sekitar –56 milivolt, tetapi banyak faktor yang dapat mengubah nilai ini. Bila potensial menjadi kurang negatif, yang disebut *depolarisasi* membran, serat otot menjadi lebih mudah dirangsang. Bila potensial menjadi lebih negatif, yang disebut *hiperpolarisasi,* serat-serat otot menjadi kurang mudah dirangsang.

Beberapa faktor yang menimbulkan depolarisasi membran artinya, yang dapat membuat membran lebih peka rangsang adalah (1) *peregangan otot,* (2) perangsangan oleh *asetilkolin,* yang dilepaskan dari ujung-ujung *saraf-saraf parasimpatis* dan (3) perangsangan oleh beberapa *hormon gastrointestinal khusus.*

Faktor-faktor penting yang membuat potensial membran lebih negatif yaitu, hiperpolarisasi membran dan membuat serat otot kurang peka rangsang adalah (1) pengaruh *norepinefrin* atau *epinefrin* pada membran serabut dan (2) perangsangan saraf-saraf simpatis yang terutama menyekresi norepinefrin pada ujung-ujungnya.

**Ion Kalsium dan Kontraksi Otot.** Kontraksi otot polos terjadi sebagai respons terhadap masuknya ion kalsium ke dalam serat otot. Seperti yang telah diterangkan pada Bab 8, ion-ion kalsium yang bekerja melalui mekanisme kontrol kalmodulin, mengaktifkan filamen-filamen miosin dalam serat, menyebabkan terciptanya gaya tarik-menarik antara filamen miosin dan filamen aktin, sehingga mengakibatkan otot berkontraksi.

Gelombang lambat tidak menyebabkan ion kalsium memasuki serat otot polos (hanya ion natrium saja). Oleh karena itu, gelombang lambat itu sendiri biasanya tidak menimbulkan kontraksi otot. Justru masuknya ion kalsium dalam jumlah bermakna ke dalam serat itu terjadi selama potensial paku, yang timbul pada puncak gelombang lambat, dan menimbulkan sebagian besar kontraksi.

**Kontraksi Tonik Beberapa Otot Polos Gastrointestinal.** Beberapa otot polos traktus gastrointestinal memperlihatkan *kontraksi tonik* dan atau menggantikan kontraksi ritmis. Kontraksi tonik bersifat kontinu, tidak berhubungan dengan irama listrik dasar gelombang lambat melainkan sering berlangsung beberapa menit atau bahkan berjam-jam. Intensitas kontraksi tonik sering meningkat atau menurun tetapi berlangsung kontinu.

Kontraksi tonik kadang-kadang disebabkan oleh potensial paku berulang-ulang yang kontinu makin besar frekuensi, makin besar derajat kontraksi. Pada saat lain, kontraksi tonik disebabkan oleh hormon-hormon atau faktor lain yang menimbulkan depolarisasi sebagian yang kontinu pada membran otot polos tanpa menimbulkan potensial aksi. Masih ada penyebab ketiga yang menimbulkan kontraksi tonik, yaitu masuknya ion kalsium yang terus-menerus ke bagian dalam sel yang tidak berhubungan dengan perubahan potensial membran. Keterangan yang lebih detail dari mekanisme ini masih belum jelas.

## Kontrol Saraf terhadap Fungsi Gastrointestinal

### Sistem Saraf Enterik

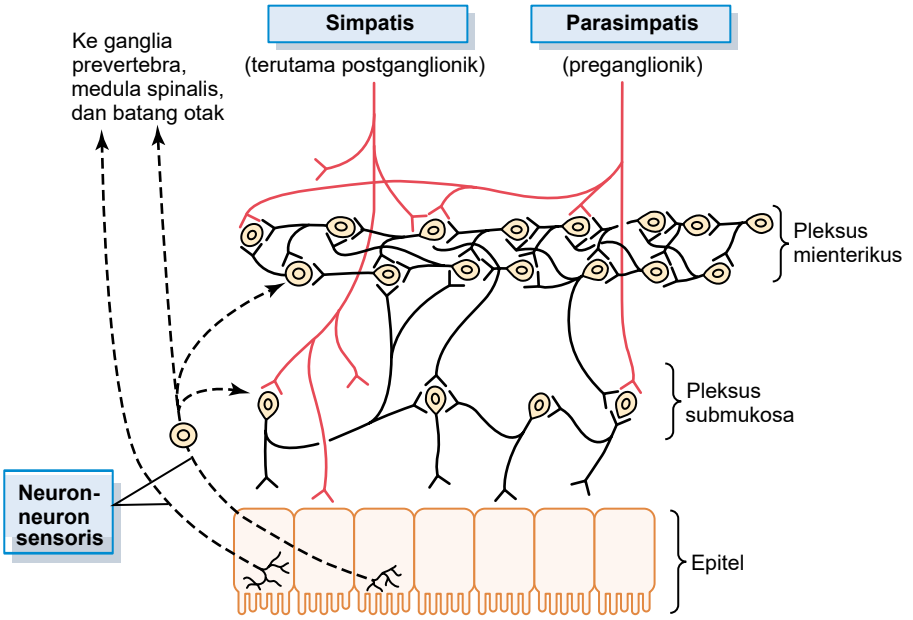
Traktus gastrointestinal memiliki sistem persarafan sendiri yang disebut *sistem saraf enterik*. Sistem ini seluruhnya terletak di dinding usus, mulai dari esofagus dan memanjang sampai ke anus. Jumlah neuron pada sistem enterik ini sekitar 100 juta, hampir sama dengan jumlah pada keseluruhan medula spinalis. Sistem saraf enterik yang sangat berkembang ini bersifat penting, terutama dalam mengatur fungsi pergerak-an dan sekresi gastrointestinal.

Sistem saraf enterik terutama terdiri atas dua pleksus, yang ditunjukkan dalam Gambar 62-4: (1) satu pleksus bagian luar yang terletak di antara lapisan otot longitudinal dan sirkular, disebut *pleksus mienterikus* atau *pleksus Auerbach*, dan (2) satu pleksus bagian dalam, disebut *pleksus submukosa* atau *pleksus Meissner*, yang terletak di dalam submukosa. Hubungan saraf di dalam dan antara kedua pleksus juga ditunjukkan dalam Gambar 62-4.

Pleksus mienterikus terutama mengatur pergerakan gastrointestinal, dan pleksus submukosa terutama mengatur sekresi gastrointestinal dan aliran darah lokal.

Perhatikan terutama pada Gambar 62-4, terdapat serat-seratsimpatis dan parasimpatis ekstrinsik yang berhubungan ke kedua pleksus mienterikus dan submukosa. Walaupun sistem saraf enterik dapat berfungsi dengan tidak bergantung kepada saraf-saraf ekstrinsik ini, perangsangan oleh sistem parasimpatis dan simpatis dapat sangat meningkatkan atau menghambat fungsi gastrointestinal lebih lanjut, yang akan kita diskusikan kemudian.

Juga ditunjukkan pada Gambar 62-4 adalah ujung-ujung saraf simpatis yang berasal dari epitel gastrointestinal atau dinding usus dan mengirimkan serat-serat aferen ke kedua pleksus sistem enterik, dan (1) ke ganglia prevertebra dari sistem saraf simpatis, (2) ke medula spinalis, dan (3) ke dalam saraf vagus menuju ke batang otak. Saraf-saraf sensorik ini dapat mengadakan refleks-refleks lokal di dalam dinding usus itu sendiri dan refleks-refleks lain yang dihantarkan ke usus baik dari ganglia prevertebra maupun dari daerah basal otak.




**Gambar 62-4** Pengaturan persarafan dinding usus, menunjukkan (1) pleksus mienterikus dan submukosa (*serat garis hitam*); (2) pengaturan ekstrinsik pleksus-pleksus ini oleh sistem saraf simpatis dan parasimpatis sensorik (*serat garis abu-abu*); dan (3) serat-serat sensoris yang berjalan dari epitel lumen dan dinding usus menuju pleksus enterikus, dan kemudian ke ganglia prevertebra medula spinalis, dan langsung ke medula spinalis dan batang otak (*serat garis putus-putus*).

## Perbedaan antara Pleksus Mienterikus dan Pleksus Submukosa

*Pleksus mienterikus* terutama terdiri atas suatu rantai linier dari banyak neuron yang saling berhubungan yang membentang di sepanjang traktus gastrointestinal. Potongan rantai ini ditunjukkan dalam Gambar 62-4.

Oleh karena pleksus mienterikus membentang sepanjang dinding usus dan karena terletak di antara lapisan otot polos longitudinal dan sirkular usus, pleksus ini terutama berperan pada pengaturan aktivitas otot di sepanjang usus. Bila pleksus ini dirangsang, efeknya yang utama adalah (1) peningkatan kontraksi tonik, atau "tonus," dinding usus, (2) peningkatan intensitas kontraksi ritmis, (3) sedikit peningkatan kecepatan irama kontraksi, dan (4) peningkatan kecepatan konduksi gelombang eksitatoris di sepanjang dinding usus, menyebabkan gerakan gelombang peristaltik usus yang lebih cepat.

Seharusnya *pleksus mienterikus* tidak seluruhnya bisa dianggap bersifat eksitatorik karena beberapa neuronnya bersifat *menghambat;* ujung-ujung seratnya menyekresikan suatu transmiter inhibitor, kemungkinan *polipeptida intestinal vasoaktif* atau beberapa peptida inhibitor lain. Hasil dari sinyal inhibitor terutama berguna untuk menghambat beberapa otot sfingter intestinal yang menghambat gerakan makanan sepanjang segmen-segmen traktus gastrointestinal yang berturutan, seperti *sfingter pilorik,* yang mengatur pengosongan lambung menuju ke duodenum, dan *sfingter katup ileocecal,* yang mengatur pengosongan dari usus halus ke dalam caecum.

Berbeda dengan pleksus mienterikus, *pleksus submukosa* berperan pada pengaturan fungsi di dalam dinding sebelah dalam dari tiap bagian kecil segmen usus. Sebagai contoh, banyak sinyal sensorik berasal dari epitel gastrointestinal dan kemudian bersatu dalam pleksus submukosa untuk membantu mengatur *sekresi intestinal* lokal, *absorpsi* lokal, dan *kontraksi otot submukosa* lokal yang menyebabkan berbagai tingkat pelipatan mukosa gastrointestinal.

## Jenis-Jenis Neurotransmiter yang Disekresi oleh Neuron-Neuron Enterik

Dalam usaha untuk lebih memahami berbagai fungsi sistem saraf enterik gastrointestinal, para peneliti dari seluruh dunia telah mengidentifikasi selusin atau lebih zat-zat neurotransmiter yang berbeda yang dilepaskan oleh ujung-ujung saraf berbagai tipe neuron enterik. Dua dari neurotransmiter yang telah kita kenal adalah (1) *asetilkolin* dan (2) *norepinefrin.* Lainnya adalah (3) *adenosin trifosfat,* (4) *serotonin,* (5) *dopamin,* (6) *kolesistokinin,* (7) *substansi P,* (8) *polipeptida intestinal vasoaktif,* (9) *somatostatin,* (10) *leu-enkefalin,* (11) *met-enkefalin,* dan (12) bombesin. Fungsi-fungsi khusus dari banyak neurotransmiter ini tidak terlalu dikenal untuk dapat dibahas di sini, selain pembahasan hal berikut.

*Asetilkolin* paling sering merangsang aktivitas gastrointestinal. *Norepinefrin,* hampir selalu menghambat aktivitas gastrointestinal. Hal ini juga berlaku pada *epinefrin,* yang mencapai traktus gastrointestinal terutama lewat aliran darah setelah disekresikan oleh medula adrenal ke dalam sirkulasi. Substansi transmiter lain yang disebutkan tadi adalah gabungan bahan-bahan eksitator dan inhibitor, beberapa di antaranya kita bahas pada bab selanjutnya.

## Pengaturan Otonom Traktus Gastrointestinal

**Perangsangan Parasimpatis Meningkatkan Aktivitas Sistem Saraf Enterik.** Persarafan parasimpatis ke usus dibagi atas *divisi kranial* dan *divisi sakral,* yang telah dibicarakan dalam Bab 60.

Kecuali untuk beberapa serat-serat parasimpatis ke regio mulut dan faring dari saluran pencernaan, serat-serat saraf *parasimpatis kranial* hampir seluruhnya di dalam *saraf vagus.* Serat-serat ini memberi inervasi yang luas pada esofagus, lambung, pankreas, dan sedikit ke usus sampai separuh bagian pertama usus besar.

*Parasimpatis sakral* berasal dari segmen sakral kedua, ketiga, dan keempat medula spinalis serta berjalan melalui *saraf pelvis* ke separuh bagian distal usus besar dan sepanjang anus. Area sigmoid, rektum, dan anus diperkirakan mendapat persarafan parasimpatis yang lebih baik daripada bagian usus yang lain. Fungsi serat-serat ini terutama menjalankan refleks defekasi, yang akan dibicarakan dalam Bab 63.

*Neuron-neuron postganglionik* dan sistem parasimpatis gastrointestinal terletak terutama di pleksus mienterikus dan pleksus submukosa. Perangsangan saraf parasimpatis ini menimbulkan peningkatan umum aktivitas seluruh sistem saraf enterik. Hal ini kemudian akan memperkuat aktivitas sebagian besar fungsi gastrointestinal.

**Perangsangan Simpatis Biasanya Menghambat Aktivitas Traktus Gastrointestinal.** Serat-serat simpatis yang berjalan ke traktus gastrointestinal berasal dari medula spinalis antara segmen T-5 dan L-2. Sebagian besar serat preganglionik yang mempersarafi usus, sesudah meninggalkan medula, memasuki *rantai simpatis* yang terletak di sisi lateral kolumna spinalis, dan banyak dari serat ini kemudian berjalan melalui rantai ke ganglia yang terletak jauh seperti *ganglion seliaka serta berbagai ganglion mesenterika.* Kebanyakan *badan neuron simpatis postganglionik* berada di ganglia ini, dan serat-serat postganglionik lalu menyebar melalui saraf simpatis postganglionik ke semua bagian usus. Sistem simpatis pada dasarnya menginervasi seluruh traktus gastrointestinal, tidak hanya meluas dekat dengan rongga mulut dan anus, sebagaimana yang berlaku pada sistem parasimpatis. Ujung-ujung saraf simpatis sebagian besar menyekresikan *norepinefrin* dan juga *epinefrin* dalam jumlah sedikit.

Pada umumnya, perangsangan sistem saraf simpatis *menghambat* aktivitas traktus gastrointestinal, menimbulkan banyak efek yang berlawanan dengan yang ditimbulkan oleh sistem parasimpatis. Sistem simpatis menghasilkan pengaruhnya melalui dua cara: (1) pada tahap yang kecil melalui pengaruh langsung sekresi norepinefrin untuk menghambat otot polos traktus intestinal (kecuali otot mukosa yang tereksitasi oleh norepinefrin), dan (2) pada tahap yang besar melalui pengaruh inhibisi norepinefrin pada neuron-neuron seluruh sistem saraf enterik.

Perangsangan yang kuat pada sistem simpatis dapat menginhibisi gerakan motor usus begitu hebat sehingga benar-benar dapat menghentikan pergerakan makanan melalui traktus gastrointestinal.

## Serat Saraf *Sensorik* Aferen yang Berasal dari Usus

Banyak serat saraf sensorik aferen menyarafi usus. Beberapa di antaranya mempunyai badan sel di dalam sistem saraf enterik itu sendiri dan beberapa pada akar dorsal ganglia medula spinalis. Saraf-saraf sensorikini dapat dirangsang oleh (1) iritasi mukosa usus, (2) peregangan usus yang berlebihan, atau (3) adanya zat kimia yang spesifik dalam usus. Sinyal-sinyal yang dikirimkan melalui serat-serat tersebut kemudian dapat menimbulkan *eksitasi* atau, pada beberapa keadaan lain, *inhibisi* gerakan intestinal atau sekresi intestinal.

Selain itu, sinyal sensorik lain yang berasal dari usus berjalan ke berbagai area medula spinalis bahkan batang otak. Sebagai contoh, 80 persen serat saraf di dalam saraf vagus bersifat aferen bukan eferen. Serat-serat aferen ini mengirim sinyal sensorik dari traktus gastrointestinal ke dalam medula otak, yang kemudian mencetuskan sinyal refleks vagal yang kembali ke traktus gastrointestinal untuk mengatur berbagai fungsinya.

## Refleks-Refleks Gastrointestinal

Pengaturan anatomis sistem saraf enterik serta hubungannya dengan sistem saraf simpatis dan parasimpatis mendukung tiga jenis refleks gastrointestinal yang sangat berguna untuk pengaturan gastrointestinal. Refleks tersebut adalah sebagai berikut.

1. *Refleks-refleks yang seluruhnya terintegrasi di dalam sistem saraf enterik dinding usus.* Refleks-refleks tersebut meliputi refleks-refleks yang mengatur banyak sekresi gastrointestinal, peristaltik, kontraksi mencampur, efek penghambatan lokal, dan sebagainya.
2. *Refleks-refleks dari usus ke ganglia simpatis prevertebra dan kemudian kembali ke traktus gastrointestinal.* Refleks-refleks ini mengirim sinyal jarak jauh ke daerah traktus gastrointestinal lain, seperti sinyal dari lambung untuk menyebabkan pengosongan kolon (*refleks gastrokolik*), sinyal dari kolon dan usus halus untuk menghambat motilitas lambung dan sekresi lambung (*refleks entero-gastrik*), dan refleks-refleks dari kolon untuk menghambat pengosongan isi ileum ke dalam kolon (*refleks kolonoileal*).
3. *Refleks-refleks dari usus ke medula spinalis atau batang otak dan kemudian kembali ke traktus gastrointestinal.* Refleks-refleks ini terutama meliputi (1) refleks-refleks yang berasal dari lambung dan duodenum ke batang otak dan kembali ke lambung melalui saraf vagus untuk mengatur aktivitas motorik dan sekretorik lambung; (2) refleks-refleks nyeri yang menimbulkan hambatan umum pada seluruh traktus gastrointestinal; dan (3) refleks-refleks defekasi yang berjalan dari kolon dan rektum ke medula spinalis dan kembali lagi untuk menimbulkan kontraksi yang kuat pada kolon, rektum, dan abdomen yang diperlukan untuk defekasi (refleks defekasi).

## Pengaturan Hormon terhadap Motilitas Gastrointestinal

Hormon-hormon gastrointestinal dilepaskan ke dalam sirkulasi portal dan terjadi aktivitas fisiologis pada sel-sel target dengan reseptor-reseptor khusus untuk hormon tersebut. Efek hormon-hormon tersebut tetap berlangsung bahkan setelah semua hubungan saraf antara tempat pelepasan dan tempat kerja hormon telah diputus. Tabel 62-1 adalah garis besar aktivitas dari setiap hormon gastrointestinal, termasuk perangsang untuk sekresi dan tempat sekresi berlangsung.

Dalam Bab 64, kita membicarakan mengenai beberapa hormon yang sangat penting untuk pengaturan sekresi gastrointestinal. Sebagian dari hormon ini juga memengaruhi motilitas pada beberapa bagian traktus gastrointestinal. Walau-

**Table 62-1** Kerja Hormon Gastrointestinal, Rangsang untuk Sekresi, dan Tempat Sekresi

| Hormon | Rangsang untuk Sekresi | Tempat Sekresi | Kerja |
|---|---|---|---|
| Gastrin | Protein<br>Distensi<br>Saraf<br>*(Acid inhibits release)* | Set-set G di antrum, duodenum, dan yeyunum | Merangsang<br>Sekresi asam lambung<br>Pertumbuhan mukosa |
| Kolesistokinin | Protein<br>Lemak<br>Asam | Sel-sel I duodenum, yeyunum, dan iteum | Merangsang<br>Sekresi enzim pankreas<br>Sekresi bikarbonat pankreas<br>Kontraksi kandung empedu<br>Pertumbuhan kelenjar eksokrin pankreas<br>Menghambat<br>Pengosongan lambung |
| Sekretin | Asam<br>Lemak | Set-set S duodenum, yeyunum, dan ileum | Merangsang<br>Sekresi pepsin<br>Sekresi bikarbonat pankreas<br>Sekresi biakrbonat empedu<br>Pertumbuhan kelenjar eksokrin pankreas<br>Menghambat<br>Sekresi asam lambung |
| Peptida penghambat lambung | Protein<br>Lemak<br>Karbohidra | Sel-sel K duodenum dan yeyunum | Merangsang<br>Petepasan insulin<br>Menghambat<br>Sekresi asam lambung |
| Motilin | Lemak<br>Asam<br>Saraf | Set-sel M duodenum dan yeyunum | Merangsang<br>Gerakan lambung<br>Gerakan usus |

pun efek motilitas biasanya kurang penting dibandingkan dengan efek sekretoris hormon, beberapa yang lebih penting dari kumpulan hormon tersebut adalah sebagai berikut.

*Gastrin,* disekresi oleh sel "G" *bagian antrum lambung* sebagai respons terhadap rangsang yang berhubungan dengan penelanan makanan, seperti distensi lambung, produk-produk protein, dan *peptida pelepas gastrin,* yang dikeluarkan oleh saraf-saraf mukosa lambung selama perangsangan saraf vagus. Kerja utama gastrin adalah (1) *perangsangan sekresi asam lambung,* dan (2) *perangsangan pertumbuhan mukosa lambung.*

*Kolesistokinin* (CCK) disekresi oleh sel "I" dalam *mukosa duodenum dan yeyunum* terutama sebagai respons terhadap adanya pemecahan produk lemak, asam lemak, dan monogliserida di dalam isi usus. Hormon ini menimbulkan kontraksi kuat kandung empedu, mengeluarkan empedu ke dalam usus halus, tempat empedu kemudian memainkan peran penting dalam mengemulsifikasikan zat lemak, sehingga zat lemak tersebut dapat dicerna dan diabsorbsi. CCK juga menghambat kontraksi lambung secara sedang. Oleh karena itu, pada saat yang bersamaan ketika hormon ini menyebabkan pengosongan kandung empedu, hormon ini juga memperlambat pengosongan makanan dari lambung untuk memberi cukup waktu supaya terjadi pencernaan lemak di traktus intestinal bagian atas. CCK juga menghambat selera makan untuk mencegah makan berlebih pada saat makan melalui perangsangan serat saraf aferen sensoris di duodenum; serat-serat ini, selanjutnya, mengirim sinyal melalui saraf vagus untuk menghambat pusat makan di otak seperti yang di diskusikan pada Bab 71.

*Sekretin* merupakan hormon gastrointestinal yang pertama kali ditemukan dan disekresi oleh sel "S" dalam *mukosa duodenum* sebagai respons terhadap getah asam lambung yang dikosongkan ke dalam duodenum dan pilorus lambung. Sekretin mempunyai efek penghambatan yang ringan terhadap motilitas traktus gastrointestinal dan bekerja membantu sekresi bikarbonat pankreas yang selanjutnya membantu menetralisasi asam di dalam usus halus.

*Peptida penghambat asam lambung* (*gastric inhibitory peptide* [GIP]), disekresi oleh *mukosa usus halus bagian atas,* terutama sebagai respons terhadap asam lemak dan asam amino tetapi pada tingkat yang lebih kecil sebagai respons terhadap karbohidrat. Peptida ini mempunyai efek yang ringan dalam menurunkan aktivitas motorik lambung dan karena itu memperlambat pengosongan isi lambung ke dalam duodenum ketika bagian atas usus halus sudah sangat penuh dengan produk makanan. GIP, pada kadar dalam darah yang bahkan lebih rendah dari yang dibutuhkan untuk menghambat motilitas lambung, juga merangsang sekresi insulin sehingga dikenal juga sebagai *peptida insulinotropik bergantung glukosa.*

*Motilin* disekresi oleh lambung dan *duodenum bagian atas* selama puasa, dan satu-satunya fungsi hormon ini yang diketahui adalah untuk *meningkatkan motilitas gastrointestinal.*

Motilin dilepaskan secara siklik dan merangsang gelombang motilitas gastrointestinal yang disebut *kompleks mioelektrik interdigestif* yang bergerak melalui lambung dan usus halus setiap 90 menit pada orang yang berpuasa. Sekresi motilin dihambat sesudah makan oleh mekanisme yang belum diketahui sepenuhnya.

## Jenis Gerakan Fungsional pada Traktus Gastrointestinal

Terjadi dua jenis gerakan di dalam traktus gastrointestinal: (1) *gerakan propulsif* yang menyebabkan makanan bergerak maju sepanjang saluran dengan kecepatan yang sesuai untuk membantu terjadinya pencernaan dan absorpsi, dan (2) *gerakan mencampur,* yang menjaga agar isi usus sungguh-sungguh tercampur setiap waktu.

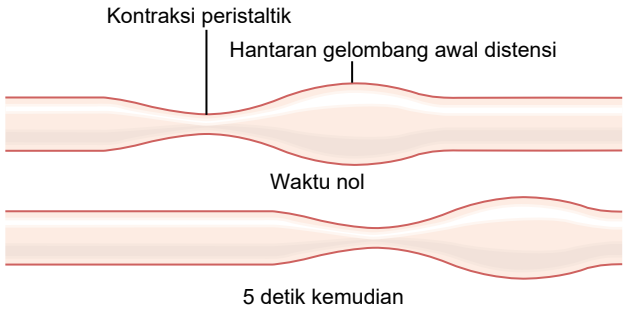
### Gerakan Propulsif—Peristaltik

Gerakan propulsif (mendorong) dasar pada traktus gastrointestinal adalah *peristaltik*, yang ditunjukkan pada Gambar 62-5. Suatu cincin kontraksi timbul di sekitar usus dan kemudian bergerak maju; hal ini analog dengan meletakkan jari-jari seseorang mengelilingi sebuah tabung tipis yang teregang dan kemudian mengonstriksikan jari-jari tersebut dan menggesernya maju sepanjang tabung. Setiap bahan yang terletak di depan cincin kontraksi akan terdorong ke depan.

Peristaltik merupakan sifat bawaan yang dimiliki oleh banyak saluran sinsitium otot polos; perangsangan, pada titik mana pun dalam usus dapat menyebabkan munculnya cincin kontraksi dalam otot sirkular, dan cincin ini kemudian menjalar sepanjang saluran usus. (Peristaltik juga terjadi di dalam duktus biliaris, duktus kelenjar, ureter, dan banyak saluran otot polos lain dalam tubuh.)

Rangsangan umum untuk peristaltik usus adalah *distensi usus.* Yaitu, bila sejumlah besar makanan terkumpul pada titik mana pun dalam usus, peregangan dinding usus akan merangsang sistem saraf enterik untuk menimbulkan kontraksi dinding usus 2 sampai 3 cm di belakang titik tersebut, dan timbul sebuah cincin kontraksi yang menimbulkan gerakan peristaltik. Rangsangan lain yang dapat menimbulkan peristaltik antara lain iritasi kimiawi atau fisik pada epitel yang melapisi usus. Juga sinyal saraf parasimpatis yang kuat ke usus akan menimbulkan peristaltik kuat.

**Fungsi Pleksus Mienterikus pada Peristaltik.** Peristaltik timbul secara lemah atau tidak terjadi sama sekali pada bagian mana pun dari traktus gastrointestinal yang tidak mempunyai pleksus mienterikus secara kongenital. Demikian pula, akan terjadi penekanan hebat atau penghambatan total peristaltik pada seluruh usus bila seseorang diobati dengan atropin untuk melumpuhkan ujung-ujung saraf kolinergik dan pleksus mienterikus. Oleh karena itu, peristaltik yang *efektif* memerlukan sebuah pleksus mienterikus yang aktif.




**Gambar 62-5** Peristaltik.

**Pergerakan Terarah Gelombang Peristaltik Menuju Anus**. Secara teoretis, peristaltik dapat terjadi ke arah mana pun dari titik perangsangan, tetapi secara normal hilang dengan cepat ke arah *orad* (ke arah mulut) sementara yang menuju anus terus berlangsung sampai jarak yang cukup jauh. Penyebab pasti penjalaran terarah peristaltik ini tidak pernah dipastikan, walaupun kemungkinan terutama akibat dari fakta bahwa pleksus mienterikus itu sendiri telah "dipolarisasikan" ke arah anus, yang dapat dijelaskan sebagai berikut.

**Refleks Peristaltik dan "Hukum Usus"**. Bila suatu segmen traktus intestinal dirangsang oleh distensi dan dengan demikian menimbulkan peristaltik, cincin kontraksi yang menimbulkan peristaltik secara normal mulai bergerak sedikit pada sisi oral segmen yang teregang dan bergerak ke arah segmen yang teregang, mendorong isi usus ke arah anus sejauh 5 sampai 10 cm sebelum menghilang. Pada waktu yang bersamaan, usus kadang-kadang berelaksasi beberapa sentimeter ke arah anus, yang disebut "relaksasi reseptif," sehingga memungkinkan makanan terdorong lebih mudah ke arah anus daripada ke arah mulut.

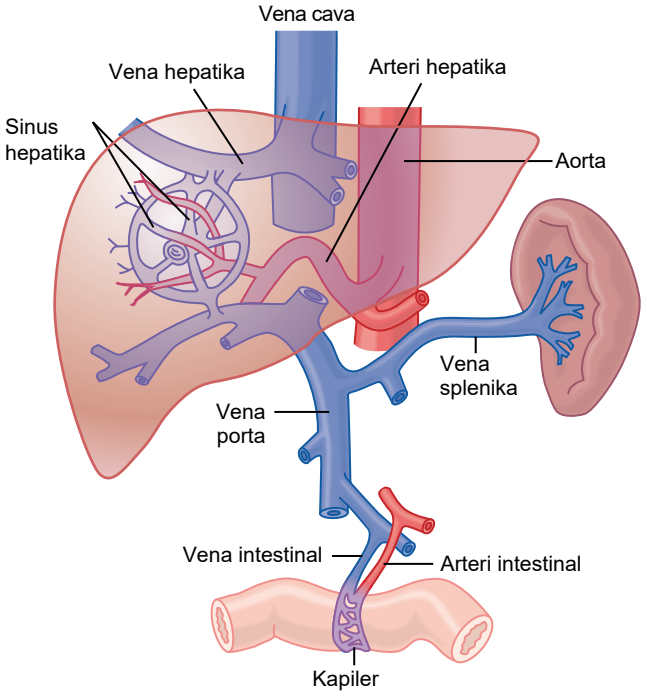
Pola yang kompleks ini tidak terjadi bila tidak ada pleksus mienterikus. Oleh karena itu, kompleks ini disebut *refleks mienterikus,* atau *refleks peristaltik.* Refleks peristaltik ditambah gerakan peristaltik ke arah anus disebut "hukum usus:'

### Gerakan Mencampur

Gerakan mencampur berbeda pada berbagai bagian saluran pencernaan. Pada beberapa tempat, kontraksi peristaltik sendiri menyebabkan sebagian besar pencampuran. Hal ini khususnya terjadi bila gerakan maju isi usus dihambat oleh sebuah sfingter, sehingga gelombang peristaltik kemudian hanya dapat mengaduk isi usus, dan bukan mendorongnya ke depan. Pada saat lain, *kontraksi konstriktif intermiten lokal* terjadi setiap beberapa sentimeter dalam dinding usus. Konstriksi ini biasanya berlangsung hanya 5 sampai 30 detik; kemudian konstriksi yang baru akan timbul pada tempat lain dalam usus, jadi proses "mencacah" dan "memotong" isi usus pertama kali di sini dan kemudian di tempat lain. Gerakan peristaltik dan konstriktif dimodifikasi dalam berbagai bagian traktus gastrointestinal untuk mendorong dan mencampur dengan baik, seperti yang didiskusikan untuk masing-masing bagian saluran dalam Bab 63.

## Aliran Darah Gastrointestinal "Sirkulasi Splanknik"

Pembuluh darah sistem gastrointestinal merupakan bagian dari sistem yang lebih luas, yang disebut *sirkulasi splanknik,* ditunjukkan dalam Gambar 62-6. Sirkulasi ini meliputi aliran darah yang melalui usus sendiri ditambah aliran darah melalui limpa, pankreas, dan hati.



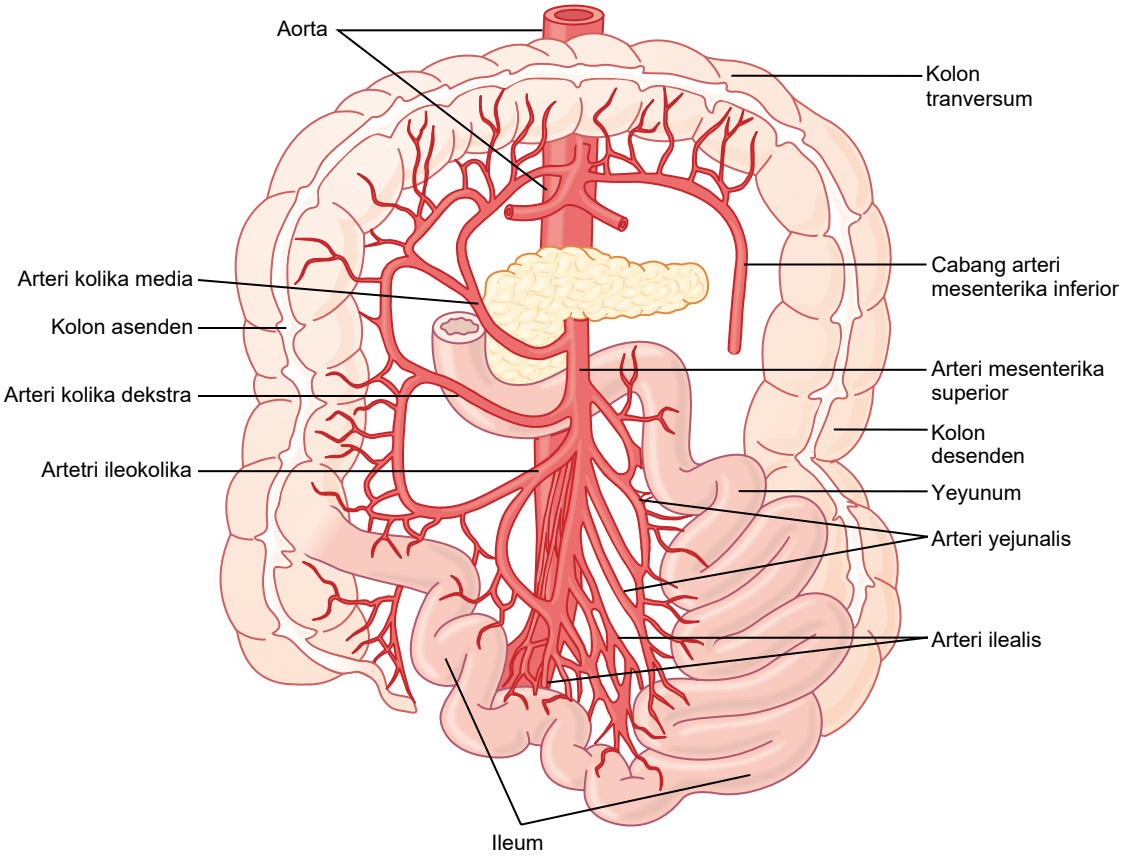

**Gambar 62-6** Sirkulasi Splanknik.

Model sistem ini sedemikian rupa hingga semua darah yang melewati usus, limpa, dan pankreas kemudian segera mengalir ke dalam hati melalui vena porta. Di dalam hati, darah mengalir melewati berjuta-juta sinusoid hati yang sangat kecil dan akhirnya meninggalkan hati melalui vena hepatika yang berakhir ke dalam vena cava dari sirkulasi sistemik. Aliran darah yang melalui hati ini sebelum masuk vena cava, membiarkan *sel-sel retikuloendotel* yang membatasi sinusoid-sinusoid hati mengeluarkan bakteri dan bahan partikel lainnya yang mungkin memasuki darah dari traktus gastrointestinal, sehingga mencegah transportasi langsung agen-agen yang berbahaya ke dalam jaringan tubuh yang lain.

*Zat makanan nonlemak dan larut-air* yang diabsorbsi dari usus (seperti karbohidrat dan protein) ditranspor dalam darah vena porta ke sinusoid-sinusoid hati yang sama. Di sini, sel retikuloendotel dan sel parenkim utama hati, yaitu *sel-sel hati,* menyerap dan menyimpan untuk sementara setengah sampai tiga perempat dari seluruh zat makanan yang diabsorbsi. Juga, banyak pemrosesan zat-zat makanan yang diperantarai secara kimiawi terjadi di dalam sel hati. Kita membahas fungsi-fungsi nutrisi hati ini dalam Bab 67 sampai 71. Hampir semua *lemak* yang diabsorbsi dari traktus intestinal *tidak dibawa ke dalam darah porta* melainkan diabsorbsi ke dalam saluran limfatik usus dan kemudian dialirkan ke dalam sirkulasi darah sistemik melalui *duktus torasikus,* melintasi hati.

## Anatomi Suplai Darah Gastrointestinal

Gambar 62-7 menunjukkan gambaran umum suplai darah arteri ke usus, termasuk arteri mesenterika superior dan arteri mesenterika inferior yang menyuplai dinding usus halus dan usus besar melalui sistem arkus arteri. Tidak ditunjukkan dalam gambar adalah arteri seliaka, yang menyediakan suplai darah serupa ke lambung.



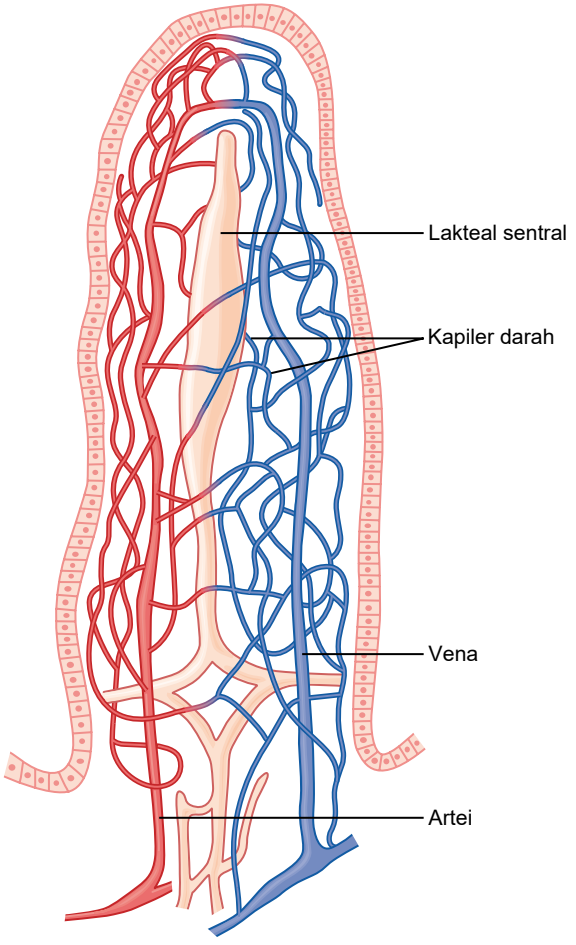

**Gambar 62-7** Suplai darah ke usus melalui jaringan mesenterika

Saat memasuki dinding usus, arteri bercabang dan mengirimkan arteri-arteri kecil mengelilingi usus, dengan ujung arteri-arteri ini bertemu pada sisi dinding usus yang berlawanan dengan pelekatan arteri mesenterika. Dari arteri yang berkeliling, masih ada arteri-arteri lebih kecil yang melakukan penetrasi ke dalam dinding usus dan menyebar di (1) sepanjang berkas otot, (2) ke dalam vili intestinal, dan (3) ke dalam pembuluh submukosa di bawah epitelium untuk menyediakan fungsi sekretoris dan absorpsi pada usus.

Gambar 62-8 menunjukkan pengaturan khusus aliran darah melalui vilus intestinal, termasuk arteriol dan venula kecil yang berhubungan dengan sistem berbagai lengkung kapiler. Dinding arteriol bersifat sangat muskular dan sangat aktif dalam mengatur aliran darah vilus.

## Pengaruh Aktivitas Usus dan Faktor Metabolik terhadap Aliran Darah Gastrointestinal

Dalam kondisi normal, aliran darah dalam setiap daerah traktus gastrointestinal, dan dalam setiap lapisan dinding usus, secara langsung berhubungan dengan tingkat aktivitas setempat. Sebagai contoh, selama absorpsi aktif zat makanan, aliran darah di dalam vili dan daerah submukosa yang berdekatan meningkat sebanyak delapan kali lipat. Demikian juga, aliran darah dalam lapisan otot dinding usus meningkat bersamaan dengan peningkatan aktivitas motorik dalam usus. Sebagai contoh, setelah makan, aktivitas motorik, sekretorik, dan absorptif semuanya meningkat; demikian juga, aliran darah sangat meningkat namun kemudian kembali turun ke tingkat istirahat setelah 2 sampai 4 jam kemudian.




**Gambar 62-8** Mikrovaskularisasi vitus, menunjukkan suatu pengaturan arus batik aliran darah di dalam artenot dan venula.

**Kemungkinan Penyebab Peningkatan Aliran Darah Selama Aktivitas Gastrointestinal.** Walaupun penyebab peningkatan aliran darah selama peningkatan aktivitas gastrointestinal masih belum jelas, beberapa fakta sudah diketahui.

Pertama, beberapa zat vasodilator di lepaskan dari mukosa traktus intestinal selama proses pencernaan. Sebagian besar zat vasodilator ini adalah hormon peptida, termasuk *kolesistokinin, peptida intestinal vasoaktif, gastrin,* dan *sekretin.* Hormon-hormon ini juga mengontrol aktivitas motorik dan sekretorik spesifik dari usus, seperti yang didiskusikan dalam Bab 63 dan 64.

Kedua, beberapa kelenjar gastrointestinal juga melepaskan dua kinin, *kallidin,* dan *bradikinin* ke dalam dinding usus, pada saat yang bersamaan ketika kelenjar mengeluarkan zat-zat yang lain ke dalam lumen. Kinin-kinin ini merupakan vasodilator kuat yang diyakini menyebabkan peningkatan vasodilatasi mukosa yang terjadi sepanjang sekresi.

Ketiga, *penurunan konsentrasi oksigen* dalam dinding usus dapat meningkatkan aliran darah intestinal paling sedikit 50 sampai 100 persen; karena itu, peningkatan kecepatan metabolik mukosa dan dinding usus selama aktivitas usus mungkin menurunkan konsentrasi oksigen hingga cukup untuk menyebabkan vasodilatasi. Penurunan oksigen dapat juga menimbulkan peningkatan *adenosin* sebanyak empat kali lipat, suatu vasodilator terkenal yang dapat menimbulkan peningkatan aliran.

Jadi, peningkatan aliran darah selama peningkatan aktivitas gastrointestinal mungkin merupakan kombinasi banyak faktor tersebut di atas ditambah faktor-faktor lain yang masih belum ditemukan.

***"Countercurrent"* Aliran Darah dalam Vili.** Perhatikan Gambar 62-8 bahwa aliran arteri ke dalam vilus dan aliran vena keluar dari vilus berada dalam arah yang berlawanan satu sama lain, dan bahwa pembuluh darah terletak berdekatan satu sama lain. Oleh karena pengaturan pendarahan ini, sebagian besar oksigen darah berdifusi keluar dari arteriol secara langsung masuk ke dalam venula yang berdekatan tanpa terbawa dalam darah ke ujung-ujung vili. Sebanyak 80 persen oksigen mungkin mengambil jalur sirkuit pendek ini dan karena itu tidak tersedia untuk fungsi metabolik lokal pada vili. Pembaca akan mengenali bahwa tipe mekanisme *countercurrent* dalam vili ini analog dengan mekanisme *countercurrent* dalam vasa rekta medula ginjal, didiskusikan secara mendalam dalam Bab 28.

Dalam kondisi normal, pirau oksigen dari arteriol ke venula ini tidak berbahaya bagi vili, tetapi pada keadaan sakit ketika aliran darah ke usus menjadi sangat terbatas, seperti pada syok sirkulasi, defisit oksigen pada ujung vili dapat menjadi sangat

besar sehingga ujung vili atau bahkan seluruh vili mengalami kematian akibat iskemik dan dapat mengalami disintegrasi. Oleh karena itu, untuk alasan ini dan lainnya, pada banyak penyakit gastrointestinal, vili menjadi sangat tumpul, menimbulkan penurunan kapasitas absorptif intestinal yang sangat besar.

## Pengontrolan Saraf terhadap Aliran Darah Gastrointestinal

Rangsang saraf parasimpatis yang menjalar ke *lambung* dan *kolon bagian bawah* akan meningkatkan aliran darah setempat yang pada saat bersamaan rangsangan ini juga meningkatkan sekresi kelenjar. Peningkatan aliran ini kemungkinan merupakan akibat sekunder peningkatan aktivitas kelenjar dan tidak sebagai efek langsung perangsangan saraf.

Perangsangan simpatis, sebaliknya, memberi efek langsung pada hampir seluruh traktus gastrointestinal yang menyebabkan vasokonstriksi yang kuat pada arteriol dengan penurunan aliran darah yang besar. Setelah beberapa menit mengalami vasokonstriksi, aliran sering kembali mendekati normal melalui mekanisme yang disebut "*autoregulatory escape*." Artinya, mekanisme vasodilator metabolik lokal yang ditimbulkan oleh iskemia meniadakan vasokonstriksi simpatis, mengembalikan ke arah normal aliran darah bahan makanan yang penting ke kelenjar-kelenjar gastrointestinal dan otot.

**Makna Penting Depresi Saraf terhadap Aliran Darah Gastrointestinal saat Bagian Lain Tubuh Membutuhkan Aliran Darah Tambahan.** Makna utama vasokonstriksi simpatis dalam usus adalah bahwa vasokonstriksi tersebut membuat aliran darah gastrointestinal dan aliran darah splanknik lain tertutup dalam waktu singkat selama kerja fisik yang hebat, ketika otot rangka dan jantung membutuhkan peningkatan aliran darah. Juga, pada syok sirkulasi, saat semua jaringan vital tubuh dalam keadaaan bahaya kematian sel karena tidak adanya aliran darah terutama otak dan jantung perangsangan simpatis dapat mengurangi aliran darah splanknik dari sangat singkat sampai berjam-jam.

Perangsangan simpatis juga menyebabkan vasokonstriksi kuat pada *vena-vena intestinal* dan *mesenterik* bervolume besar. Hal ini menurunkan volume vena-vena ini, dengan demikian memindahkan sejumlah besar darah ke bagian lain sirkulasi. Pada syok hemoragik atau keadaan volume darah yang rendah lain, mekanisme ini dapat menyediakan sebanyak 200 sampai 400 ml darah ekstra untuk mempertahankan sirkulasi sistemik.

## Daftar Pustaka


Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility, *News Physiol Sci* 19:27, 2004.

Daniel EE: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. III. Interaction of interstitial cells of Cajal with neuromediators: an interim assessment, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1329, 2001.

Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al: Fundamentals of neurogastroenterology: basic science, *Gastroenterology* 130:1391, 2006.

Hobson AR, Aziz Q: Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease, *News Physiol Sci* 18:109, 2003.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2009.

Huizinga JD: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. II. Gastric motility: lessons from mutant mice on slow waves and innervation, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1129, 2001.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.

Jeays AD, Lawford PV, Gillott R, et al: A framework for the modeling of gut blood flow regulation and postprandial hyperaemia, *World J Gastroenterol* 13:1393, 2007.

Johnson LR: *Gastrointestinal Physiology*, ed 3, St. Louis, 2001, Mosby. Kim W, Egan JM: The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment, *Pharmacol Rev* 60:470, 2009.

Kolkman JJ, Bargeman M, Huisman AB, Geelkerken RH: Diagnosis and management of splanchnic ischemia, *World J Gastroenterol* 14:7309, 2008.

Lammers WJ, Slack JR: Of slow waves and spike patches, *News Physiol Sci*16:138, 2001.

Moran TH, Dailey MJ: Minireview: Gut peptides: targets for antiobesity drug development? *Endocrinology* 150:2526, 2009.

Nauck MA: Unraveling the science of incretin biology, *Am J Med* 122(Suppl 6):S3, 2009.

Powley TL, Phillips RJ: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1217, 2002.

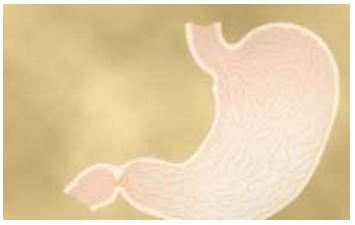
Phillips RJ, Powley TL: Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging, *Auton Neurosci* 136:1, 2007.

Sanders KM, Ordog T, Ward SM: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of intersti-tial cells of Cajal, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282:G747, 2002.

Schubert ML, Peura DA: Control of gastric acid secretion in health and disease, *Gastroenterology* 134:1842, 2008.

Vanden Berghe P, Tack J, Boesmans W: Highlighting synaptic communication in the enteric nervous system, *Gastroenterology* 135:20, 2008.

# Propulsi dan Pencampuran Makanan dalam Salurant Pericernaan



Saat makanan berada di setiap bagian saluran pencernaan merupakan saat yang penting untuk memproses secara optimal dan mengabsorpsi bahan makanan. Selain itu, pencampuran yang tepat juga harus berlangsung. Akan tetapi karena kebutuhan untuk pencampuran dan propulsi (pendorongan) sangat berbeda pada tiap tingkat proses, berbagai mekanisme umpan balik hormonal dan saraf otomatis akan mengontrol waktu dari tiap aspek proses ini sehingga pencampuran dan pendorongan akan terjadi secara optimal, tidak terlalu cepat tidak terlalu lambat.

Tujuan bab ini adalah untuk mendiskusikan gerakan-gerakan ini, terutama mekanisme otomatis pengontrolan ini.

## Pencernaan Makanan

Jumlah makanan yang dikonsumsi oleh seseorang terutama ditentukan oleh keinginan intrinsik akan makanan yang disebut *lapar*. Jenis makanan yang dicari orang ditentukan oleh *selera*. Mekanisme ini sangat penting untuk menjaga suplai makanan yang adekuat untuk tubuh; hal tersebut dibicarakan pada Bab 71 berkaitan dengan nutrisi tubuh. Diskusi pencernaan makanan pada bab ini terbatas pada mekanisme pencernaan makanan, terutama *mastikasi* (*pengunyahan*) dan *penelanan.*

### Mastikasi (Mengunyah)

Gigi sudah dirancang dengan sangat tepat untuk mengunyah. Gigi geligi anterior (insisivi) bekerja sebagai pemotong yang kuat dan gigi geligi posterior (molar) bekerja untuk menggiling. Semua otot rahang yang bekerja bersama-sama dapat menghasilkan kekuatan gigit sebesar 55 pon pada insisivus dan 200 pon pada molar.

Pada umumnya otot-otot pengunyah dipersarafi oleh cabang motorik saraf kranial kelima, dan proses mengunyah dikontrol oleh nukleus dalam batang otak. Perangsangan daerah retikularis spesifik pada pusat pengecapan di batang otak akan menimbulkan gerakan mengunyah yang ritmis. Demikian pula, perangsangan area di hipotalamus, amigdala, dan bahkan di korteks serebri dekat area sensoris untuk pengecapan dan penghidu sering kali dapat menimbulkan gerakan mengunyah.

Kebanyakan proses mengunyah disebabkan oleh suatu refleks mengunyah. Adanya bolus makanan di dalam mulut pada awalnya menimbulkan inhibisi refleks otot-otot pengunyahan, yang menyebabkan rahang bawah turun ke bawah. Penurunan ini kemudian menimbulkan refleks regang pada otot-otot rahang bawah yang menimbulkan kontraksi rebound. Keadaan ini secara otomatis mengangkat rahang bawah yang menimbulkan pengatupan gigi geligi, tetapi juga menekan bolus pada mukosa mulut, yang menghambat otot-otot rahang bawah sekali lagi, menyebabkan rahang bawah turun dan kembali rebound pada saat yang lain, dan ini terjadi berulang-ulang.

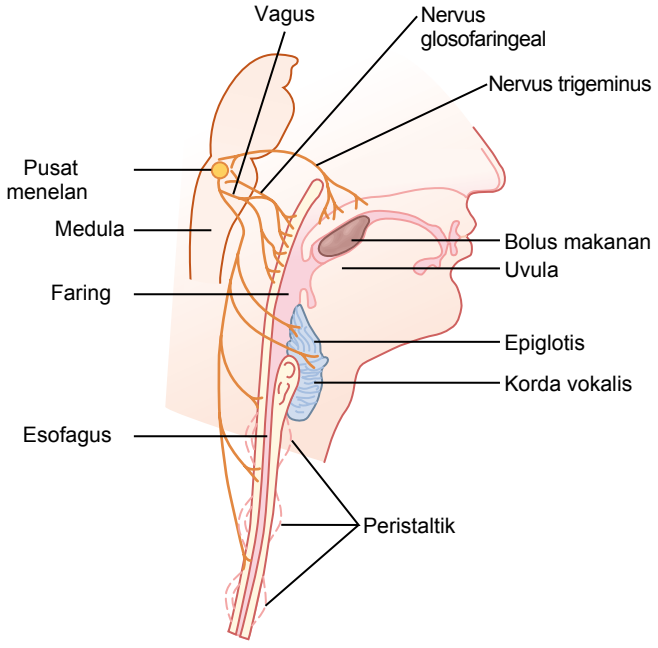
Mengunyah penting untuk pencernaan semua makanan, tetapi terutama sekali untuk sebagian besar buah-buahan dan sayur-sayuran mentah karena mereka mempunyai membran selulosa yang tidak dapat dicerna. Membran ini melingkupi bagian-bagian zat nutrisi sehingga harus diuraikan sebelum makanan dapat dicerna. Selain itu, mengunyah akan membantu pencernaan makanan untuk alasan sederhana berikut: Enzim-enzim pencernaan hanya bekerja pada permukaan partikel makanan; sehingga, kecepatan pencernaan seluruhnya bergantung pada area permukaan total yang terpapar dengan sekresi pencernaan. Selain itu, menggiling makanan hingga menjadi partikel-partikel dengan konsistensi sangat halus akan mencegah ekskoriasi traktus gastrointestinal dan meningkatkan kemudahan pengosongan makanan dari lambung ke dalam usus halus, kemudian ke semua segmen usus berikutnya.

### Proses Menelan (Deglutasi)

Menelan adalah mekanisme yang kompleks, terutama karena faring membantu fungsi pernapasan dan menelan. Faring diubah hanya dalam beberapa detik menjadi traktus untuk mendorong masuk makanan. Hal yang terutama penting adalah bahwa respirasi tidak terganggu karena proses menelan.

Pada umumnya, menelan dapat dibagi menjadi (1) *tahap volunter* yang mencetuskan proses menelan, (2) *tahap faringeal* yang bersifat involunter dan membantu jalannya makanan melalui faring ke dalam esofagus; dan (3) *tahap esofageal*, yaitu fase involunter lain yang mengangkut makanan dari faring ke lambung.

**Tahap Volunter dan Proses Menelan.** Bila makanan sudah siap untuk ditelan, "secara sadar" makanan ditekan atau didorong ke arah posterior ke dalam faring oleh tekanan lidah ke atas dan ke belakang terhadap palatum, seperti yang ditunju-




**Gambar 63-1** Mekanisme menelan

-kkan pada Gambar 63-1. Dari sini, proses menelan menjadi seluruhnya atau hampir seluruhnya berlangsung secara otomatis dan umumnya tidak dapat dihentikan.

**Tahap Faringeal dan Proses Menelan.** Saat bolus makanan memasuki bagian posterior mulut dan faring, bolus merangsang *daerah epitel reseptor menelan* di sekeliling pintu faring, khususnya pada tiang-tiang tonsil, dan sinyal-sinyal dari sini berjalan ke batang otak untuk mencetuskan serangkaian kontraksi otot faringeal secara otomatis sebagai berikut.

1. Palatum mole tertarik ke atas untuk menutupi nares posterior, untuk mencegah refluks makanan ke rongga hidung.
2. Lipatan palatofaringeal pada setiap sisi faring tertarik ke arah medial untuk saling mendekat satu sama lain. Dengan cara ini lipatan-lipatan tersebut membentuk celah sagital yang harus dilewati oleh makanan untuk masuk ke dalam faring posterior. Celah ini melakukan kerja selektif, sehingga makanan yang telah cukup dikunyah dapat lewat dengan mudah. Oleh karena tahap penelanan ini berlangsung kurang dari 1 detik, setiap benda besar apa pun biasanya sangat dihambat untuk lewat masuk ke esofagus.
3. Pita suara pada laring menjadi sangat berdekatan, dan laring tertarik ke atas dan anterior oleh otot-otot leher. Hal ini, digabung dengan adanya ligamen yang mencegah gerakan epiglotis ke atas, menyebabkan epiglotis bergerak ke belakang di atas pembukaan laring. Seluruh efek ini bekerja bersama mencegah masuknya makanan ke dalam hidung dan trakea. Hal yang paling penting adalah sangat berdekatannya pita suara, namun epiglotis membantu mencegah makanan agar sejauh mungkin dari pita suara. Kerusakan pita suara atau otot-otot yang membuatnya berdekatan dapat menyebabkan strangulasi.
4. Gerakan laring ke atas juga menarik dan melebarkan pembukaan ke esofagus. Pada saat yang bersamaan, 3-4 cm di atas dinding otot esofagus, yang dinamakan *sfingter esofagus atas* (juga disebut *sfingter faringoesofageal*) berelaksasi. Dengan demikian, makanan dapat bergerak dengan mudah dan bebas dari faring posterior ke dalam esofagus bagian atas. Di antara penelanan, sfingter ini tetap berkontraksi dengan kuat, sehingga mencegah udara masuk ke esofagus selama respirasi. Gerakan laring ke atas juga mengangkat glotis keluar dari jalan utama makanan, sehingga makanan terutama hanya melewati setiap sisi epiglotis dan bukan melintas di atas permukaannya; hal ini menambah pencegahan terhadap masuknya makanan ke dalam trakea.
5. Setelah laring terangkat dan sfingter faringoesofageal mengalami relaksasi, seluruh otot dinding faring berkontraksi, mulai dari bagian superior faring, lalu menyebar ke bawah melintasi daerah faring media dan inferior, yang mendorong makanan ke dalam esofagus melalui proses peristaltik.

Sebagai ringkasan mekanisme tahapan penelanan dari faring: Trakea tertutup, esofagus terbuka, dan suatu gelombang peristaltik cepat dicetuskan oleh sistem saraf faring mendorong bolus makanan ke dalam esofagus bagian atas, seluruh proses terjadi dalam waktu kurang dari 2 detik.

**Pencetusan Saraf pada Tahap Faringeal dan Proses Menelan.** Daerah taktil paling sensitif dari bagian posterior mulut dan faring untuk mengawali tahap faringeal pada proses menelan terletak pada suatu cincin yang mengelilingi pembukaan faring, dengan sensitivitas terbesar pada tiang-tiang tonsil. Sinyal dijalarkan dari daerah ini melalui bagian sensoris saraf trigeminal dan glosofaringeal ke medula oblongata, baik ke dalam atau berhubungan erat dengan *traktus solitarius*, yang terutama menerima semua impuls sensoris dari mulut.

Tahap berikutnya proses menelan secara otomatis dicetuskan dalam urutan yang teratur oleh daerah-daerah neuron substansia retikularis medula dan bagian bawah pons. Urutan refleks penelanan ini sama dari satu penelanan ke penelanan berikutnya, dan waktu untuk seluruh siklus juga tetap sama dari satu penelanan ke penelanan berikutnya. Daerah di medula dan pons bagian bawah yang mengatur penelanan secara keseluruhan disebut *pusat menelan* atau *deglutasi*.

Impuls motorik dari pusat menelan ke faring dan esofagus bagian atas yang menyebabkan penelanan dihantarkan secara berurutan oleh saraf kranial kelima, kesembilan, kesepuluh dan kedua belas, serta bahkan beberapa saraf servikal superior.

Ringkasnya, tahap faringeal penelanan pada dasarnya merupakan suatu refleks. Hal ini hampir selalu diawali oleh gerakan makanan secara volunter masuk ke bagian belakang mulut, yang kemudian merangsang reseptor-reseptor sensoris faringeal involunter untuk menimbulkan refleks menelan.

**Pengaruh Tahap Faringeal dan Proses Menelan terhadap Pernapasan.** Seluruh tahap faringeal dan proses menelan terjadi dalam waktu kurang dari 6 detik, dengan demikian mengganggu pernapasan hanya sekejap saja dalam siklus pernapasan yang biasa. Pusat menelan secara khusus menghambat pusat pernapasan medula selama waktu ini, menghentikan pernapasan pada titik tertentu dalam siklusnya untuk memungkinkan berlangsungnya penelanan. Bahkan, ketika seseorang sedang berbicara, penelanan akan menghentikan pernapasan selama waktu yang sedemikian singkat sehingga sulit untuk diperhatikan.

**Tahap Esofageal Proses Menelan.** Esofagus terutama berfungsi untuk menyalurkan makanan secara cepat dari faring ke lambung, dan gerakannya diatur secara khusus untuk fungsi tersebut.

Normalnya, esofagus memperlihatkan dua tipe gerakan peristaltik: *peristaltik primer* dan *peristaltik sekunder*. Peristaltik primer hanya merupakan kelanjutan dari gelombang peristaltik yang dimulai di faring dan menyebar ke esofagus selama tahap faringeal dari proses menelan. Gelombang ini berjalan dari faring ke lambung dalam waktu sekitar 8 sampai 10 detik. Makanan yang ditelan seseorang pada posisi tegak biasanya dihantarkan ke ujung bawah esofagus, bahkan lebih cepat daripada gelombang peristaltik itu sendiri, sekitar 5 sampai 8 detik, akibat adanya efek gravitasi tambahan yang menarik makanan ke bawah.

Jika gelombang peristaltik primer gagal mendorong semua makanan yang telah masuk esofagus ke dalam lambung, terjadi *gelombang peristaltik sekunder* yang dihasilkan dari peregangan esofagus oleh makanan yang tertahan, gelombang ini terus berlanjut sampai semua makanan dikosongkan ke dalam lambung. Gelombang peristaltik sekunder ini sebagian dimulai oleh sirkuit saraf intrinsik dalam sistem saraf mienterikus dan sebagian oleh refleks-refleks yang dimulai pada faring lalu dihantarkan ke atas melalui serat-serat aferen vagus ke medula dan kembali lagi ke esofagus melalui *serat-serat saraf aferen glosofaringeal dan vagus*.

Susunan otot dinding faring dan sepertiga bagian atas esofagus adalah *otot lurik*. Oleh karena itu, gelombang peristaltik di daerah ini diatur oleh sinyal saraf rangka dari saraf glosofaringeal dan saraf vagus. Pada dua pertiga bagian bawah esofagus, susunan ototnya merupakan *otot polos*, namun bagian esofagus ini juga secara kuat diatur oleh saraf vagus yang bekerja melalui perhubungan dengan sistem saraf mienterikus esofageal. Jika saraf vagus yang menuju esofagus dipotong, setelah beberapa hari pleksus saraf mienterikus esofagus menjadi cukup peka rangsang untuk menimbulkan gelombang peristaltik sekunder yang kuat bahkan tanpa bantuan refleks vagal. Oleh karena itu, bahkan sesudah paralisis refleks penelanan batang otak, makanan yang dimasukkan melalui selang atau dengan cara lain ke dalam esofagus tetap siap memasuki lambung.

**Relaksasi Reseptif Lambung.** Bila gelombang peristaltik esofagus mendekat ke arah lambung, timbul suatu gelombang relaksasi, yang dihantarkan melalui neuron penghambat mienterikus, mendahului peristaltik. Selanjutnya, seluruh lambung dan,-sampai batas tertentu, bahkan duodenum menjadi terelaksasi sewaktu gelombang ini mencapai bagian akhir esofagus dan dengan demikian mempersiapkan lebih awal untuk menerima makanan yang didorong ke esofagus selama proses menelan.

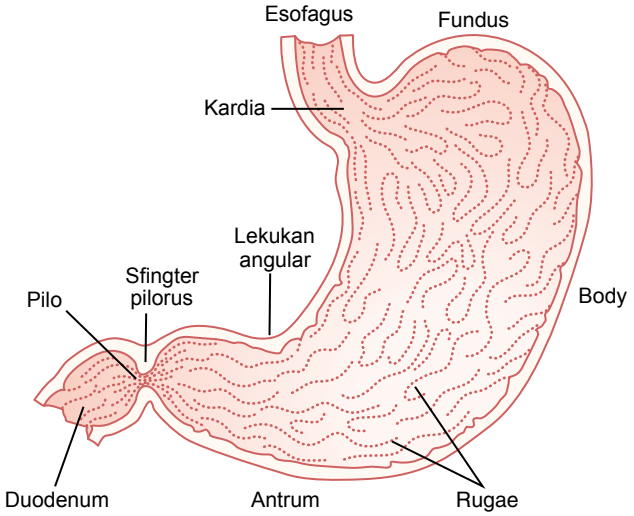
**Fungsi Sfingter Esofagus Bagian Bawah (Sfingter Gastroesofageal).** Pada ujung bawah esofagus, meluas ke atas sekitar 3 cm di atas perbatasan dengan lambung, otot sirkular esofagus berfungsi sebagai *sfingter esofagus bawah* yang lebar, atau disebut juga *sfingtergastroesofageal.* Normalnya, sfingter ini tetap berkonstriksi secara tonik dengan tekanan intraluminal pada titik ini di esofagus sekitar 30 mm Hg, berbeda dengan bagian tengah esofagus yang normalnya tetap berelaksasi. Sewaktu gelombang peristaltik penelanan melewati esofagus, terdapat "relaksasi reseptif" dari sfingter esofagus bagian bawah yang mendahului gelombang peristaltik, yang mempermudah pendorongan makanan yang ditelan ke dalam lambung. Kadang sfingter tidak berelaksasi dengan baik, sehingga mengakibatkan keadaan yang disebut akalasia. Hal ini didiskusikan dalam Bab 66.

Sekresi lambung bersifat sangat asam dan mengandung banyak enzim proteolitik. Mukosa esofagus, kecuali pada seperdelapan bagian bawah esofagus, tidak mampu berlama-lama menahan aksi pencernaan dari sekresi lambung. Untungnya, konstriksi tonik sfingter esofagus bagian bawah membantu mencegah refluks yang bermakna dari isi lambung ke dalam esofagus kecuali pada keadaan abnormal.

**Pencegahan Tambahan terhadap Refluks dengan Penutup Seperti Katup di Ujung Distal Esofagus.** Faktor lain yang membantu mencegah refluks adalah mekanisme seperti katup pada bagian esofagus yang pendek yang memanjang sedikit ke dalam lambung. Peningkatan tekanan intraabdomen akan mendesak esofagus ke dalam pada titik ini. Jadi, penutup seperti katup pada esofagus bagian bawah ini membantu mencegah tekanan intraabdomen yang tinggi yang berasal dari desakan isi lambung kembali ke esofagus. Kalau tidak, setiap kali kita berjalan, batuk, atau bernapas kuat, kita mungkin mengeluarkan asam lambung ke esofagus.

## Fungsi Motorik Lambung

Fungsi motorik lambung ada tiga: (1) penyimpanan sejumlah besar makanan sampai makanan dapat diproses di dalam lambung, duodenum, dan traktus intestinal bawah; (2) pencampuran makanan ini dengan sekresi dari lambung sampai membentuk suatu campuran setengah cair yang disebut *kimus*; dan (3) pengosongan kimus dengan lambat dari lambung ke dalam usus halus pada kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan absorpsi yang tepat oleh usus halus.




**Gambar 63-2** Anatomi fisiologis lambung.

Gambar 63-2 menunjukkan anatomi dasar lambung. Secara anatomis, lambung biasanya terbagi menjadi dua bagian besar: (1) *korpus* dan (2) *antrum*. Secara fisiologis, lebih tepat dibagi menjadi (1) bagian *"orad"*, yang merupakan sekitar dua pertiga pertama korpus, dan (2) bagian *"kaudad"*, yang merupakan sisa dari korpus ditambah antrum.

## Fungsi Penyimpanan Lambung

Saat makanan masuk ke dalam lambung, makanan membentuk lingkaran konsentris makanan di bagian *orad* lambung, makanan yang paling baru terletak paling dekat dengan pembukaan esofagus dan makanan yang paling lama terletak paling dekat dengan dinding luar lambung. Normalnya, bila makanan meregangkan lambung, "refleks vasovagal" dari lambung ke batang otak dan kemudian kembali ke lambung akan mengurangi tonus di dalam otot dinding korpus lambung sehingga dinding menonjol keluar secara progresif, menampung jumlah makanan yang makin lama makin banyak sampai suatu batas saat lambung berelaksasi sempurna, yaitu 0,8 sampai 1,5 L. Tekanan dalam lambung tetap rendah sampai batas ini tercapai.

## Pencampuran dan Propulsi Makanan dalam Lambung —Irama Listrik Dasar Dinding Lambung

Getah pencernaan lambung disekresikan oleh *kelenjar gastrik*, yang berada pada hampir seluruh dinding korpus lambung kecuali sepanjang garis sempit di kurvatura minor lambung. Sekresi ini terjadi dengan segera saat berkontak dengan bagian makanan yang disimpan terletak berhadapan dengan permukaan mukosa lambung. Selama lambung berisi *makanan, gelombang konstriktor* peristaltik lemah, juga disebut *gelombang pencampur*, mulai timbul di bagian tengah sampai ke bagian yang lebih atas dinding lambung dan bergerak ke arah antrum sekitar satu kali setiap 15 sampai 20 detik. Gelombang ini ditimbulkan oleh irama listrik dasar dinding lambung, yang telah didiskusikan dalam Bab 62, terdiri atas "gelombang pendek" listrik yang terjadi secara spontan pada dinding lambung. Saat gelombang konstriktor berjalan dari korpus lambung ke dalam antrum, gelombang tersebut menjadi lebih kuat, beberapa menjadi sangat kuat dan menimbulkan cincin konstriktor yang digerakkan oleh *potensial aksi peristaltik* yang kuat, yang mendorong isi antrum di bawah tekanan yang semakin lama semakin tinggi ke arah pilorus.

Cincin konstriktor ini juga memainkan peran penting dalam mencampur isi lambung melalui cara berikut. Setiap kali gelombang peristaltik melewati dinding antrum bergerak ke bawah menuju pilorus, gelombang itu menembus isi makanan semakin dalam pada antrum. Tetapi pembukaan pilorus masih cukup sempit sehingga hanya beberapa mililiter atau kurang isi antrum yang dikeluarkan ke dalam duodenum pada setiap gelombang peristaltik. Demikian juga, ketika setiap gelombang peristaltik mendekati pilorus, otot pilorus itu sendiri sering berkontraksi, yang selanjutnya menghalangi pengosongan melalui pilorus. Oleh karena itu, sebagian besar isi antrum akan diperas terbalik arahnya melalui cincin peristaltik menuju korpus lambung, tidak menuju pilorus. Sehingga, gerakan cincin konstriktif peristaltik, digabung dengan kerja memeras dengan arah terbalik, disebut "retropulsi": adalah mekanisme pencampuran yang sangat penting dalam lambung.

**Kimus.** Sesudah makanan dalam lambung seluruhnya bercampur dengan sekresi lambung, hasil campuran yang berjalan ke usus disebut *kimus*. Derajat keenceran kimus bergantung pada jumlah relatif makanan, air, dan sekresi lambung serta pada derajat pencernaan yang telah terjadi. Ciri-ciri kimus adalah cairan keruh setengah cair atau seperti pasta.

**Kontraksi Lapar.** Selain kontraksi peristaltik yang terjadi ketika makanan terdapat di dalam lambung, terdapat suatu jenis kontraksi lain yang kuat, disebut *kontraksi lapar*, sering terjadi *bila lambung telah kosong* selama beberapa jam atau lebih. Kontraksi ini adalah kontraksi peristaltik yang ritmis di dalam korpus lambung, Ketika kontraksi berturutan tersebut menjadi sangat kuat, kontraksi-kontraksi ini akan menimbulkan kontraksi tetanik yang kontinu yang kadang berlangsung selama 2-3 menit.

Kontraksi lapar terjadi paling kuat pada orang muda, sehat yang memiliki derajat tonus gastrointestinal yang tinggi; kontraksi juga dapat sangat meningkat jika orang tersebut memiliki kadar gula darah yang lebih rendah dari normal. Bila kontraksi lapar terjadi di dalam lambung, orang kadang akan mengalami sensasi nyeri ringan pada bagian bawah lambung, disebut *hunger pangs* (rasa nyeri mendadak waktu lapar). *Hunger pangs* biasanya tidak terjadi sampai 12 hingga 24 jam sesudah masuknya makanan yang terakhir; pada kondisi kelaparan, hunger pangs mencapai intensitas terbesar dalam waktu 3 sampai 4 hari, dan melemah secara bertahap pada hari-hari berikutnya.

## Pengosongan Lambung

Pengosongan lambung ditimbulkan oleh kontraksi peristaltik yang kuat di dalam antrum lambung. Pada saat yang sama, pengosongan dilawan oleh berbagai tingkat resistansi terhadap berlalunya kimus di pilorus.

**Kontraksi Peristaltik Antrum yang Kuat Selama Pengosongan Lambung—"Pompa Pilorus".** Pada umumnya, kontraksi-kontraksi ritmis lambung bersifat lemah dan terutama berfungsi untuk menyebabkan pencampuran makanan dan sekresi lambung. Akan tetapi, sekitar 20 persen dari seluruh waktu ketika makanan berada dalam lambung, kontraksi menjadi kuat, bermula pada bagian pertengahan lambung dan menyebar melalui bagian kaudal lambung, kontraksi ini adalah peristaltik yang kuat, sangat ketat seperti kontraksi cincin sehingga dapat menyebabkan pengosongan lambung. Saat lambung secara progresif menjadi semakin kosong, konstriksi ini mulai makin menjauh dalam korpus lambung, secara berangsur-angsur menje-pit makanan pada korpus lambung dan menambahkan makanan pada kimus di dalam antrum. Kontraksi peristaltik yang kuat ini sering menimbulkan tekanan air 50 sampai 70 cm, yang kirakira enam kali lebih kuat dari jenis gelombang peristaltik pencampuran yang biasa.

Bila tonus pilorus normal, setiap gelombang peristaltik yang kuat akan mendorong beberapa mililiter kimus ke dalam duodenum. Jadi, gelombang peristaltik, selain menyebabkan pencampuran di dalam lambung, juga menyediakan kerja pemompaan yang disebut "pompa pilorus"

**Peranan Pilorus dalam Mengontrol Pengosongan Lambung.** Pembukaan bagian distal lambung adalah *pilorus.* Di sini ketebalan dinding otot sirkular menjadi 50 sampai 100 persen lebih besar daripada bagian awal antrum lambung, dan secara tonik tetap berkontraksi secara ringan hampir sepanjang waktu. Oleh karena itu, otot sirkular pilorus disebut *sfingter pilorus.*

Walaupun terdapat kontraksi tonik sfingter pilorus yang normal, pilorus biasanya cukup terbuka bagi air dan cairan lain untuk dikosongkan dari lambung ke dalam duodenum dengan mudah. Sebaliknya, konstriksi biasanya mencegah pasase (lewatnya) partikel makanan hingga partikel tersebut telah tercampur dalam kimus sehingga memiliki konsistensi hampir cair. Derajat konstriksi pilorus ditingkatkan atau diturunkan di bawah pengaruh sinyal refleks saraf dan humoral dari lambung dan duodenum, seperti yang akan didiskusikan secara singkat.

## Pengaturan Pengosongan Lambung

Kecepatan pengosongan lambung diatur oleh sinyal dari lambung dan duodenum. Akan tetapi, duodenum memberi sinyal yang lebih kuat, mengontrol pengosongan kimus ke dalam duodenum pada kecepatan yang tidak melebihi kecepatan kimus dicerna dan diabsorbsi dalam usus halus.

## Faktor-Faktor Lambung yang Mendorong Pengosongan

**Efek Volume Makanan pada Lambung terhadap Kecepatan Pengosongan.** Peningkatan volume makanan dalam lambung menimbulkan peningkatan pengosongan lambung. Namun, peningkatan pengosongan ini tidak terjadi seperti yang diperkirakan orang. Bukanlah peningkatan tekanan makanan yang disimpan dalam lambung yang menyebabkan peningkatan pengosongan, karena dalam kisaran volume normal biasa, peningkatan volume tidak cukup meningkatkan tekanan. Sebaliknya, peregangan dinding lambung ternyata menghasilkan refleks-refleks mienterik setempat dalam dinding yang sangat memperkuat aktivitas pompa pilorus, dan pada saat bersamaan menghambat pilorus.

**Efek Hormon Gastrin terhadap Pengosongan Lambung.** Dalam Bab 64, kita mendiskusikan bagaimana peregangan dinding lambung dan adanya jenis makanan tertentu dalam lambung terutama hasil pencernaan daging menyebabkan pelepasan hormon *gastrin* dari mukosa antrum. Gastrin mempunyai efek yang kuat untuk menyebabkan kelenjar lambung menyekresi getah lambung yang sangat asam. Gastrin juga mempunyai efek perangsangan fungsi motorik dari ringan sampai sedang pada korpus lambung. Hal yang paling penting, gastrin rupanya meningkatkan aktivitas pompa pilorus. Jadi, gastrin, mungkin membantu terjadinya pengosongan lambung.

## Faktor-Faktor Duodenum yang Kuat Menghambat Pengosongan Lambung

**Pengaruh Penghambatan oleh Refleks-Refleks Saraf Enterogastrik dari Duodenum.** Saat makanan masuk ke dalam duodenum, berbagai refleks saraf timbul dari dinding duodenum. Mereka kembali melewati lambung untuk melambatkan atau bahkan menghentikan pengosongan lambung jika volume kimus di dalam duodenum menjadi terlalu banyak. Refleks-refleks ini diperantara oleh tiga jalur: (1) langsung dari duodenum ke lambung melalui sistem saraf enterik pada dinding lambung, (2) melalui saraf-saraf ekstrinsik yang berjalan ke ganglia simpatis prevertebra dan kemudian kembali ke lambung melalui serat-serat saraf simpatis penghambat; dan (3) mungkin lebih jauh lagi melalui nervus vagus ke batang otak, sehingga menghambat sinyal eksitatorik normal yang ditransmisikan ke lambung melalui nervus vagus. Semua refleks paralel ini mempunyai dua efek pada pengosongan lambung: Pertama, refleks paralel tersebut dengan kuat menghambat kontraksi pendorongan "pompa pilorus," dan kedua, refleks tersebut meningkatkan tonus sfingter pilorus.

Jenis-jenis faktor yang terus-menerus dimonitor di dalam duodenum dan yang dapat mengawali refleks penghambatan enterogastrik adalah sebagai berikut.

1. Derajat peregangan duodenum
2. Adanya iritasi dengan derajat berapa pun dalam mukosa duodenum
3. Derajat keasaman kimus duodenum
4. Derajat osmolalitas kimus
5. Adanya hasil-hasil pemecahan produk tertentu dalam kimus, terutama hasil pemecahan protein dan mungkin sedikit lemak.

Refleks-refleks penghambat enterogastrik terutama sensitif terhadap adanya zat-zat iritan dan asam di dalam kimus duodenum, dan refleks tersebut sering kali menjadi teraktivasi dengan kuat dalam waktu sesingkat 30 detik. Sebagai contoh, kapan pun pH kimus dalam duodenum turun di bawah sekitar 3,5 sampai 4; refleks sering kali menghambat pelepasan lebih lanjut isi lambung yang asam ke dalam duodenum hingga kimus duodenum dapat dinetralisasi oleh sekresi pankreas atau sekresi Iainnya.

Pemecahan produk pencernaan protein juga menimbulkan refleks-refleks penghambat enterogastrik ini; dengan memperlambat kecepatan pengosongan lambung, dipastikan terdapat cukup waktu untuk pencernaan protein yang adekuat di duodenum dan usus halus.

Akhirnya, baik cairan hipotonik maupun hipertonik (terutama hipertonik) juga menimbulkan refleks-refleks penghambat ini. Dengan demikian, mencegah aliran cairan nonisotonik yang terlalu cepat ke dalam usus halus, juga mencegah perubahan konsentrasi elektrolit yang cepat dalam cairan ekstraselular seluruh tubuh selama absorpsi isi usus.

**Umpan Balik Hormon dari Duodenum Menghambat Pengosongan Lambung—Peran Lemak dan Hormon Kolesistokinin.** Tidak hanya refleks saraf dari dudenum ke lambung yang menghambat pengosongan lambung, tetapi hormon-hormon yang dilepaskan dari usus bagian atas juga menghambat pengosongan lambung. Rangsangan yang melepaskan hormon-hormon penghambat tersebut terutama ditimbulkan oleh lemak yang masuk ke duodenum, walaupun jenis makanan lain dapat meningkatkan hormon tersebut dalam taraf yang lebih kecil.

Pada saat masuk duodenum, lemak mengekstrak berbagai hormon dari epitel duodenum dan yeyunum, baik bergabung dengan "reseptor" pada sel-sel epitel atau dengan cara lain. Kemudian, hormon dibawa oleh aliran darah ke lambung, tempat hormon tersebut menghambat pompa pilorus dan pada waktu yang bersamaan meningkatkan kekuatan kontraksi sfingter pilorus. Efek ini penting karena lemak jauh lebih lambat untuk dicerna daripada makanan lain.

Secara tepat, hormon mana yang menyebabkan penghambatan umpan balik hormon lambung tidak sepenuhnya diketahui. Hormon yang paling mungkin kelihatannya adalah *kolesistokinin (CCK)*, yang dilepaskan dari mukosa yeyunum sebagai respons terhadap zat lemak dalam kimus. Hormon ini bertindak sebagai suatu inhibitor untuk menghambat peningkatan motilitas lambung yang disebabkan oleh gastrin.

Kemungkinan inhibitor pengosongan lambung lain adalah hormon sekretin dan *peptida penghambat gaster (GIP)* juga disebut peptida insulinotropik bergantung glukosa *(glucose-dependent insulinotropic peptide)*. Sekretin terutama dilepaskan dari mukosa duodenum sebagai respons terhadap asam lambung yang mengalir dari lambung menuju pilorus. GIP mempunyai efek menyeluruh tetapi lemah untuk menurunkan motilitas gastrointestinal.

GIP dilepaskan dari bagian atas usus halus terutama sebagai respons terhadap lemak dalam kimus, dan juga terhadap karbohidrat dalam jumlah yang lebih sedikit. Walaupun GIP menghambat motilitas lambung pada beberapa keadaan tertentu, pengaruh utamanya pada konsentrasi fisiologis mungkin terutama untuk merangsang sekresi insulin oleh pankreas.

Hormon-hormon tersebut dibicarakan lebih lanjut pada bagian lain dalam buku ini, terutama pada Bab 64 sehubungan dengan kontrol pengosongan kandung empedu dan pengontrolan kecepatan sekresi pankreas.

Ringkasnya, hormon-hormon, terutama CCK, dapat menghambat pengosongan lambung bila terdapat sejumlah kimus yang berlebihan, terutama kimus yang asam atau berlemak, memasuki duodenum dan lambung.

### Ringkasan Pengaturan Pengosongan Lambung

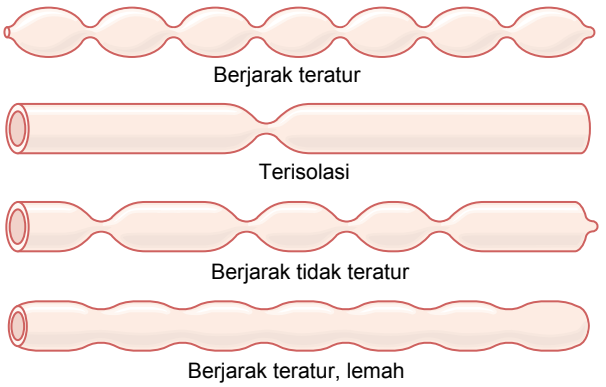
Pengosongan lambung hanya diatur dalam derajat sedang oleh faktor-faktor lambung seperti derajat pengisian lambung dan efek perangsangan gastrin pada peristaltik lambung. Mungkin kontrol pengosongan lambung yang lebih penting terletak pada sinyal umpan balik penghambat dari duodenum, termasuk refleks umpan balik saraf penghambat enterogastrik dan umpan balik hormonal oleh CCK. Mekanisme penghambat umpan balik ini bekerja bersama-sama memperlambat kecepatan pengosongan bila (1) kimus yang terdapat dalam usus halus sudah terlalu banyak (2) kimus bersifat terlalu asam, mengandung terlalu banyak protein atau lemak yang belum dicerna, bersifat hipotonik atau hipertonik, atau mengiritasi. Dalam keadaan ini, kecepatan pengosongan lambung dibatasi sampai sejumlah kimus dapat diproses di dalam usus halus.

## Gerakan Usus Halus

Gerakan usus halus, seperti gerakan lainnya dalam traktus gastrointestinal, dapat dibagi menjadi kontraksi pencampuran dan *kontraksi propulsif*. Dalam arti yang luas, pembagian ini bersifat artifisial karena pada dasarnya semua gerakan usus halus menyebabkan paling sedikit beberapa derajat pencampuran dan propulsif. Klasifikasi umum dari proses ini adalah sebagai berikut.

### Kontraksi Pencampuran (Kontraksi Segmentasi)

Bila bagian tertentu usus halus teregang oleh kimus, peregangan dinding usus menimbulkan kontraksi konsentris lokal dengan jarak interval tertentu sepanjang usus dan berlangsung sesaat dalam semenit. Kontraksi ini menimbulkan "segmentasi" pada usus halus, seperti ditunjukkan pada Gambar 63-3. Artinya, kontraksi membagi usus menjadi segmen-segmen ruang yang mempunyai bentuk rantai sosis. Bila satu rangkaian kontraksi segmentasi berelaksasi, sering timbul satu rangkaian baru, tetapi kontraksi kali ini terjadi terutama pada titik baru di antara kontraksi-kontraksi sebelumnya. Oleh karena itu, kontraksi segmentasi ini "memotong" kimus sekitar dua sampai tiga kali per menit, dengan cara ini membantu pencampuran makanan dengan sekresi usus halus.




**Gambar 63-3** Pergerakan segmentasi usus halus.

Frekuensi maksimal kontraksi segmentasi dalam usus halus ditentukan oleh frekuensi *gelombang lambat listrik* dalam dinding usus, yang merupakan irama listrik dasar yang diterangkan pada Bab 62. Oleh karena besar frekuensi ini normalnya tidak melebihi 12 per menit dalam duodenum dan yeyunum proksimal, frekuensi maksimum pada kontraksi segmentasi di daerah ini juga kira-kira 12 kontraksi per menit, tetapi hal ini terjadi hanya pada keadaan perangsangan yang ekstrem. Pada ileum terminalis, frekuensi maksimum biasanya delapan sampai sembilan kontraksi per menit.

Kontraksi segmentasi menjadi sangat lemah bila aktivitas perangsangan sistem saraf enterik dihambat oleh obat atropin. Oleh karena itu, walaupun gelombang lambat dalam otot polos itu sendiri yang menyebabkan kontraksi segmentasi, kontraksi tersebut tidak efektif tanpa dilatar belakangi oleh perangsangan yang terutama berasal dari pleksus saraf mienterikus.

## Gerakan Propulsif

**Peristaltik dalam Usus Halus.** Kimus didorong melalui usus halus oleh *gelombang peristaltik*. Ini dapat terjadi pada bagian usus halus mana pun, dan bergerak menuju anus dengan kecepatan 0,5 sampai 2,0 cm/detik, lebih cepat di usus bagian proksimal dan lebih lambat di usus bagian terminal. Gelombang peristaltik tersebut secara normal lemah dan biasanya berhenti sesudah menempuh jarak 3 sampai 5 cm, jarang lebih jauh dari 10 cm, sehingga pergerakan maju kimus sangat lambat, begitu lambatnya sehingga pergerakan neto sepanjang usus halus rata-rata hanya 1 cm/menit. Ini berarti bahwa dibutuhkan waktu 3 sampai 5 jam untuk perjalanan kimus dari pilorus sampai ke katup ileosekal.

### Pengaturan Peristaltik oleh Sinyal Saraf dan Hormon.

Aktivitas peristaltik usus halus sangat meningkat sesudah makan. Hal ini sebagian disebabkan oleh awal masuknya kimus ke dalam duodenum yang menyebabkan peregangan dinding duodenum. Juga, aktivitas peristaltik meningkat oleh apa yang disebut *refleks gastroenterik* yang dimulai dengan distensi lambung dan diteruskan terutama melalui pleksus mienterikus dari lambung turun di sepanjang dinding usus halus.

Selain sinyal saraf yang dapat memengaruhi peristaltik usus halus, terdapat beberapa faktor hormon yang juga memengaruhi peristaltik. Hormon-hormon tersebut meliputi *gastrin, CCK, insulin, motilin,* dan *serotonin*, semuanya meningkatkan motilitas usus dan disekresikan selama berbagai fase pencernaan makanan. Sebaliknya, sekretin danglukagon menghambat motilitas usus. Makna fisiologis masing-masing faktor hormonal ini untuk pengaturan motilitas masih dipertanyakan.

Fungsi gelombang peristaltik dalam usus harus tidak hanya menyebabkan pendorongan kimus ke arah katup ileosekal tetapi juga menyebarkan kimus di sepanjang mukosa usus. Saat kimus memasuki usus dari lambung dan menimbulkan peristaltik, hal ini akan segera menyebarkan kimus ke sepanjang usus; dan proses ini makin meningkat ketika kimus tambahan masuk ke duodenum. Pada waktu mencapai katup ileosekal, kimus kadang dihambat selama beberapa jam sampai orang tersebut mengonmengonsumsi makanan yang lain; pada waktu itu, *refleks gastroileal* akan meningkatkan peristaltik dalam ileum serta mendorong kimus yang terhambat tadi melewati katup ileosekal masuk ke dalam sekum pada usus besar.

### Efek Menclorong Gerakan Segmentasi.

Gerakan segmentasi, meskipun hanya berlangsung selama beberapa detik pada suatu waktu, sering juga berjalan sepanjang 1 sentimeter atau lebih ke arah anus dan pada saat itu membantu mendorong makanan menuruni usus. Perbedaan antara gerakan segmentasi dan peristaltik tidaklah sedemikian besar seperti yang dinyatakan oleh pembagiannya menjadi dua klasifikasi ini.

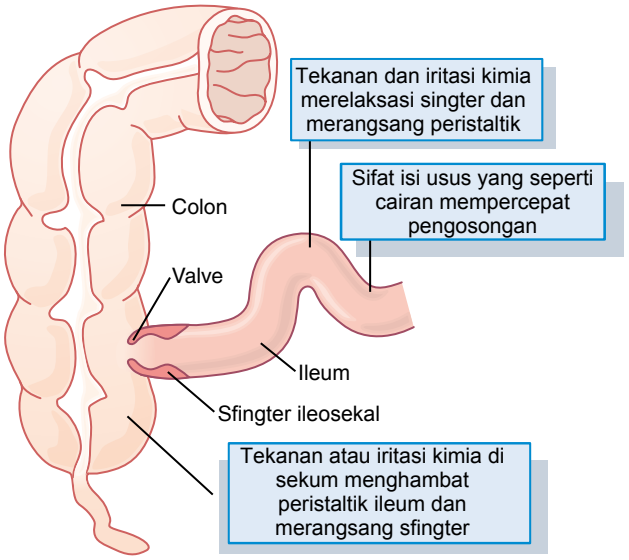
**Desakan Peristaltik.** Meskipun peristaltik dalam usus halus secara normal bersifat lemah, iritasi yang kuat pada mukosa usus, seperti yang terjadi pada beberapa kasus diare infeksi yang berat, dapat menimbulkan peristaltik yang sangat kuat dan cepat, disebut *desakan peristaltik (peristaltic rush)*. Keadaan ini sebagian dicetuskan oleh refleks saraf yang melibatkan sistem saraf otonom dan batang otak, dan sebagian lagi oleh peningkatan refleks pleksus mienterikus intrinsik di dalam dinding usus itu sendiri. Kontraksi peristaltik yang sangat kuat ini berjalan jauh di dalam usus halus dalam hitungan menit, menyapu isi usus ke dalam kolon dan karena itu membebaskan usus halus dari kimus yang mengiritasi dan peregangan berlebihan.

**Gerakan-Gerakan yang Disebabkan oleh Muskularis Mukosa dan Serat-serat Otot Viti.** *Muskularis* mukosa dapat menimbulkan lipatan-lipatan pendek pada mukosa usus. Selain itu, serat-serat tunggal otot ini meluas ke dalam vili usus dan menyebabkan vili berkontraksi secara intermiten. Lipatan-lipatan mukosa akan memperluas area permukaan yang terpapar kimus, sehingga meningkatkan absorpsi. Juga, kontraksi vili memendek, memanjang, dan memendek kembali akan "memeras" vili sehingga cairan limfe mengalir bebas dari lakteal sentral pada vili ke dalam sistem limfe. Kontraksi mukosa dan vili ini terutama dicetuskan oleh refleks saraf lokal dalam pleksus saraf submukosa yang terjadi sebagai respons terhadap kimus dalam usus halus.

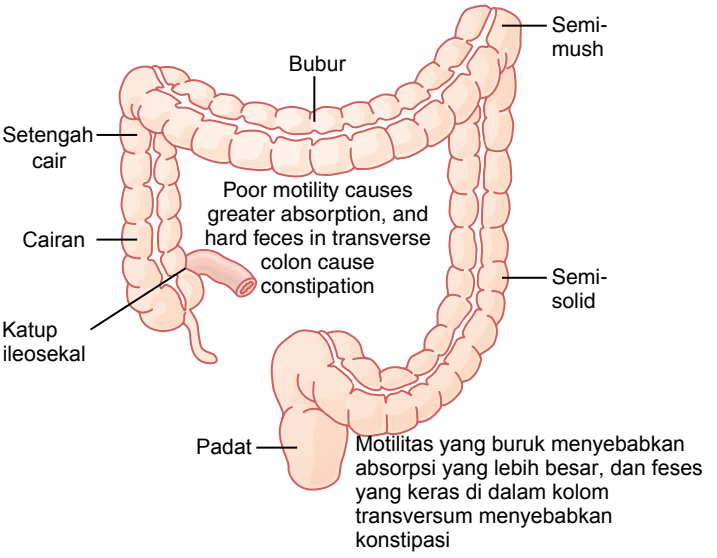
## Fungsi Katup Ileosekal.

Fungsi utama katup ileosekal adalah untuk mencegah aliran balik isi fekal dari kolon ke dalam usus halus. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 63-4, katup ileosekal itu sendiri menonjol ke dalam lumen sekum dan karena itu tertutup erat bila terbentuk tekanan yang berlebihan di dalam sekum dan mencoba mendorong isi fekal ke belakang melawan bibir katup. Biasanya katup dapat menahan tekanan balik setidaknya sebesar 50 sampai 60 cm $H_2O$.

Selain itu, dinding ileum beberapa sentimeter sedikit di atas katup ileosekal mempunyai penebalan otot sirkular yang disebut sfingter ileosekal. Sfingter ini dalam keadaan normal tetap berkonstriksi dalam tingkat sedang dan mengosongkan isi ileum ke dalam sekum. Namun, segera setelah makan, refleks gastroileal (telah dibahas sebelumnya) meningkatkan peristaltik di dalam ileum, dan pengosongan isi ileum ke dalam sekum berlanjut.




**Gambar 63-4** Pengosongan pada katup ileosekal.




**Gambar 63-5** Fungsi absorpsi dan penimbunan usus besar.

Tahanan untuk pengosongan pada katup ileosekal memperlama tinggalnya kimus dalam ileum dan dengan demikian mempermudah absorpsi. Normalnya, hanya 1.500 sampai 2.000 ml kimus dikosongkan ke dalam sekum setiap harinya.

**Pengaturan Umpan Balik Sfingter Ileosekal.** Derajat kontraksi sfingter ileosekal dan intensitas peristaltik di ileum terminal diatur secara kuat oleh refleks-refleks dari sekum. Bila sekum diregangkan, kontraksi sfingter ileosekal menjadi lebih kuat dan peristaltik ileum menjadi terhambat. Kedua hal tersebut sangat menunda pengosongan kimus tambahan dari ileum ke dalam sekum. Demikian pula, zat iritan apa pun dalam sekum akan menunda pengosongan. Sebagai contoh, bila seseorang menderita apendisitis, iritasi sisa peninggalan sekum ini dapat menimbulkan spasme yang demikian kuat pada sfingter ileosekal dan paralisis sebagian ileum sehingga kedua efek ini bersama-sama akan menghambat pengosongan ileum ke dalam sekum. Refleks-refleks dari sekum ke sfingter ileosekal dan ileum ini diperantarai oleh pleksus mienterikus dalam dinding usus itu sendiri dan juga oleh saraf-saraf otonom ekstrinsik, khususnya yang melalui ganglia simpatis prevertebra.

## Gerakan Kolon

Fungsi utama kolon adalah (1) absorpsi air dan elektrolit kimus untuk membentuk feses yang padat dan (2) penimbunan bahan feses sampai dapat dikeluarkan. Setengah bagian proksimal kolon, ditunjukkan pada Gambar 63-5, terutama berhubungan dengan absorpsi, dan setengah bagian distal, berhubungan dengan penyimpanan. Oleh karena tidak diperlukan pergerakan kuat dari dinding kolon untuk fungsi-fungsi ini maka pergerakan kolon secara normal lambat. Meskipun lambat, pergerakannya masih mempunyai karakte-ristik yang serupa dengan pengerakan usus halus dan sekali lagi dapat dibagi menjadi gerakan mencampur dan gerakan mendorong.

**Gerakan Mencampur—"Haustrasi".** Melalui cara yang sama dengan terjadinya gerakan segmentasi dalam usus halus, konstriksi-konstriksi sirkular yang besar terjadi dalam usus besar. Pada setiap konstriksi ini, kira-kira 2,5 cm otot sirkular akan berkontraksi, kadang menyempitkan lumen kolon sampai hampir tersumbat. Pada saat yang sama, otot longitudinal kolon, yang terkumpul menjadi tiga pita longitudinal yang disebut *taenia coli*, akan berkontraksi. Kontraksi gabungan dari pita otot sirkular dan longitudinal menyebabkan bagian usus besar yang tidak terangsang menonjol ke luar memberikan bentuk serupa-kantung yang disebut *haustrasi*.

Setiap haustrasi biasanya mencapai intensitas puncak padat dalam waktu sekitar 30 detik dan kemudian menghilang selama 60 detik berikutnya. Kadang-kadang kontraksi juga bergerak lambat menuju ke anus selama masa kontraksinya, terutama pada sekum dan kolon asenden, dan karena itu menyebabkan sejumlah kecil dorongan isi kolon ke depan. Beberapa menit kemudian, timbul kontraksi *haustrae* yang baru pada daerah lain yang berdekatan. Oleh karena itu, bahan feses dalam usus besar secara lambat *diaduk dan diputar* dengan cara yang hampir sama seperti orang menyekop tanah. Dengan cara ini semua bahan feses secara bertahap bersentuhan dengan permukaan mukosa usus besar, dan cairan serta zat-zat terlarut secara progresif diabsorbsi hingga hanya terdapat 80 sampai 200 ml feses yang dikeluarkan setiap hari.

**Gerakan Mendorong—"Gerakan Massa."**
Banyak dorongan di dalam sekum dan kolon asenden dihasilkan oleh kontraksi *haustrae* yang lambat tetapi berlangsung persisten, yang membutuhkan waktu 8 sampai 15 jam untuk menggerakkan kimus dari katup ileosekal melalui kolon, sementara kimusnya sendiri menjadi feses dengan karakteristik lumpur setengah padat bukan lagi setengah cair.

Dari sekum sampai sigmoid, *gerakan massa* dapat mengambil alih peran pendorongan untuk beberapa menit dalam satu waktu. Gerakan ini biasanya hanya terjadi satu sampai tiga kali setiap hari pada kebanyakan orang, terutama untuk kira-kira 15 menit selama jam pertama sesudah makan pagi.

Gerakan massa adalah jenis peristaltik yang dimodifikasi yang ditandai oleh rangkaian peristiwa sebagai berikut: Pertama, timbul sebuah *cincin konstriksi* sebagai respons dari tempat yang teregang atau teriritasi di kolon, biasanya pada kolon transversum. Kemudian, dengan cepat kolon, sepanjang 20 cm atau lebih, pada *bagian distal cincin konstriksi* tadi akan kehilangan haustrasinya dan justru berkontraksi sebagai satu unit, mendorong maju materi feses pada segmen ini *sekaligus* untuk lebih menuruni kolon. Kontraksi secara progresif menimbulkan tekanan yang lebih besar selama kira-kira 30 detik, dan terjadi relaksasi selama 2 sampai 3 menit berikutnya. Lalu, timbul pengerakan massa yang lain, kali ini mungkin berjalan lebih jauh sepanjang kolon.

Satu rangkaian gerakan massa biasanya menetap selama 10 sampai 30 menit. Lalu mereda dan mungkin timbul kembali setengah hari kemudian. Bila gerakan sudah mendorong massa feses ke dalam rektum, akan timbul keinginan untuk defekasi.

**Pencetusan Gerakan Massa oleh Refleks Gastrokolik dan Refleks Duodenokolik.** Timbulnya gerakan massa sesudah makan dipermudah oleh *refleks gastrokolik dan duodenokolik.* Refleks ini disebabkan oleh distensi lambung dan duodenum. Refleks tersebut tidak timbul sama sekali atau hampir tidak timbul sama sekali bila saraf-saraf otonom ekstrinsik yang menuju kolon telah diangkat; oleh karena itu, refleks tersebut hampir secara pasti dijalarkan melalui jalur sistem saraf otonom.

Iritasi dalam kolon dapat juga menimbulkan gerakan massa yang kuat. Sebagai contoh, seseorang yang menderita tukak pada mukosa kolon *(kolitis ulserativa)* sering mengalami gerakan massa yang menetap hampir setiap saat.

## Defekasi

Pada sebagian besar waktu, rektum tidak berisi feses. Hal ini sebagian adalah akibat dari kenyataan bahwa terdapat sfingter fungsional yang lemah sekitar 20 cm dari anus pada perbatasan antara kolon sigmoid dan rektum. Di sini terdapat juga sebuah sudut tajam yang menambah resistansi terhadap pengisian rektum.

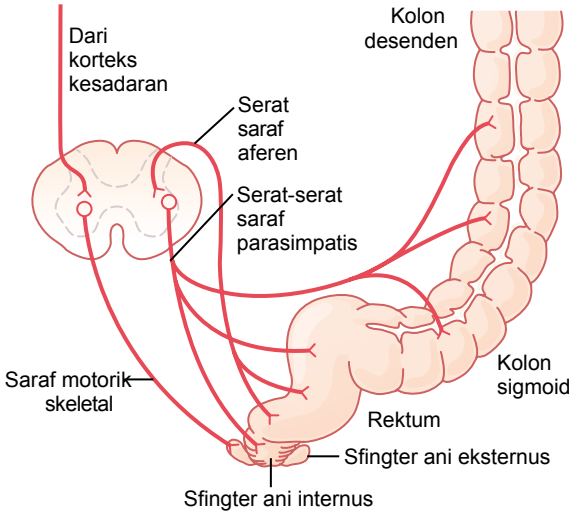
Bila gerakan massa mendorong feses masuk ke dalam rektum, segera timbul keinginan untuk defekasi, termasuk refleks kontraksi rektum dan relaksasi sfingter anus.

Pendorongan massa feses yang terus-menerus melalui anus dicegah oleh konstriksi tonik dari (1) *sfingter ani internus*, penebalan otot polos sirkular sepanjang beberapa sentimeter yang terletak tepat di sebelah dalam anus, dan (2) *sfingter ani eksternus*, yang terdiri atas otot lurik volunter yang mengelilingi sfingter internus dan meluas ke sebelah distal. Sfingter eksternus diatur oleh serat-serat saraf dalam *nervus pudendus,* yang merupakan bagian sistem saraf somatis dan karena itu di bawah pengaruh *volunter, dalam keadaan sadar* atau setidaknya dalam *bawah sadar;* secara bawah sadar, sfingter eksternal biasanya secara terus-menerus mengalami konstriksi kecuali bila ada impuls kesadaran yang menghambat konstriksi.

**Refleks Defekasi.** Biasanya, defekasi ditimbulkan oleh *refleks defekasi.* Satu dari refleks-refleks ini adalah *refleks intrinsik* yang diperantarai oleh sistem saraf enterik setempat di dalam dinding rektum. Hal ini dapat dijelaskan sebagai berikut: Bila feses memasuki rektum, distensi dinding rektum menimbulkan sinyal-sinyal aferen yang menyebar melalui *pleksus mienterikus* untuk menimbulkan gelombang peristalik di dalam kolon desenden, sigmoid, dan rektum, mendorong feses ke arah anus. Pada saat gelombang peristaltik mendekati anus, sfingter ani *internus* relaksasi oleh sinyal-sinyal penghambat dari pleksus mienterikus; jika sfingter ani *eksternus* juga secara sadar, dan volunter berelaksasi pada waktu yang bersamaan, terjadilah defekasi.

Refleks defekasi mienterik intrinsik yang berfungsi dengan sendirinya secara normal bersifat relatif lemah. Agar menjadi efektif dalam menimbulkan defekasi, refleks biasanya harus diperkuat oleh refleks defekasi jenis lain, *suatu refleks defekasi parasimpatis* yang melibatkan segmen sakral medula spinalis, ditunjukkan pada Gambar 63-6. Bila ujung-ujung saraf dalam rektum dirangsang, sinyal-sinyal dihantarkan pertama ke dalam medula spinalis dan kemudian secara refleks kembali ke kolon desenden, sigmoid, rektum, dan anus melalui serat-serat saraf parasimpatis dalam *nervus pelvikus.* Sinyal-sinyal parasimpatis ini sangat memperkuat gelombang peristaltik dan juga merelaksasikan sfingter ani internus, dengan demikian mengubah refleks defekasi mienterik intrinsik dari suatu usaha yang lemah menjadi suatu proses defekasi yang kuat, yang kadang efektif dalam mengosongkan usus besar sepanjang jalan dari fleksura splenikus kolon sampai ke anus.

Sinyal-sinyal defekasi yang masuk ke medula spinalis menimbulkan efek-efek lain, seperti mengambil napas dalam, penutupan glotis, dan kontraksi otot-otot dinding abdomen untuk mendorong isi feses dari kolon ke bawah dan pada saat yang bersamaan menyebabkan dasar pelvis mengalami relaksasi ke bawah dan menarik keluar cincin anus untuk mengeluarkan feses.




**Gambar 63-6** Jalur aferen dan eferen pada mekanisme parasimpatis untuk menambah kekuatan refleks defaksi

Bila keadaan memungkinkan untuk defekasi, refleks defekasi secara sadar dapat diaktifkan dengan mengambil napas dalam untuk menggerakkan diafragma turun ke bawah dan kemudian mengontraksikan otot-otot abdomen untuk meningkatkan tekanan dalam abdomen, jadi mendorong isi feses ke dalam rektum untuk menimbulkan refleks-refleks yang baru. Refleks-refleks yang ditimbulkan dengan cara ini hampir tidak seefektif seperti refleks yang timbul secara alamiah, karena alasan inilah orang yang terlalu sering menghambat refleks alamiahnya cenderung mengalami konstipasi berat.

Pada bayi baru lahir dan pada beberapa orang dengan medula spinalis yang dipotong, refleks defekasi secara otomatis menyebabkan pengosongan usus bagian bawah pada saat yang tidak tepat sepanjang hari karena tidak adanya pengontrolan secara sadar melalui kontraksi atau relaksasi volunter sfingter ani eksternus.

## Refleks-Refleks Otonom Lain yang Memengaruhi Aktivitas Usus

Selain refleks duodenokolik, gastrokolik, gastroileal, enterogastrik, dan defekasi yang telah dibicarakan dalam bab ini, beberapa refleks saraf penting lainnya juga dapat memengaruhi seluruh tingkat aktivitas usus. Refleks-refleks tersebut adalah refleks peritoneointestinal, refleks renointestinal, dan refleks vesikointestinal.

*Refleks peritoneointestinal* dihasilkan dari iritasi peritoneum; refleks ini sangat kuat menghambat saraf-saraf perangsang enterik dan dengan demikian dapat menimbulkan paralisis usus, terutama pada pasien dengan peritonitis. *Refleks renointestinal* dan *vesikointestinal* menghambat aktivitas usus sebagai akibat dari berturut-turut iritasi ginjal atau kandung kemih.

## Daftar Pustaka


Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility, *News Physiol Sci* 19:27, 2004.

Cooke HJ, Wunderlich J, Christofi FL: "The force be with you": ATP in gut mechanosensory transduction, *News Physiol Sci* 18:43, 2003.

Gonella J, Bouvier M, Blanquet F: Extrinsic nervous control of motility of small and large intestines and related sphincters, *Physiol Rev* 67:902, 1987.

Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al: Fundamentals of neurogastroenterology: basic science, *Gastroenterology* 130:1391, 2006.

Hall KE: Aging and neural control of the GI tract. II. Neural control of the aging gut: can an old dog learn new tricks? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G827, 2002.

Hatoum OA, Miura H, Binion DG: The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H1791, 2003.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.

Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB: Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease, *News Physiol Sci* 16:272, 2001.

Orr WC, Chen CL: Aging and neural control of the GI tract: IV. Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1226, 2002.

Parkman HP, Jones MP: Tests of gastric neuromuscular function, *Gastroenterology* 136:1526, 2009.

Sanders KM, Ordog T, Koh SD, Ward SM: A novel pacemaker mechanism drives gastrointestinal rhythmicity, *News Physiol Sci* 15:291, 2000. Sarna SK: Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G545, 2006.

Sarna SK: Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G372, 2008.

Sharma A, Lelic D, Brock C, Paine P, Aziz Q: New technologies to investigate the brain-gut axis, *World J Gastroenterol* 15:182, 2009.

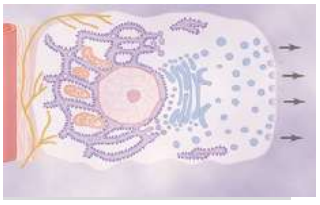
Szarka LA, Camilleri M: Methods for measurement of gastric motility, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G461, 2009.

Timmons S, Liston R, Moriarty KJ: Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options, *Am J Gastroenterol* 99:739, 2004.

Wood JD: Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders, *World J Gastroenterol* 13:1313, 2007.

Xue J, Askwith C, Javed NH, Cooke HJ: Autonomic nervous system and secretion across the intestinal mucosal surface, *Auton Neurosci* 133:55, 2007.

# Fungsi Sekresi Saluran Pencernaan



Di sepanjang traktus gastrointestinal, kelenjar sekretoris mempunyai dua fungsi utama: Pertama, *c l xg k+ c l xg k nc l acp l__l* disekresi pada sebagian besar daerah saluran pencernaan, dan rongga mulut sampai ujung distal ileum. Kedua, kelenjar mukus, dari rongga mulut sampai ke anus, mengeluarkan *k s i sq* untuk melumaskan dan melindungi semua bagian saluran pencernaan.

Kebanyakan sekresi pencernaan terbentuk hanya sebagai respons terhadap keberadaan makanan di dalam saluran pencernaan, dan jumlah yang disekresi pada setiap segmen traktus biasanya jumlah yang tepat diperlukan untuk pencernaan yang sesuai. Selanjutnya, pada beberapa bagian traktus gastrointestinal, bahkan jenis enzim dan zat-zat lainnya yang disekresi bervariasi sesuai dengan tipe makanan yang ada. Oleh karena itu, tujuan dari bab ini adalah untuk membicarakan sekresi saluran pencernaan yang berbeda-beda, fungsi, dan pengaturan produksinya.

## Prinsip-Prinsip Umum Sekresi Saluran Pencernaan

### Anatomi Berbagai Jenis Kelenjar

Beberapa jenis kelenjar menghasilkan berbagai jenis sekresi saluran pencernaan yang berbeda-beda. Pertama, pada permukaan epitel dari sebagian besar bagian traktus gastrointestinal terdapat berjuta-juta kelenjar mukus sel-tunggal yang disebut secara singkat sebagai sel mukus atau kadang disebut sel goblet karena sel tersebut berbentuk seperti goblet (cawan). Kelenjar ini terutama berfungsi sebagai respons terhadap iritasi lokal pada epitel: Kelenjar itu mengeluarkan mukus secara langsung ke permukaan epitel untuk bekerja sebagai pelumas yang juga melindungi permukaan dari ekskoriasi dan pencernaan.

Kedua, banyak daerah permukaan traktus gastrointestinal dikelilingi oleh ceruk (pits) yang merupakan invaginasi dari epitel ke dalam submukosa. Pada usus halus, ceruk ini, disebut kripta Lieberkuhn, yaitu ceruk yang dalam dan mengandung sel-sel sekretoris khusus. Salah satu di antaranya akan diperlihatkan kemudian pada Gambar 64-1.

Ketiga, di dalam lambung dan bagian atas duodenum terdapat sejumlah besar kelenjar tubular yang dalam. Kelenjar tubular yang khas dapat dilihat pada Gambar 64-4 yang memperlihatkan gambar kelenjar lambung yang menyekresi asam dan pepsinogen (kelenjar oksintik).

Keempat, beberapa kelenjar yang kompleks, yaitu kelenjar saliva, pankreas, dan dan hati juga berhubungan dengan saluran pencernaan. kelenjar-kelenjar ini menghasilkan sekresi untuk pencernaan atau emulsifikasi makanan. Hati mempunyai struktur yang sangat khusus, yang akan dibicarakan pada Bab 70. Kelenjar saliva dan pankreas adalah jenis kelenjar asinus seperti terlihat pada Gambar 64-2. Kelenjar ini terletak di luar dinding saluran pencernaan dan, dalam hal ini, berbeda dari semua kelenjar pencernaan lainnya. Kelenjar-kelenjar ini terdiri dari berjuta-juta asinus yang dibatasi oleh sel-sel kelenjar sekresi; asinus ini masuk ke dalam sistem duktus yang akhirnya berakhir ke dalam saluran pencernaan itu sendiri.

### Mekanisme Dasar Rangsangan Kelenjar Saluran Pencernaan

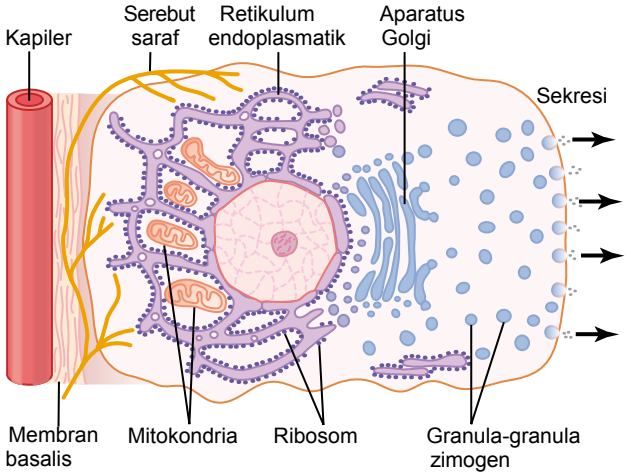
**Kontak Makanan dengan Epitel Merangsang Sekresi—Fungsi Perangsangan Saraf Enterik.**

Keberadaan mekanis makanan dalam suatu segmen tertentu traktus gastrointestinal biasanya menyebabkan kelenjar-kelenjar pada daerah itu dan daerah-daerah yang berdekatan menyekresikan getah (*juices*) dalam jumlah sedang sampai besar. Sebagian dari efek-efek lokal ini, terutama sekresi mukus oleh sel mukus, dihasilkan dari rangsangan kontak langsung sel-sel kelenjar permukaan dengan makanan.

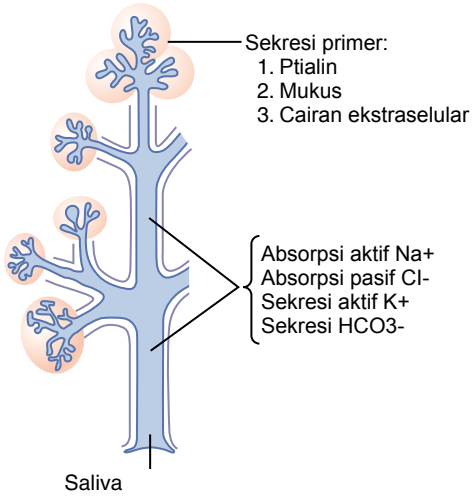
Sebagai tambahan, perangsangan epitel lokal juga mengaktifkan sistem saraf enterik dinding usus. Jenis-jenis perangsangan yang melakukan hal ini adalah (1) perangsangan taktil, (2) iritasi kimiawi, dan (3) distensi dinding usus. Hasil refleks-refleks saraf akan merangsang baik sel-sel mukus pada permukaan epitel usus, dan kelenjar yang terletak di dalam dinding usus untuk meningkatkan sekresinya.

### Rangsang Otonom pada Sekresi

**Rangsang Parasimpatis Meningkatkan Laju Sekresi Kelenjar Saluran Pencernaan.** Perangsangan saraf parasimpatis ke saluran pencernaan hampir selalu meningkatkan laju kecepatan sekresi kelenjar pencernaan. Ini terutama terjadi pada kelenjar di bagian atas saluran (yang dipersarafi oleh nervus glosofaringeus dan vagus parasimpatis) seperti kelenjar saliva, kelenjar esofagus, kelenjar gastrik, pankreas, dan kelenjar Brunner pada duodenum. Hal ini juga terjadi pada beberapa kelenjar di bagian distal usus besar, yang dipersarafi oleh saraf parasimpatis pelvis. Sekresi pada bagian usus halus lainnya dan pada dua pertiga bagian pertama usus besar terutama terjadi sebagai respons terhadap rangsangan saraf dan hormonal setempat pada masing-masing segmen usus.




**Gambar 64-1** Fungsi khas sel kelenjar pada pembentukan dan sekresi enzim-enzim serta zat-zat sekretoris yang lain.




**Gambar 64-2** Pembentukan dan sekresi saliva oleh kelenjar saliva submandibula.

### Rangsang Simpatis Mempunyai Efek Ganda pada Laju

Sekresi Kelenjar Saluran Pencernaan. Perangsangan saraf simpatis yang menuju traktus gastrointestinal akan mengakibatkan terjadinya peningkatan ringan sampai sedang sekresi beberapa kelenjar setempat. Namun, rangsangan simpatis juga dapat mengakibatkan konstriksi pembuluh darah yang menyuplai kelenjar. Oleh karena itu, perangsangan simpatis dapat mempunyai dua efek: (1), rangsangan simpatis sendiri biasanya sedikit meningkatkan sekresi dan (2), jika perangsanganan parasimpatis atau hormonal sudah mengakibatkan sekresi kelenjar yang sangat banyak, adanya tumpang-tindih rangsangan simpatis biasanya akan mengurangi sekresi, kadang secara bermakna, terutama karena reduksi vasokonstriktif dan suplai darah.

**Pengaturan Sekresi Kelenjar oleh Hormon**. Pada lambung dan usus, beberapa hormon gastrointesinal yang berbeda membantu mengatur volume dan sifat sekresi. Hormon-hormon ini dikeluarkan dari mukosa gastrointestinal sebagai respons terhadap keberadaan makanan dalam lumen usus, Hormon kemudian diabsorbsi ke dalam darah dan dibawa ke kelenjar, tempat hormon merangsang sekresi. Tipe rangsangan ini terutama bermanfaat untuk meningkatkan pengeluaran getah gastrik dan getah pankreas ketika makanan masuk ke lambung atau duodenum.

Secara kimiawi, hormon-hormon gastrointestinal merupakan polipeptida atau derivat polipeptida.

### Mekanisme Dasar Sekresi Sel-Sel Kelenjar

Sekresi Zat Organik. Walaupun semua mekanisme dasar fungsi sel-sel kelenjar masih belum diketahui, bukti-bukti penelitian ternyata mengarah pada prinsip-prinsip dasar sekresi berikut ini, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 64-1.

1. Zat nutrisi yang dibutuhkan untuk pembentukan sekresi, pertama harus berdifusi atau dipindahkan secara aktif oleh darah di dalam kapiler ke dasar sel kelenjar.
2. Banyak mitokondria yang terletak di dalam sel kelenjar yang berdekatan dengan dasarnya menggunakan energi oksidasi untuk membentuk adenosin trifosfat (ATP).
3. Energi dari ATP, bersama dengan zat-zat yang tepat, yang disediakan oleh zat nutrisi, kemudian digunakan untuk sintesis zat-zat sekretoris organik; sintesis ini terjadi hampir seluruhnya dalam retikulum endoplasmik dan kompleks Golgi sel kelenjar. Ribosom yang melekat pada retikulum ini terutama berperan pada pembentukan protein yang disekresikan.
4. Bahan sekretoris kemudian dibawa melalui tubulus retikulum endoplasmik, menuju vesikel dari kompleks Golgi selama kira-kira 20 menit.
5. Dalam kompleks Golgi, zat-zat tersebut kemudian dimodifikasi, ditambahkan, dipekatkan, dan dikeluarkan ke dalam sitoplasma dalam bentuk vesikel sekretoris, yang tersimpan pada ujung apikal sel-sel sekretoris.
6. Vesikel-vesikel ini tetap tersimpan sampai sinyal-sinyal pengontrol saraf atau hormonal menyebabkan sel mengeluarkan isi vesikel melalui permukaan sel. Keadaan ini mungkin terjadi dengan cara berikut: Sinyal kontrol pertama-tama akan meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap ion kalsium, dan kalsium masuk ke dalam sel. Kalsium tersebut kemudian menyebabkan banyak vesikel berfusi dengan membran sel apikal. Lalu membran sel apikal pecah dan terbuka, sehingga mengeluarkan isi vesikel ke bagian luar; proses ini disebut eksositosis.

Sekresi Air dan Elektrolit. Kepentingan kedua sekresi kelenjar adalah sekresi air dan elektrolit dalam jumlah cukup agar dapat membawa serta zat-zat organik. Sekresi oleh kelenjar-kelenjar saliva, akan didiskusikan lebih rinci kemudian, yang memperlihatkan memperlihatkan sebuah contoh cara rangsangan saraf menyebabkan air dan garam melewati sel-sel kelenjar dalam jumlah besar, membersihkan zat- zat organik melalui tepi sel

pada beberapa sel-sel kelenjar diyakini juga dapat menimbulkan efek sekretorik serupa seperti yang ditimbulkan oleh perangsangan saraf.

### Sifat Pelumasan dan Perlindungan Mukus, serta Kegunaan Mukus dalam Traktus Gastrointestinal

Mukus adalah sekresi kental yang terutama terdiri atas air, elektrolit, dan campuran beberapa glikoprotein, yang terdiri atas sejumlah besar polisakarida yang berikatan dengan protein dalam jumlah yang lebih sedikit. Mukus sedikit berbeda pada berbagai bagian traktus gastrointestinal, tetapi di mana pun letaknya, mukus mempunyai beberapa karakteristik penting yang membuatnya sebagai pelumas dan pelindung yang baik bagi dinding usus. *Pertama*, mukus mempunyai kualitas pelekat yang membuatnya melekat erat pada makanan atau partikel lain dan menyebar sebagai suatu lapisan tipis di atas permukaan. *Kedua*, mukus mempunyai massa yang cukup besar sehingga dapat melapisi dinding usus dan mencegah kontak yang sesungguhnya antara sebagian besar partikel makanan dengan mukosa. *Ketiga*, mukus memiliki resistensi rendah terhadap kemungkinan selip, sehingga partikel dengan mudah dapat meluncur sepanjang epitel. *Keempat*, mukus menyebabkan partikel feses melekat satu sama lain untuk membentuk feses yang akan dikeluarkan selama pergerakan usus. *Kelima*, mukus sangat resistan terhadap pencernaan oleh enzim-enzim gastrointestinal. *Keenam*, glikoprotein mukus mempunyai sifat amfoterik, yang berarti bahwa mukus mampu mendapar (*buffering*) sejumlah kecil asam atau basa; juga, mukus sering kali mengandung sejumlah ion bikarbonat, yang khususnya menetralkan asam.

Ringkasnya, mukus mempunyai kemampuan untuk mempermudah meluncurnya makanan di sepanjang traktus gastrointestinal dan juga mencegah ekskoriasi atau kerusakan kimiawi epitel. Seseorang akan menyadari sifat pelumas mukus ketika kelenjar saliva gagal menyekresi saliva, karena pada situasi ini makanan padat sangat sulit ditelan walaupun makanan tersebut dikonsumsi bersama dengan sejumlah besar air.

## Sekresi Saliva

### Saliva Mengandung Sekresi Serosa dan Mukus

saliva yang utama adalah kelenjar parotis, submandibularis, dan sublingualis; selain itu, juga ada beberapa kelenjar bukalis yang kecil. Sekresi saliva normal harian berkisar 800 sampai 1.500 ml, seperti yang ditunjukkan dengan nilai rata-rata 1.000 ml pada Tabe164-1.

Saliva menyekresi dua jenis protein yang utama: (1) sekresi serosa yang mengandung ptialin (suatu a-amilase), yang merupakan enzim untuk mencernakan karbohidrat, dan (2) sekresi mukus yang mengandung musin untuk tujuan pelumasan dan perlindungan permukaan.

I<elenjar parotis hampir seluruhnya menyekresi jenis serosa, sementara kelenjar submandibularis dan sublingualis menyekresi mukus dan serosa. Kelenjar bukalis hanya menyekresi mukus. Saliva mempunyai pH antara 6,0 dan 7,0; suatu kisaran yang menguntungkan untuk kerja pencernaan ptialin.

Tabel64-1 Sekresi Harian Getah Usus

| | Volume Harian (ml | pH |
|---|---|---|
| Saliva | 1000 | 6.0-7.0 |
| Sekresi lambung | 1500 | 1.0-3.5 |
| Sekresi pankreas | 1000 | 8.0-8.3 |
| Empedu | 1000 | 7.8 |
| Sekresi usus halus | 1800 | 7.5-8.0 |
| Sekresi kelenjar Brunner | 200 | 8.0-8.9 |
| Sekresi usus besar | 200 | 7.5-8.0 |
| Totat | 6700 | |

Sekresi lon dalam Saliva. Saliva terutama mengandung sejumlah besar ion kalium dan ion bikarbonat. Sebaliknya, konsentrasi ion natrium dan klorida beberapa kali lebih rendah pada saliva daripada di dalam plasma. Kita dapat memahami konsentrasi khusus ion-ion ini di dalam saliva melalui deskripsi berikut ini mengenai mekanisme sekresi saliva.

Gambar 64-2 menunjukkan sekresi oleh kelenjar submandibularis, suatu kelenjar campuran khusus yang mengandung duktus asinus maupun duktus salivarius. Sekresi saliva terjadi melalui dua tahap: Tahap pertama melibatkan asinus, dan yang kedua, duktus salivarius. Sel asinus menyekresi sekresi primer yang mengandung ptialin dan/atau musin dalam larutan ion dengan konsentrasi yang tidak jauh berbeda dari yang disekresikan dalam cairan ekstrasel biasa. Pada saat sekresi primer mengalir melalui duktus, terjadi dua proses transpor aktif utama yang memodifikasi komposisi ion pada cairan saliva secara nyata.

Pertama, ion-ion natrium secara aktif direabsorbsi dari semua duktus salivarius, dan ion-ion kalium disekresi secara aktif sebagai pengganti natrium. Oleh karena itu, konsentrasi ion natrium saliva sangat berkurang, sedangkan konsentrasi ion kalium meningkat. Akan tetapi, ada kelebihan reabsorpsi ion natrium yang melebihi sekresi ion kalium, dan ini membuat kenegatifan listrik sekitar —70 milivolt di dalam duktus salivarius, dan keadaan ini kemudian menyebabkan ion klorida direabsorpsi secara pasif. Oleh karena itu, konsentrasi ion klorida pada cairan saliva turun sekali, serupa dengan penurunan konsentrasi ion natrium pada duktus.

Kedua, ion-ion bikarbonat disekresi oleh epitel duktus ke dalam lumen duktus. Hal ini sedikitnya sebagian disebabkan oleh pertukaran pasif ion bikarbonat dengan ion klorida, tetapi mungkin juga sebagian hasil dari proses sekresi aktif.

Hasil akhir proses transpor ini adalah bahwa pada kondisi istiralrat, konsentrasi masing-masing ion natrium dan klorida dalam saliva hanya sekitar 15 mEq/L, sekitar sepertujuh sampai sepersepuluh konsentrasinya dalam plasma. Sebaliknya, konsentrasi ion kalium adalah sekitar 30 mEq/L, tujuh kali lebih besar dari konsentrasinya dalam plasma; dan konsentrasi ion bikarbonat adalah 50 sampai 70 mEq/L, sekitar dua sampai tiga kali lebih besar dari konsentrasinya dalam plasma:

Selama salivasi maksimal, konsentrasi ion saliva sangat berubah karena kecepatan pembentukan sekresi primer oleh sel asini dapat meningkat sebesar 20 kali lipat. Sekresi asinar ini kemudian akan mengalir melalui duktus begitu cepatnya sehingga penyesuaian (recnnditioning) sekresi duktus diperkirakan menurun. Oleh karena itu, bila saliva sedang disekresi dalam jumlah sangat banyak, konsentrasi natrium klorida kurang lebih hanya berkisar setengah sampai dua pertiga konsentrasi dalam plasma, dan konsentrasi kalium meningkat hanya empat kali konsentrasi dalam plasma.

Fungsi Saliva untuk Kebersihan Mulut. Pada kondisi basal saat seseorang terjaga, sekitar 0,5 mi saliva, hampir seluruhnya tipe mukus, disekresikan setiap menit; tetapi selama tidur, hanya terjadi sedikit sekresi. Sekresi ini berperan sangat penting untuk mempertahankan kesehatan jaringan rongga mulut. Rongga mulut berisi bakteri patogen yang dengan mudah dapat merusak jaringan dan juga menimbulkan karies gigi. Saliva membantu mencegah proses kerusakan melalui beberapa cara.

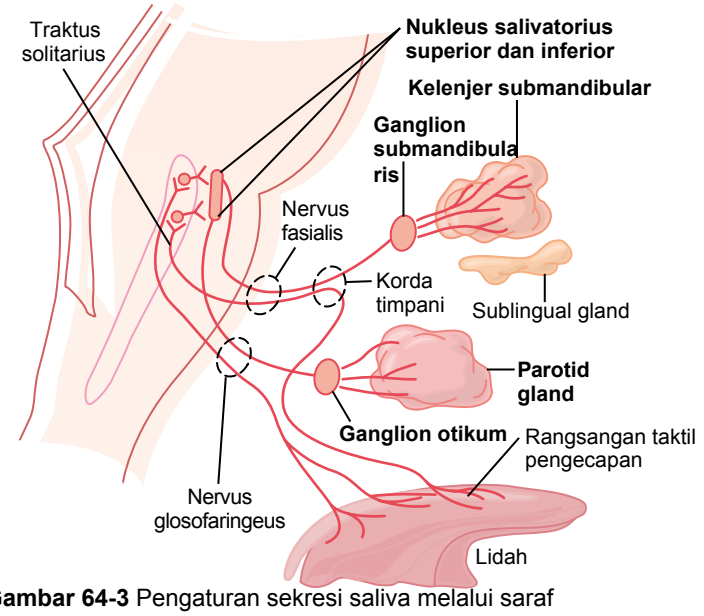
Pertama, aliran saliva sendiri membantu membuang bakteri patogen juga partikel-partikel makanan yang memberi dukungan metabolik bagi bakteri.

Kedua, saliva mengandung beberapa faktor yang menghancurkan bakteri. Salah satunya adalah ion tiosianat dan yang lainnya adalah beberapa enzirn proteolitik terutama, lisoziYn yang (a) menyerang bakteri, (b) membantu ion tiosianat memasuki bakteri, tempat ion ini kemudian menjadi bakterisid, dan (c) mencerna partikel-partikel makanan, jadi membantu menghilangkan pendukung metabolisme bakteri lebih lanjut.

Ketiga, saliva sering mengandung sejumlah besar antibodi protein yang dapat menghancurkan bakteri rongga mulut, termasuk heberapa yang menyebabkan karies gigi. Pada keadaan tidak ada saliva, jaringan rongga mulut sering mengalami ulserasi dan atau menjadi terinfeksi, dan karies gigi dapat meluas.

### Pengaturan Sekresi Saliva oleh Saraf

Gambar 64-3 menunjukkan jalur saraf parasimpatis untuk mengatur pengeluaran saliva, menunjukkan bahwa




**Gambar 64-3** Pengaturan sekresi saliva melalui saraf parasimpatis.

kelenjar saliva terutama dikontrol oleh sinyal saraf parasimpatis sepanjang jalan dari nukleus salivatorius superior dan inferinr pada batang otak.

Nukleus salivatorius terletak kira-kira pada pertemuan antara medula dan pons dan akan tereksitasi oleh rangsangan taktil dan pengecapan pada lidah dan daerah-daerah rongga mulut dan faring lainnya. Beberapa rangsangan pengecapan, terutama rasa asam (disebabkan oleh asam), merangsang sekresi saliva dalam jumlah sangat banyak sering kali 8 sampai 20 kali kecepatan sekresi basal. Juga, rangsangan taktil tertentu, seperti adanya benda halus dalam rongga mulut (misalnya sebuah batu krikil), menyebabkan salivasi yang nyata, sedangkan benda yang kasar larrang menyebabkan salivasi dan kadang bahkan menghambat salivasi.

Salivasi juga dapat dirangsang atau dihambat oleh sinyal-sinyal saraf yang tiba pada nukleus salivatorius dari pusat-pusat sistem saraf pusat yang lebih tinggi. Sebagai contoh, bila seseorang mencitun atau makan makanan yang disukainya, pengeluaran saliva lebih banyak daripada bila ia mencium atau memakan makanan yang tidak disukain,ya. Daerah nafsu makan pada otak, yang mengatur sebagian efek ini, terletak di dekat pusat parasimpatis hipotalamus anterior, dan berfungsi terutama sebagai respons terhadap sinyal dari daerah pengecapan dan penciuman dari korteks serebral atau amigdala.

Salivasi juga dapat terjadi sebagai respons terhadap refleks yang berasal dari lambung dan usus halus bagian atas khususnya saat menelan makanan yang sangat mengiritasi atau bila seseorang mual karena adanya beberapa kelainan gastrointestinaL Saliva, ketika ditelan, akan membantu menghilangkan faktor iritan pada traktus gastrointestinal dengan cara mengencerkan atau menetralkan zat iritan.

Perangsangan simpatis juga dapat meningkatkan salivasi dalam jumlah sedikit, lebih sedikit dari perangsangan parasimpatis. Saraf-saraf simpatis berasal dari ganglia servikalis superior dan berjalan sepanjang permukaan dinding pembuluh darah ke kelenjar-kelenjar saliva.

Faktor sekunder yang juga memengaruhi sekresi saliva adalah suplai darah ke kelenjar karena sekresi selalu membutuhkan nutrisi yang adekuat dari darah. Sinyal-sinyal saraf parasimpatis yang sangat merangsang salivasi, dalam derajat sedang juga melebarkan pembuluh-pembuluh darah. Selain itu, salivasi sendiri secara langsung melebarkan pembuluh-pembuluh darah, sehingga menyediakan peningkatan nutrisi kelenjar saliva seperti yang juga dibutuhkan sel penyekresi. Sebagian dari tambahan efek vasodilator ini disebabkan oleh kalikrein yang disekresi oleh sel-sel saliva yang aktif, yang kemudian bekerja sebagai suatu enzim untuk memisahkan satu protein darah, yaitu alfa2-globulin, untuk membentuk bradikinin, suatu vasodilator yang kuat.

## Sekresi Esofagus

Sekresi esofagus seluruhnya mukus dan terutaina berfungsi sebagai pelumas pada saat menelan. Bagian utama esofagus dikelilingi oleh beberapa kelenjar mukus sederhana. Pada bagian ujung lambung, dan dalam jumlah lebih kecil pada bagian awal esofagus, terdapat juga beberapa kelenjar mukus campuran. Mukus yang disekresi oleh kelenjar campuran pada esofagus bagian atas akan mencegah ekskoriasi mukosa akibat makanan yang baru saja masuk, sedangkan kelenjar

campuran yang berada di dekat sambungan esofagogastrik akan melindungi dinding esofagus dari pencernaan oleh asam getah lambung yang sering mengalami refluks dari lambung kembali lagi ke bagian bawah esofagus. Walaupun ada fungsi pelindung, tukak lambung kadang masih dapat terjadi pada ujung gastrik esofagus.

## Sekresi Lambung

### Karakteristik Sekresi Lambung

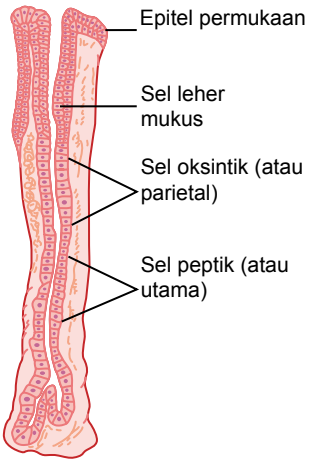
Selain sel-sel penyekresi mukus yang mengelilingi seluruh permukaan lambung, mukosa lambung mempunyai dua tipe kelenjar tubular yang penting: kelenjar oksintik (disebut juga kelenjar *gastrik*) dan *kelenjar pilorus*. *Kelenjar oksintik* (pembentuk asam) menyekresi *asam hidroklorida, pepsinogen, faktor intrinsik,* dan *mukus*. Kelenjar pilorus terutama menyekresi mukus untuk melindungi mukosa pilorus dari asam lambung. Kelenjar tersebut juga menyekresi hormon *gastrin*.

Kelenjar oksintik terletak pada bagian dalam korpus dan fundus lambung, meliputi 80 persen bagian proksimal lambung. Kelenjar pilorus terletak pada bagian antrum lambung, 20 persen bagian distal lambung.

### Sekresi Kelenjar Oksintik (Gastrik)

Kelenjar oksintik lambung yang khas ditunjukkan pada Gambar 64-4. Kelenjar terdiri atas tiga tipe sel: (1) *sel leher mukus*, yang terutama menyekresi *mukus*; (2) *sel peptik* (atau utama), yang menyekresi sejumlah besar pepsinogen; dan (3) sel parietal (atau *sel oksintik*), yang menyekresi asam hidroklorida dan *faktor intrinsik*. Sekresi asam hidroklorida oleh sel parietal meliputi mekanisme khusus sebagai berikut.

**Mekanisme Dasar Sekresi Asam Hidroklorida.** Bila dirangsang, sel parietal akan menyekresi larutan asam yang mengandung sekitar 160 mmol/L asam hidroklorida, yang mendekati isotoniknya cairan tubuh. pH larutan asam ini kira-kira 0,8; menunjukkan keasaman yang ekstrem. Pada pH ini, konsentrasi ion hidrogen sekitar 3 juta kali konsentrasi ion hidrogen dalam darah arteri. Untuk memekatkan ion hidrogen, jumlah yang besar ini memerlukan lebih dari 1.500 kalori energi/L getah lambung. Pada waktu yang sama ion hidrogen disekresi, ion bikarbonat berdifusi ke dalam darah sehingga darah vena lambung memiliki pH yang lebih tinggi dibandingkan darah arteri pada saat lambung menyekresi asam.

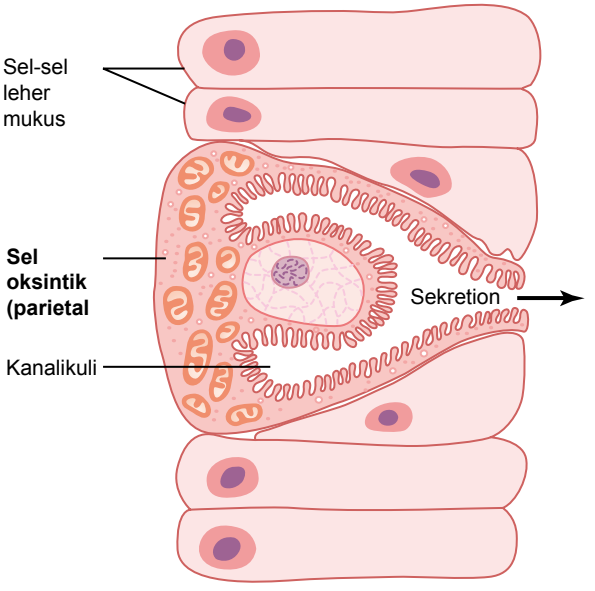



**Gambar 64-4** Kelenjar oksintik dari korpus lambung.

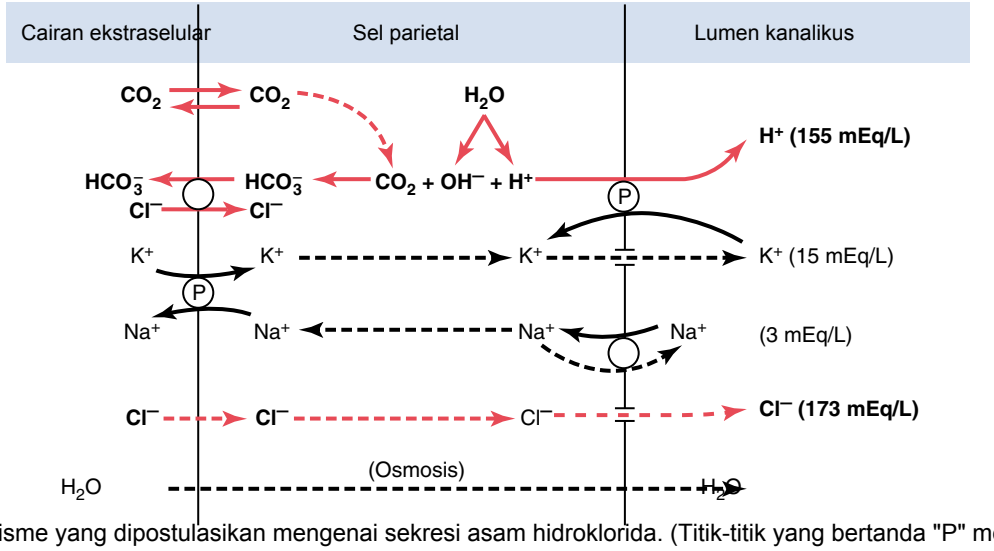
Gambar 64-5 menunjukkan secara skematis struktur fungsional suatu sel parietal (juga disebut sebagai *sel oksintik*), menunjukkan bahwa sel dapat mengandung banyak percabangan besar kanalikulus intrasel. Asam hidroklorida dibentuk pada penonjolan mirip vilus dari kanalikulus ini dan kemudian disalurkan melalui kanalikulus ke ujung sekretori sel.

Kekuatan pendorong utama sekresi asam hidroklorida oleh sel-sel parietal adalah pompa hidrogen-kalium ($H^+$-$K^+$ ATPase). Mekanisme kimia pembentukan asam hidroklorida, diperlihatkan pada Gambar 64-6 dan meliputi langkah-langkah berikut.

1. Air di dalam sel parietal berdisosiasi menjadi H+ dan OH- di dalam sitoplasma sel. Ion-ion hidrogen kemudian secara aktif disekresikan ke dalam kanalikulus sebagai pertukaran terhadap ion-ion kalium: proses pertukaran aktif ini dikatalisis oleh $H^+$-$K^+$ATPase. Ion-ion kalium ditranspor ke dalam sel oleh pompa Na-$K^+$ATPase pada sisi basolateral (ekstraseluler) membran yang cenderung bocor ke dalam lumen tetapi akan dikembalikan ke dalam sel oleh $H^+$-$K^+$ATPase. $Na^+$-$K^+$ATPase basolateral mengakibatkan Na intrasel rendah, yang berkontribusi terhadap reabsorpsi $Na^+$ dari lumen kanalikulus. Jadi, kebanyakan dari $K^+$ dan $Na^+$ di kanalikulus direabsorpsi ke dalam sitoplasma sel, dan ion hidrogen mengambil tempatnya di kanalikulus.
2. Pemompaan $H^+$ keluar sel oleh $H^+$-$K^+$ATPase mengakibatkan OH terakumulasi dan membentuk $HCO_3$- dari $CO_2$, dan dibentuk selama metabolisme di dalam sel atau memasuki sel dari darah. Reaksi ini dikatalisis oleh




**Gambar 64-5** Skema anatomi kanalikulus pada sel parietal (oksintik).




**Gambar 64-6** Mekanisme yang dipostulasikan mengenai sekresi asam hidroklorida. (Titik-titik yang bertanda "P" menunjukkan pemompaan aktif, dan garis terputus-putus mewakili difusi dan osmosis bebas).

karbonik anhidrase. $HCO_3$- lalu ditranspor melewati membran basolateral ke dalam cairan ektraselular sebagai pertukaran dengan ion-ion klorida, yang memasuki sel dan disekresi melalui kanal klorida ke dalam kanalikulus, memberikan larutan asam hidroklorida yang kuat di dalam kanalikulus. Asam hidroklorida kemudian disekresi keluar melalui ujung terbuka kanalikulus ke dalam lumen kelenjar

3. Air masuk ke dalam kanalikulus secara osmosis akibat sekresi ion-ion tambahan ke dalam kanalikulus. Jadi, sekresi akhir dari kanalikulus mengandung air, asam hidroklorida pada konsentrasi sekitar 150 sampai 160 mEq/L, kalium klorida pada konsentrasi 15 mEq/L, dan sejumlah kecil natrium klorida.

Untuk menghasilkan ion-ion hidrogen dengan konsentrasi yang tepat sesuai dengan yang ditemukan di dalam getah lambung membutuhkan kebocoran kembali yang minimum ke dalam mukosa yang menyekresi asam. Hal utama dari kemampuan lambung mencegah kebocoran balik asam dapat dikaitkan dengan pelindung lambung oleh adanya pembentukan mukus yang alkali dan taut erat (tight junctions) di antara sel-sel epitel seperti yang akan dijelaskan kemudian. Apabila pelindung ini rusak oleh zat- zat toksik seperti yang terjadi pada penggunaan aspirin yang berlebihan atau alkohol, asam yang disekresi akan bocor mengikuti gradien elektrokimia ke dalam mukosa, menyebabkan kerusakan mukosa lambung.

### Faktor-Faktor Dasar yang Merangsang Sekresi Lambung

**Adalah Asetilkolin, Gastrin, dan Histamin.** Asetilkolin dilepaskan oleh adanya rangsangan parasimpatis merangsang sekresi pepsinogen oleh sel-sel peptik, asam hidroklorida oleh sel-sel parietal, dan mukus oleh sel-sel mukus. Sebagai pembanding keduanya gastrin dan histamin secara kuat merangsang sekresi asam oleh sel-sel parietal tetapi mempunyai sedikit efek terhadap sel-sel lain.

**Sekresi dan Aktivasi Pepsinogen.** Beberapa tipe pepsinogen yang sedikit berbeda disekresi oleh sel peptik dan sel mukus kelenjar gastrik. Walaupun demikian, semua pepsinogen melakukan fungsi yang sama.

Ketika pepsinogen pertama kali disekresikan, pepsinogen ini tidak mempunyai aktivitas pencernaan. Akan tetapi, segera setelah berkontak dengan asam hidroklorida, pepsinogen akan segera diaktifkan untuk membentuk pepsin yang aktif. Pada proses ini, molekul pepsinogen, yang mempunyai berat molekul 42.500 akan terpecah menjadi molekul pepsin, yang mempunyai berat molekul 35.000.

Pepsin berfungsi sebagai enzim proteolitik aktif dalam medium yang sangat asam (pH optimal 1,8 sampai 3,5), tetapi di atas pH 5, pepsin hampir tidak mempunyai aktivitas proteolitik dan menjadi tidak aktif dalam waktu yang singkat. Asam hidroklorida sama pentingnya dengan pepsin yang dibutuhkan untuk mencerna protein dalam lambung seperti yang dibicarakan pada Bab 65.

**Sekresi Faktor Intrinsik oleh Sel-Sel Parietal.** Substansi *faktor intrinsik*, yang sangat penting untuk absorbsi vitamin $B_{12}$ di dalam ileum, disekresi oleh sel parietal bersama dengan sekresi asam hidroklorida. Oleh karena itu, jika sel parietal lambung pembentuk asam rusak, yang sering terjadi pada gastritis kronis, orang tersebut tidak hanya mengalami *aklorhidria* (kekurangan sekresi asam lambung) tetapi juga sering mengalami *anemia pernisiosa* akibat kegagalan maturasi sel-sel darah merah pada keadaan tidak adanya rangsangan vitamin $B_{12}$ pada sumsum tulang. Hal ini sudah dibicarakan secara detail pada Bab 32.

## Kelenjar Pilorus—Sekresi Mukus dan Gastrin

Kelenjar-kelenjar pilorus strukturnya memiliki kemiripan dengan kelenjar oksintik, tetapi mengandung beberapa sel peptik dan hampir tidak ada sel parietal. Sebaliknya, kelenjar pilorus terutama mengandung sel-sel mukus yang identik dengan sel-sel leher mukus pada kelenjar oksintik. Sel-sel ini menyekresikan sejumlah kecil pepsinogen, seperti yang telah didiskusikan dahulu, dan terutama sejumlah besar mukus encer yang membantu melumasi pergerakan makanan, dan untuk melindungi dinding lambung dari pencernaan enzim-enzim lambung. Kelenjar pilorus juga menyekresi hormon *gastrin*, yang mempunyai peran kunci dalam mengatur sekresi gastrik, seperti yang baru saja dibicarakan.

### Sel-Sel Mukus Permukaan

Seluruh permukaan mukosa lambung di antara kelenjar-kelenjar memiliki lapisan berkesinambungan sel mukus jenis khusus, yang disebut "sel-sel mukus permukaan" Sel-sel tersebut menyekresi sejumlah besar *mukus kental* yang melapisi mukosa lambung dengan suatu lapisan gel mukus sering kali dengan ketebalan lebih dari 1 mm, sehingga menyediakan suatu cangkang proteksi utama bagi dinding lambung yang juga berperan untuk melumasi transpor makanan.

Ciri lain mukus adalah ia bersifat *alkalis*. Oleh karena itu, dinding lambung *normal* tidak secara langsung terpapar pada sekresi lambung yang sangat asam dan proteolitik. Bahkan kontak yang ringan sekali pun dengan makanan atau iritasi mukosa apa pun secara langsung akan merangsang sel-sel mukus permukaan untuk menyekresikan mukus tambahan yang lengket, alkalis dan kental ini.

### Perangsangan Sekresi Asam Lambung

**Sel Parietal pada Kelenjar Oksintik adalah Satu-Satunya Sel yang Menyekresi Asam Hidroklorida.** *Sel-sel parietal,* yang terletak dalam pada kelenjar oksintik korpus utama lambung, adalah satu-satunya sel yang menyekresi asam hidroklorida. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya dalam bab ini, keasaman-cairan yang disekresi oleh sel-sel ini dapat sangat asam, dengan pH serendah 0,8. Namun, sekresi asam ini berada dalam pengaturan terus-menerus oleh sinyal endokrin dan saraf. Lebih lanjut lagi, sel parietal berhubungan erat dengan sel jenis lain yang disebut sel *mirip-enterokromafin* (sel ECL) yang fungsi utamanya menyekresi *histamin*.

Sel ECL terletak dalam di resesus kelenjar oksintik sehingga histamin yang dilepaskan secara langsung berhubungan dengan sel parietal kelenjar. Kecepatan pembentukan dan sekresi asam hidroklorida oleh sel parietal berhubungan langsung dengan jumlah histamin yang dilepaskan oleh sel ECL. Selanjutnya, sel-sel ECL dapat dirangsang untuk menyekresi histamin oleh zat hormon gastrin, yang dibentuk hampir seluruhnya di bagian antrum mukosa lambung sebagai respons terhadap protein dalam makanan yang sedang dicerna. Sel-sel ECL mungkin dapat dirangsang juga oleh zat hormon yang disekresi oleh sistem saraf enterik dinding lambung. Pertama-tama, mari kita bahas mekanisme gastrin dalam mengatur sel ECL dan selanjutnya pengaturan sel itu terhadap penyekresian asam hidroklorida oleh sel parietal.

**Perangsangan Sekresi Asam oleh Gastrin.** Gastrin sendiri merupakan suatu hormon yang disekresikan oleh sel-sel gastrin, juga disebut sel-sel G. Sel-sel ini berada di dalam kelenjar pilorus di ujung distal lambung. Gastrin adalah suatu polipeptida besar yang disekresikan dalam dua bentuk; satu bentuk besar disebut G-34, yang mengandung 34 asam amino, dan satu bentuk yang lebih kecil, G-17, yang mengandung 17 asam amino. Walaupun keduanya penting, bentuk yang lebih kecil jumlahnya lebih banyak.

Ketika daging atau makanan lain yang mengandung protein mencapai ujung antrum lambung, beberapa protein dari makanan tersebut mempunyai efek merangsang khusus pada sel gastrin di dalam kelenjar pilorus untuk melepaskan gastrin ke dalam darah untuk ditranspor ke sel-sel ECL. Proses pencampuran getah lambung yang hebat membawa gastrin dengan cepat ke sel ECL yang berada di dalam korpus lambung, menyebabkan pelepasan histamin langsung ke kelenjar oksintik yang dalam. Histamin lalu bekerja cepat merangsang sekresi asam hidroklorida lambung.

### Pengaturan Sekresi Pepsinogen

Pengaturan sekresi *pepsinogen* oleh sel peptik di dalam kelenjar oksintik terjadi sebagai respons terhadap dua jenis sinyal utama: (1) perangsangan *sel-sel peptik* oleh *asetilkolin* yang dilepaskan oleh nervus vagus atau oleh *pleksus saraf enterik gastrik*, dan (2) perangsangan sekresi sel peptik sebagai respons terhadap adanya asam di dalam lambung. Asam kemungkinan tidak merangsang sel-sel peptik secara langsung tetapi justru menimbulkan refleks-refleks saraf enterik tambahan yang mendukung sinyal saraf asli ke sel-sel peptik. Oleh karena itu, kecepatan sekresi *pepsinogen*, prekursor enzim *pepsin* yang menyebabkan pencernaan protein, dipengaruhi kuat oleh jumlah asam di dalam lambung. Pada orang yang tidak memiliki kemampuan untuk menyekresikan jumlah asam yang normal, sekresi pepsinogen juga berkurang, walaupun sel-sel peptik sebaliknya mungkin tampak normal.

#### Fase Sekresi Lambung

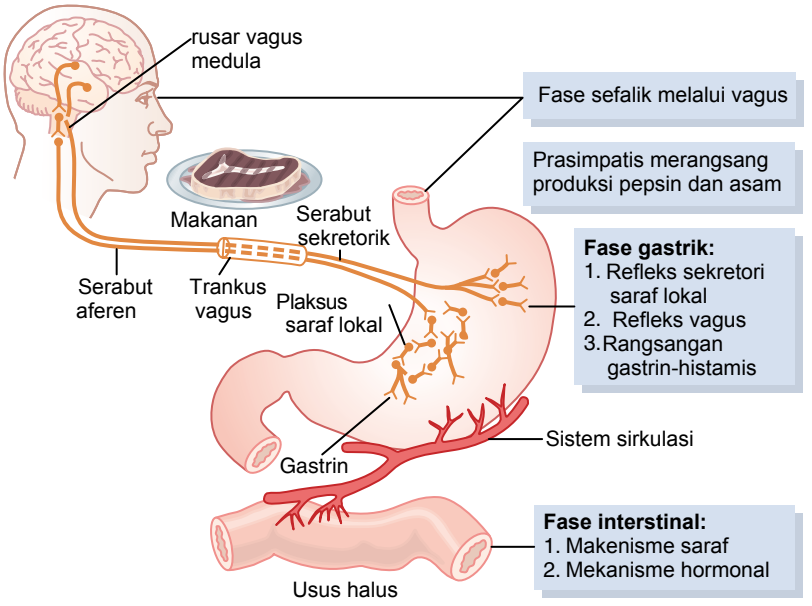
Sekresi lambung dikatakan terjadi dalam tiga "fase" (Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 64-7): *fase sefalik fase gastrik*, dan f*ase intestinal.*

**Fase Sefalik.** Fase sefalik sekresi lambung berlangsung bahkan sebelum makanan masuk ke dalam lambung, terutama sewaktu makanan sedang dikonsumsi. Fase ini timbul akibat melihat, membaui, membayangkan, atau mencicipi makanan; dan semakin besar nafsu makan, semakin kuat rangsangan itu timbul. Sinyal neurogenik yang menyebabkan fase sefalik sekresi lambung berasal dari korteks serebri dan pada pusat nafsu makan di amigdala dan hipotalamus. Sinyal ditransmisikan melalui nukleus motorik dorsalis nervus vagus dan kemudian melalui saraf vagus ke lambung. Fase sekresi ini normalnya menghasilkan sekitar 30 persen sekresi lambung yang berkaitan dengan konsumsi makanan.

**Fase Gastrik**. Sekali makanan masuk ke lambung, makanan akan membangkitkan (1) refleks vagovagal yang panjang dari lambung ke otak dan kembali ke lambung, (2) refleks enterik setempat, dan (3) mekanisme gastrin, yang semuanya kemudian menyebabkan terjadinya sekresi getah lambung selama beberapa jam ketika makanan berada di dalam lambung. Fase gastrik sekresi membentuk sekitar 60 persen dari total sekresi lambung yang berkaitan dengan konsumsi makanan dan karena itu merupakan sebagian besar dari total sekresi lambung sehari-hari, yaitu sebanyak 1.500 ml.

**Fase Intestinal**. Keberadaan makanan di bagian atas usus halus, khususnya pada duodenum, akan terus mengakibatkan lambung menyekresi sejumlah kecil getah pencernaan, mungkin sebagian akibat sejumlah kecil gastrin yang dilepaskan oleh mukosa duodenum. Ini meliputi kurang lebih 10 persen respons asam terhadap makanan.

**Gambar 64-7** Fase-fase sekresi lambung dan pengaturannya.




### Hambatan Sekresi Lambung oleh Faktor Intestinal Pasca- Lambung Lainnya

Walaupun kimus intestinal sedikit merangsang sekresi lambung selama fase intestinal awal sekresi lambung, kimus sebaliknya menghambat sekresi lambung pada waktu yang lain. Hambatan ini sekurang-kurangnya disebabkan oleh dua pengaruh.

1. Keberadaan makanan di dalam usus halus merangsang refleks enterogastrik terbalik, yang ditransmisikan melalui sistem saraf mienterik dan nervus simpatis ekstrinsik dan nervus vagus, yang menghambat sekresi lambung. Refleks ini dapat dimunculkan dengan meregangkan usus halus, oleh keberadaan asam pada usus bagian atas, oleh keberadaan produk pemecahan protein, atau oleh iritasi mukosa. Refleks ini adalah bagian dari mekanisme kompleks yang dibicarakan dalam Bab 63 untuk memperlambat pengosongan lambung ketika usus sudah terisi.
2. Keberadaan asam, lemak, produk pemecahan protein, cairan hiperosmotik atau hipo-osmotik, atau setiap faktor iritan pada usus halus bagian atas menyebabkan pelepasan beberapa hormon usus. Satu di antaranya adalah sekretin, yang terutama penting dalam mengontrol sekresi pankreas. Namun, sekretin melawan sekresi lambung. Tiga hormon lain, yaitu peptida penghambatgastrik (glucose-dependent insulinotropic peptide), polipeptida intestinal vasoaktif, dan somatostatin, semuanya juga mempunyai efek ringan sampai sedang dalam menghambat sekresi lambung.

Tujuan fungsional faktor-faktor intestinal yang menghambat sekres lambung kemungkinan akan memperlambat perjalanan kimus dari lambung ketika usus halus sudah terisi atau aktif secara berlebihan. Kenyataannya, refleks penghambat enterogastrik dan hormon-hormon penghambat biasanya juga mengurangi motilitas lambung pada saat yang bersamaan ketika refleks itu mengurangi sekresi lambung, seperti yang sudah dibicarakan pada Bab 63.

**Sekresi Gastrik Selama Periode Antar-Pencernaan.** Lambung hanya menyekresi beberapa mililiter getah lambung per jamnya selama "periode antar pencernaan" ketika tidak ada atau hanya sedikit kegiatan pencernaan berlangsung di usus. Sekresi yang terbentuk biasanya hampir seluruhnya berasal dari jenis non-oksintik, terutama terdiri atas mukus, tapi hanya sedikit pepsin dan hampir tidak mengandung asam.

Namun, rangsangan emosional sering meningkatkan sekresi lambung antar pencernaan (sangat peptik dan asam) sampai 50 ml/jam atau lebih, dengan cara yang sama seperti fase sefalik sekresi lambung merangsang sekresi pada awal masuknya makanan. Peningkatan sekresi dalam responsnya terhadap rangsang emosional yang kuat ini dianggap sebagai salah satu faktor penyebab perkembangan tukak lambung, seperti yang akan dibicarakan pada Bab 66.

## Komposisi Kimiawi Gastrin dan Hormon Gastrointestinal Lainnya

Gastrin, kolesistokinin (*cholecystokinine—CCK*), dan sekretin, semuanya merupakan polipeptida besar dengan berat molekul berturut-turut sekitar 2.000, 4.200, dan 3.400. Kelima asam amino terminal dalam rantai molekuler gastrin dan CCK adalah sama. Aktivitas fungsional gastrin terletak pada keempat asam amino terminal, dan aktivitas CCK berada pada kedelapan asam amino terminal. Semua asam amino dalam molekul sekretin merupakan asam amino esensial.

Suatu gastrin sintetis, terdiri atas empat asam amino terminal gastrin alami ditambah asam amino alanin, memiliki semua faktor fisiologis seperti yang dimiliki oleh gastrin alami. Bentuk sintetik ini disebut *pentagastrin*.

## Sekresi Pankreas

Pankreas, yang terletak sejajar dan di bawah lambung (ditunjukkan pada Gambar 64-10), merupakan kelenjar campuran yang besar yang kebanyakan struktur bagian dalamnya hampir sama seperti kelenjar saliva, seperti ditunjukkan dalam Gambar 64-2. Enzim-enzim pencernaan pankreas disekresi oleh *asini pankreas*, dan sejumlah besar larutan natrium bikarbonat disekresi oleh duktulus kecil dan duktus lebih besar yang berasal dari asini. Produk kombinasi berupa enzim dan natrium bikarbonat ini kemudian mengalir melalui *duktus pankreatikus* yang panjang, yang normalnya bergabung dengan duktus hepatikus tepat sebelum mengosongkan isinya ke duodenum

*melalui papila Vateri* yang dikelilingi oleh *sfingter Oddi.*

Getah pankreas disekresi paling banyak sebagai respons terhadap keberadaan kimus di bagian atas usus halus, dan karakteristik getah pankreas ditentukan sampai batas tertentu oleh jenis makanan dalam kimus. (Pankreas juga menyekresi insulin, namun insulin ini tidak disekresikan oleh jaringan pankreas yang menyekresi getah pankreas usus. Sebaliknya, insulin disekresi langsung ke darah tidak ke usus oleh *pulau-pulau Langerhans* yang terjadi di bagian-bagian pulau pada pankreas. Hal ini akan dibahas lebih mendetail pada Bab 78).

## Enzim-Enzim Pencernaan Pankreas

Sekresi pankreas mengandung banyak enzim untuk mencerna tiga jenis makanan utama: protein, karbohidrat, dan lemak. Sekresi ini juga mengandung sejumlah besar ion bikarbonat, yang memegang peranan penting dalam menetralkan keasaman kimus yang dikeluarkan dari lambung ke dalam duodenum.

Enzim-enzim pankreas yang paling penting untuk mencerna protein adalah *tripsin, kimotripsin*, dan *karboksipolipeptidase*. Sejauh ini, yang paling banyak adalah tripsin.

Tripsin dan kimotripsin memecah seluruh dan sebagian protein yang dicerna menjadi peptida berbagai ukuran tetapi tidak menyebabkan pelepasan asam-asam amino. Namun, karboksipolipeptidase ternyata memecahkan beberapa peptida menjadi asam-asam amino, sehingga menyelesaikan pencernaan beberapa protein menjadi bentuk asam amino.

Enzim pankreas untuk mencerna karbohidrat adalah *amilase pankreas*, yang akan menghidrolisis pati, glikogen, dan sebagian besar karbohidrat lain (kecuali selulosa) untuk membentuk sebagian besar disakarida dan beberapa trisakarida.

Enzim utama untuk mencerna lemak adalah (1) lipase pankreas, yang mampu menghidrolisis lemak netral menjadi asam lemak dan monogliserida; (2) kolesterol esterase, yang menyebabkan hidrolisis ester kolesterol; dan (3) fosfolipase, yang memecah asam lemak dari fosfolipid.

Saat pertama kali disintesis dalam sel-sel pankreas, enzim-enzim pencernaan proteolitik ini terdapat dalam bentuk tidak aktif berupa *tripsinogen, kimotripsinogen*, dan *prokarboksi-polipeptidase*, yang semuanya secara enzimatik tidak aktif. Semua enzim ini akan menjadi aktif hanya sesudah disekresi ke dalam saluran pencernaan. Tripsinogen diaktifkan oleh enzim yang disebut enterokinase, yang disekresi oleh mukosa usus ketika kimus berkontak dengan mukosa. Juga, tripsinogen dapat diaktifkan secara otokatalisasi oleh tripsin yang sudah terbentuk dari tripsinogen yang sebelumnya disekresi. Kimotripsinogen diaktifkan oleh tripsin untuk membentuk kimotripsin, dan prokarboksipolipeptidase diaktifkan dengan cara yang serupa.

**Sekresi Penghambat Tripsin Mencegah Pencernaan Pankreas itu Sendiri.** Adalah penting bahwa enzim-enzim proteolitik getah pankreas tidak menjadi aktif enzim-enzim sampai enzim disekresikan ke dalam usus, karena tripsin dan lainnya akan mencerna pankreas itu sendiri. Untungnya, sel-sel yang menyekresi enzim proteolitik ke dalam asini pankreas, sekaligus juga menyekresi zat lain yang disebut *penghambat tripsin.* Zat ini dibentuk di dalam sitoplasma sel kelenjar, dan zat ini mencegah pengaktifan tripsin, baik di dalam sel sekretoris maupun di dalam asini dan duktus pankreatikus. Tripsin inilah yang akan mengaktifkan enzim-enzim proteolitik pankreas yang lain, maka penghambat tripsin juga akan mencegah pengaktifan enzim yang lain.

Jika pankreas menjadi sangat rusak atau jika duktus tersumbat, sejumlah besar sekresi pankreas kadang akan bertumpuk pada daerah pankreas yang rusak. Pada kondisi ini efek penghambat tripsin sering sangat kuat, dan pada kasus tersebut, sekresi pankreas secara cepat menjadi aktif dan dapat benar-benar mencerna semua pankreas dalam waktu beberapa jam, mengakibatkan kondisi yang disebut *pankreatitis akut*. Keadaan ini kadang mematikan karena disertai syok sirkulasi, dan bahkan bila tidak mematikan, dapat mengakibatkan insufisiensi pankreas yang menetap seumur hidup.

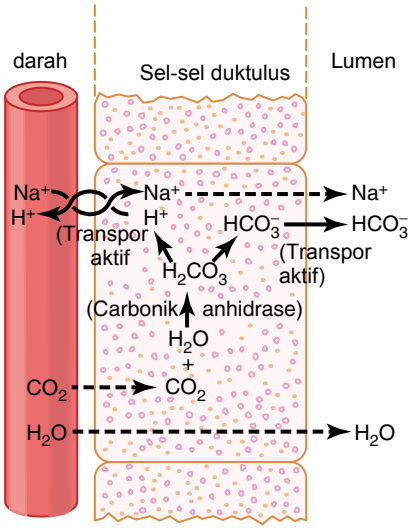
## Sekresi Ion-Ion Bikarbonat

Walaupun enzim getah pankreas seluruhnya disekresikan oleh asini dan kelenjar pankreas, dua komponen penting lain dari getah pankreas yaitu ion bikarbonat dan air, disekresikan terutama oleh sel-sel epitel dan duktulus dan duktus yang keluar dari asini. Jika pankreas dirangsang untuk menyekresikan sangat banyak getah pankreas, konsentrasi ion bikarbonat akan meningkat sampai setinggi 145 mEq/L, suatu angka sekitar lima kali lebih besar dari ion bikarbonat dalam plasma. Keadaan ini menghasilkan sejumlah besar ion alkali pada getah pankreas yang berfungsi untuk menetralkan asam hidroklorida yang dikeluarkan dari lambung ke dalam duodenum.

Langkah-langkah dasar mekanisme sel untuk sekresi larutan natrium bikarbonat ke dalam duktulus dan duktus pankreatikus diperlihatkan pada Gambar 64-8. Langkah-langkah tersebut adalah sebagai berikut.

1. Karbon dioksida berdifusi dari darah ke bagian dalam sel dan di bawah pengaruh karbonik anhidrase, bergabung dengan air untuk membentuk asam karbonat ($H_2CO$). Asam karbonat kemudian berdisosiasi menjadi ion bikarbonat dan ion hidrogen ($HCO_3^-$ dan $H^+$). Kemudian ion bikarbonat secara aktif ditranspor bersama dengan ion natrium ($Na^+$) melalui tepi luminal sel ke dalam lumen duktus.

2. Ion hidrogen yang terbentuk melalui disosiasi asam karbonat di dalam *sel ditukar dengan ion natrium melalui bagian sel yang berbatasan dengan darah*, melalui proses transpor aktif sekunder. Proses ini menyebabkan tersedianya ion natrium ($Na^+$) yang kemudian ditranspor melalui *tepi luminal* ke dalam lumen duktus pankreatikus untuk menetralkan kelistrikan ion bikarbonat yang disekresi.




**Gambar 64-13** Kripta Lieberkuhn, ditemukan pada seluruh bagian usus halus di antara vili, yang menyekresi cairan ekstraselular yang hampir murni.

3. Keseluruhan gerakan ion natrium dan bikarbonat dari darah ke lumen duktus membentuk gradien tekanan osmotik yang menyebabkan osmosis air juga ke dalam duktus pankreatikus, sehingga membentuk larutan bikarbonat yang hampir seluruhnya isosmotik.

## Pengaturan Sekresi Pankreas

### Rangsangan Dasar yang Menyebabkan Sekresi Pankreas

Tiga rangsangan dasar yang penting dalam menyebabkan sekresi pankreas:

1. *Asetilkolin*, yang dilepaskan dari ujung-ujung nervus vagus parasimpatis dan dari saraf-saraf kolinergik lain di dalam sistem-saraf enterik.
2. *Kolesistokinin*, yang disekresi oleh mukosa duodenum dan yeyenum bagian atas ketika makanan masuk ke dalam usus halus.
3. *Sekretin*, yang juga disekresi oleh mukosa duodenum dan yeyunum ketika makanan yang sangat asam masuk ke usus halus.

Kedua stimulus pertama tersebut, asetilkolin dan kolesistokinin, merangsang sel-sel asinar pankreas, menyebabkan dihasilkannya enzim-enzim pencernaan pankreas dalam jumlah besar tetapi dengan jumlah air dan elektrolit yang relatif kecil yang mengalir bersama dengan enzim. Tanpa air, sebagian besar enzim sementara tetap disimpan di dalam asini dan duktus sampai lebih banyak sekresi cairan yang datang untuk menyapu enzim-enzim tersebut ke dalam duodenum. Berbeda dengan dua rangsang dasar pertama, sekretin merangsang sekresi larutan air dari natrium bikarbonat dalam jumlah besar oleh epitel duktus pankreas.

**Efek Multiplikasi Berbagai Rangsang.** Bila berbagai rangsang sekresi pankreas terjadi bersamaan, sekresi total jumlahnya jauh lebih besar daripada jumlah sekresi yang disebabkan oleh masing-masing rangsang secara terpisah. Oleh karena itu, berbagai rangsang tersebut dikatakan "melipatgandakan; atau "memperkuat":satu sama lain. Jadi, sekresi pankreas normalnya dihasilkan dari efek gabungan berbagai rangsang dasar, tidak hanya dari satu rangsang.

### Fase-Fase Sekresi Pankreas

Sekresi pankreas terjadi dalam tiga fase, sama dengan sekresi gastrik: *fase sefalik, fase gastrik*, dan *fase intestinal*. Ciri-cirinya adalah sebagai berikut.

**Fase Sefalik dan Gastrik.** Selama fase sefalik sekresi pankreas, sinyal-sinyal saraf yang sama dari otak yang menyebabkan sekresi dalam lambung juga menyebabkan asetilkolin dilepaskan oleh ujung-ujung nervus vagus dalam pankreas. Hal ini menyebabkan enzim dalam jumlah sedang disekresi ke dalam asini pankreas, menghasilkan kurang lebih 20 persen dari total sekresi enzim pankreas sesudah makan. Namun sejumlah kecil sekresi segera mengalir keluar melalui duktus pankreatikus ke dalam usus karena hanya sedikit air dan elektrolit yang disekresi bersamaan dengan enzim.

Selama fase gastrik, rangsang saraf terhadap sekresi enzim berlanjut terus, menghasilkan lagi sebanyak 5 sampai 10 persen enzim pankreas yang disekresi sesudah makan. Walaupun demikian, hanya sejumlah kecil yang mencapai duodenum karena tidak adanya sekresi cairan secara terus-menerus.

**Fase Intestinal.** Sesudah kimus meninggalkan lambung masuk ke dalam usus halus, sekresi pankreas menjadi sangat banyak, terutatna sebagai respons terhadap hormon sekretin.

**Sekretin Merangsang Sekresi Ion Bikarbonat dalam Jumlah Sangat Banyak yang menetralisasi Kimus Lambung yang Asam.** Sekretin adalah polipeptida yang mengandung 27 asam amino (berat molekul sekitar 3.400), dalam bentuk yang tidak aktif, yaitu prosekretin, juga disebut sel S di dalam mukosa duodenum dan yeyunum. Bila kimus yang asam dengan pH kurang dari 4,5 sampai 5,0 masuk dari lambung ke dalam duodenum, kimus tersebut menyebabkan mukosa duodenum melepaskan dan mengaktifkan sekretin, yang setelah itu diabsorbsi ke dalam darah. Salah satu unsur pokok kimus yang benar-benar menyebabkan pelepasan sekretin ini adalah asam hidroklorida lambung.

Sekretin kemudian menyebabkan pankreas menyekresi sejumlah besar cairan yang mengandung ion bikarbonat konsentrasi tinggi (sampai 145 mEq/L), tetapi mengandung ion klorida konsentrasi rendah. Mekanisme sekretin sangat penting karena dua alasan: Pertama, sekretin mulai dilepaskan dari mukosa usus halus ketika pH isi duodenum turun di bawah 4,5 sampai 5,0; dan pelepasannya sangat meningkat saat pH turun sampai 3,0. Keadaan ini dengan segera menyebabkan banyak sekali sekresi getah pankreas yang mengandung banyak natrium bikarbonat. Hasil akhirnya akan menimbulkan reaksi sebagai berikut dalam duodenum:

$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2CO_3$$

Lalu asam karbonat dengan segera berdisosiasi menjadi karbon dioksida dan air. Karbon dioksida akan diabsorbsi ke dalam darah serta dikeluarkan melalui paru-paru, sehingga meninggalkan larutan natrium klorida yang netral di dalam duodenum.

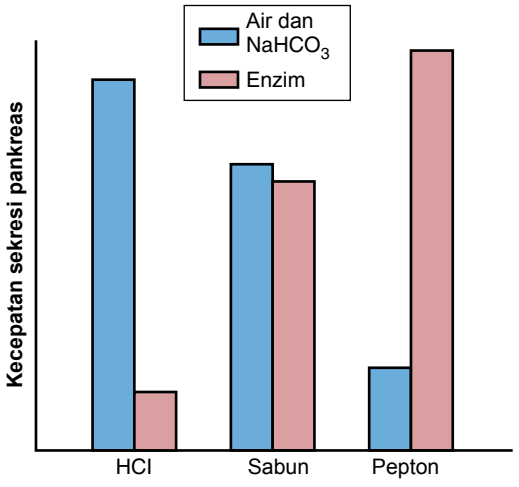
Dengan cara ini, kandungan asam yang dikeluarkan ke duodenum dari lambung menjadi netral, sehingga aktivitas pencernaan peptik oleh getah lambung di dalam duodenum segera dihambat. Oleh karena mukosa usus halus tidak tahan terhadap pencernaan getah lambung yang asam, keadaan ini merupakan mekanisme perlindungan yang esensial untuk mencegah terjadinya tukak usus, seperti yang akan didiskusikan lebih lanjut secara detail pada Bab 66.

Sekresi ion bikarbonat oleh pankreas menghasilkan pH yang sesuai bagi kerja enzim-enzim pencernaan pankreas yang berfungsi secara optimal pada medium yang sedikit basa atau netral, pada pH 7,0 sampai 8,0. Untungnya, pH rata-rata sekresi natrium bikarbonat adalah 8,0.

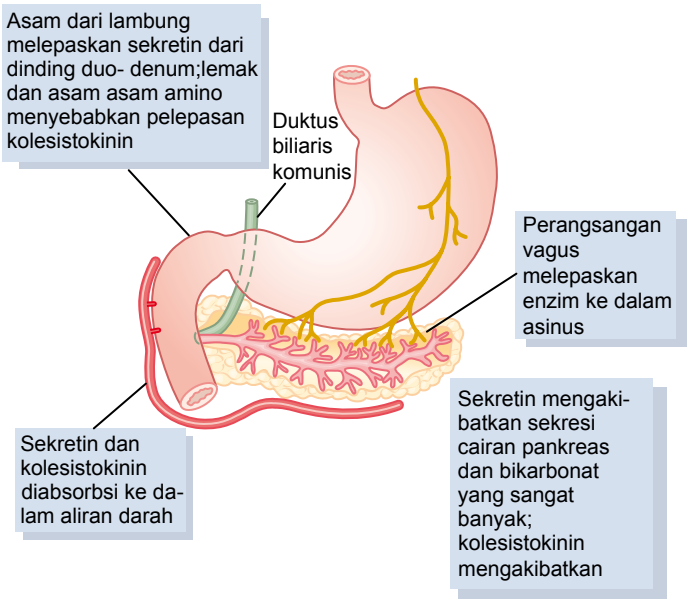
**Kolesistokinin—Perannya dalam Pengontrolan Sekresi Enzim Pencernaan oleh Pankreas.** Keberadaan makanan di dalam usus halus bagian atas juga akan menyebabkan hormon kedua, yaitu *CCK*, suatu polipeptida yang mengandung 33 asam amino, dilepaskan dari suatu kelompok sel lain, sel1, di mukosa duodenum dan yeyunum bagian atas. Pelepasan CCK ini terutama merupakan hasil dan keberadaan *proteosa dan pepton*, (produk pemecahan sebagian protein) dan *asam lemak rantai-panjang* di dalam kimus yang datang dari lambung.

CCK, seperti sekretin, dibawa oleh darah menuju pankreas, tetapi bukannya menyebabkan sekresi natrium bikarbonat; kolesistokinin terutama menyebabkan sekresi sebagian besar enzim pencernaan pankreas oleh sel-sel asinar. Efek ini mirip dengan efek yang disebabkan oleh perangsangan vagus tetapi jauh lebih kuat, menghasilkan 70-80 persen total sekresi enzim pencernaan pankreas setelah makan.

Perbedaan antara efek perangsangan pankreas oleh sekretin dan CCK ditunjukkan pada Gambar 64-9, yang menunjukkan (1) sekresi natrium bikaronat yang banyak sebagai respons terhadap adanya asam dalam duodenum, yang dirangsang oleh sekretin, (2) efek ganda sebagai respons terhadap sabun (lemak), dan (3) sekresi enzim pencernaan yang banyak (ketika pepton memasuki duodenum) yang dirangsang oleh kolesistokinin.




**Gambar 64-9** Natrium bikarbonat ($NaHCO_3$), air, dan sekresi enzim oleh pankreas, disebabkan oleh keberadaan asam (HCl), lemak (sabun), atau larutan pepton di dalam duodenum.




**Gambar 64-10** Pengaturan sekresi pankreas.

Gambar 64-10 merangkum faktor-faktor yang lebih penting dalam pengaturan sekresi pankreas. Jumlah total sekresi setiap harinya adalah sekitar 1 liter.

## Sekresi Empedu oleh Hati; Fungsi Pohon Empedu

Salah satu dari berbagai fungsi hati adalah menyekresi empedu, normalnya antara 600 dan 1.000 ml/hari. Empedu melakukan dua fungsi penting.

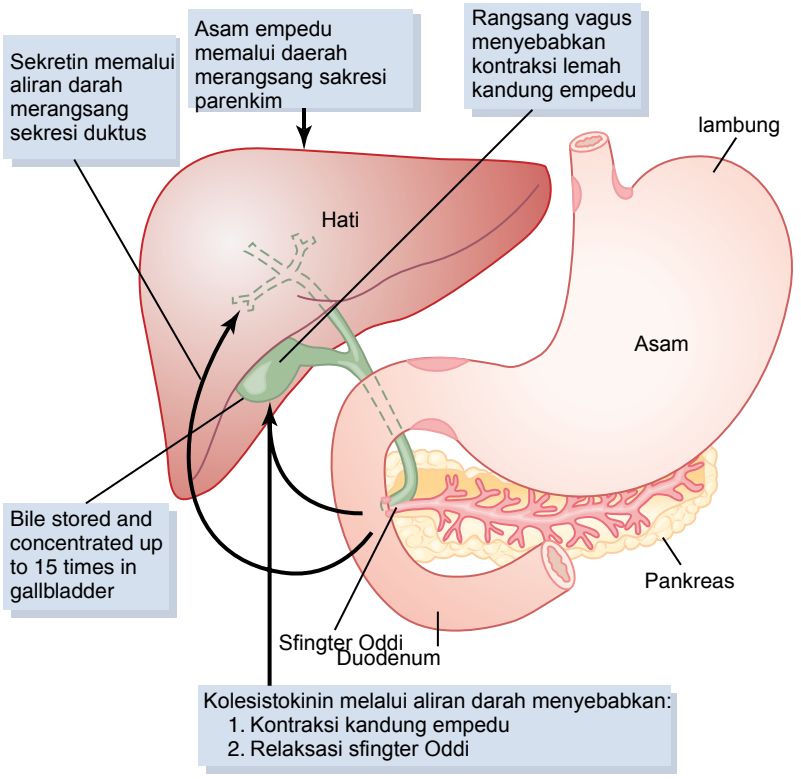
Pertama, empedu memainkan peran penting dalam pencernaan dan absorpsi lemak, bukan karena enzim dalam empedu yang menyebabkan pencernaan lemak, tetapi karena *asam empedu* dalam empedu melakukan dua hal: (1) Mereka membantu mengemulsi partikel-partikel lemak yang besar dalam makanan menjadi banyak partikel kecil, permukaan partikel tersebut dapat diserang oleh enzim lipase yang disekresikan dalam getah pankreas, dan (2) mereka membantu absorpsi produk akhir lemak yang telah dicerna melalui membran mukosa intestinal.

Kedua, empedu bekerja sebagai suatu alat untuk mengekskresi beberapa produk buangan yang penting dari darah. Hal ini terutama meliputi *bilirubin*, suatu produk akhir penghancuran hemoglobin, dan kelebihan kolesterol.

### Anatomi Fisiologi Sekresi Empedu

Empedu disekresi dalam dua tahap oleh hati: (1) Bagian awalnya disekresi oleh sel-sel fungsional utama hati, yaitu *sel hepatosit*; sekresi awal ini mengandung sejumlah besar asam empedu, kolesterol, dan zat-zat organik lainnya. Empedu ini disekresi ke dalam *kanalikulus biliaris* kecil yang terletak di antara sel-sel hati

(2) Kemudian, empedu mengalir di dalam kanalikulus menuju septa interlobularis, tempat kanalikulus mengosongkan empedu ke dalam *duktus biliaris terminal* dan kemudian secara progresif ke dalam duktus yang lebih besar, akhirnya mencapai




**Gambar 64-11** Sekresi hati dan pengosongan kandung empedu.

duktus hepatikus dan duktus *biliaris komunis*. Dari sini empedu langsung dikeluarkan ke dalam duodenum atau dialihkan dalam hitungan menit sampai beberapa jam melalui duktus sistikus ke dalam *kandung empedu*, ditunjukkan pada Gambar 64-11.

Dalam perjalanannya melalui duktus-duktus biliaris, bagian kedua sekresi hati ditambahkan ke dalam sekresi empedu yang pertama. Sekresi tambahan ini berupalarutan encer ion-ion natrium dan bikarbonat yang disekresi oleh sel-sel epitel sekretoris yang mengelilingi duktulus dan duktus. Sekresi kedua ini kadang-kadang meningkatkan jumlah empedu total sampai 100 persen. Sekresi kedua ini dirangsang terutama oleh sekretin, yang menyebabkan pelepasan sejumlah ion bikarbonat tambahan untuk melengkapi ion-ion bikarbonat dalam sekresi pankreas (untuk menetralkan asam yang dikeluarkan dari lambung ke duodenum).

**Penyimpanan dan Pemekatan Empedu di dalam Kandung Empedu.** Empedu disekresikan secara terus-menerus oleh sel-sel hati, namun sebagian besar normalnya disimpan dalam kandung empedu sampai diperlukan di dalam duodenum. Volume maksimal yang dapat ditampung kandung empedu hanya 30 sampai 60 ml. Meskipun demikian, sekresi empedu selaina 12 jam (biasanya sekitar 450 ml) dapat disimpan dalam kandung empedu karena air, natrium, klorida, dan kebanyakan elektrolit kecil lainnya secara terus-menerus diabsorbsi melalui mukosa kandung empedu, memekatkan sisa zat-zat empedu yang mengandung garam empedu, kolesterol, lesitin, dan bilirubin.

Kebanyakan absorpsi kandung empedu ini disebabkan oleh transpor aktif natrium melalui epitel kandung empedu, dan keadaan ini diikuti oleh absorpsi sekunder ion klorida, air, dan kebanyakan zat-zat terdifusi lainnya.Empedu secara normal dipekatkan sebanyak 5 kali lipat dengan cara ini, tetapi dapat dipekatkan sampai maksimal 20 kali lipat.

**Komposisi Empedu**. Tabel 64-2 menunjukkan komposisi empedu saat pertama kali disekresi oleh hati dan kemudian setelah dipekatkan dalam kandung empedu. Tabel ini menunjukkan bahwa zat yang paling banyak disekresikan dalam empedu adalahgaram empedu, yang banyaknya kira-kira setengah dari total zat-zat yang juga terlarut dalam empedu. Bilirubdn, kolesterol, lesitdn, dan elektrolit yang biasa terdapat dalam plasma, juga disekresikan atau diekskresikan dalam konsentrasi besar.

Tabel 64-2 Komposisi Empedu

| | Empedu Hati | Empedu Kandung Empedu |
|---|---|---|
| Air | 97.5 g/dl | 92 g/dl |
| Garam empedu | 1.1 g/dl | 6 g/dl |
| Bilirubin | 0.04 g/dl | 0.3 g/dl |
| Kolesterol | 0.1 g/dl | 0.3 to 0.9 g/dl |
| Asam lemak | 0.12 g/dl | 0.3 to 1.2 g/dl |
| Lesitin | 0.04 g/dl | 0.3 g/dl |
| $Na^+$ | 145 mEq/L | 130 mEq/L |
| $K^+$ | 5 mEq/L | 12 mEq/L |
| $Ca^{++}$ | 5 mEq/L | 23 mEq/L |
| $Cl^-$ | 100 mEq/L | 25 mEq/L |
| $HCO_3^-$ | 28 mEq/L | 10 mEq/L |

Dalam proses pemekatan di kandung empedu, air dan elektrolit dalam jumlah besar (kecuali ion kalsium) direabsorbsi oleh mukosa kandung empedu; pada dasarnya semua zat lain, terutama garam empedu dan zat-zat lemak kolesterol dan lesitin, tidak direabsorbsi dan, karena itu, menjadi sangat pekat dalam empedu di kandung empedu.

**Pengosongan Kandung Empedu—Peran Perangsangan Kolesistokinin.** Ketika makanan mulai dicerna di traktus gastrointestinal bagian atas, kandung empedu mulai mengosongkan isinya, terutama sewaktu makanan berlemak mencapai duodenum sekitar 30 menit setelah makan. Mekanisme pengosongan kandung empedu adalah kontraksi ritmis dinding kandung empedu, tetapi pengosongan yang efektif juga membutuhkan relaksasi sfingter Oddi secara bersamaan, yang menjaga pintu keluar duktus biliaris komunis ke dalam duodenum.

Sejauh ini rangsang yang paling poten menyebabkan kontraksi kandung empedu adalah hormon CCK. Hormon ini adalah hormon CCK yang telah dibicarakan sebelumnya yang menyebabkan peningkatan sekresi enzim pencernaan oleh sel-sel asinar pankreas. Rangsang untuk memasukkan CCK ke dalam darah dari mukosa duodenum terutama adalah kehadiran makanan berlemak dalam duodenum.

Kandung empedu juga dirangsang secara kurang kuat oleh serat-serat saraf yang menyekresi asetilkolin dari sistem saraf vagus dan enterik usus. Keduanya adalah saraf yang sama yang meningkatkan motilitas dan sekresi dalam bagian lain traktus gastrointestinal bagian atas

Sebagai ringkasan, kandung empedu mengosongkan simpanan empedu pekatnya ke dalam duodenum terutama sebagai respons terhadap perangsangan CCK yang terutama dicetuskan oleh makanan berlemak. Saat lemak tidak terdapat dalam makanan, pengosongan kandung empedu berlangsung buruk, tetapi bila terdapat lemak dalam jumlah yang berarti dalam makanan, normalnya kandung empedu kosong secara menyeluruh dalam waktu sekitar satu jam. Gambar 64-11 merangkum mengenai sekresi empedu, penyimpanannya dalam kandung empedu, dan pelepasan akhirnya dari kandung empedu ke dalam duodenum.

## Fungsi Garam-Garam Empedu pada Pencernaan dan Absorpsi Lemak

Sel hati menyintesis sekitar 6 gram *garam empedu* setiap harinya. Prekursor garam empedu adalah *kolesterol,* baik yang ada dalam diet atau yang disintesis dalam sel-sel hati selama berlangsungnya metabolisme lemak. Kolesterol pertama diubah menjadi *asam kolat* atau *asam kenodeoksikolat* dalam jumlah yang kurang lebih sama. Asam-asam ini selanjutnya akan bergabung terutama dengan glisin dan, dalam jumlah yang lebih sedikit, dengan taurin untuk membentuk *asam empedu terkonjugasi-gliko dan tauro*. Garam-garam dari asam ini, terutama garam natrium, kemudian akan disekresi dalam empedu.

### Garam-garam empedu mempunyai dua fungsi penting pada traktus intestinal.

Pertama, garam-garam ini bekerja sebagai deterjen pada partikel lemak dalam makanan. Hal ini mengurangi tegangan permukaan partikel dan memungkinkan agitasi dalam traktus intestinal untuk memecahkan gefembung-gelembung lemak menjadi gelembung-gelembung yang sangat kecil. Proses ini disebut *emulsifikasi* atau *fungsi deterjen* garam-garam empedu.

Kedua, dan yang jauh lebih penting daripada fungsi emulsifikasi, garam empedu membantu absorpsi (1) asam lemak, (2) monogliserida, (3) kolesterol, dan (4) lemak lain dalam traktus intestinal. Garam empedu melakukan fungsi ini dengan cara membentuk kompleks-kompleks fisik yang kecil dengan lemak ini; kompleks ini disebut misel, dan bersifat semi larut dalam kimus akibat muatan listrik dari garam-garam empedu. Lemak usus "diangkut" dalam bentuk ini ke mukosa usus, tempat lemak kemudian diabsorbsi ke dalam darah, seperti yang akan dibicarakan secara detail pada Bab 65. Tanpa adanya garam-garam empedu dalam traktus intestinal, 40 persen lemak yang dicerna akan dikeluarkan bersama tinja, dan orang sering kali mengalami defisit metabolisme akibat hilangnya nutrien ini.

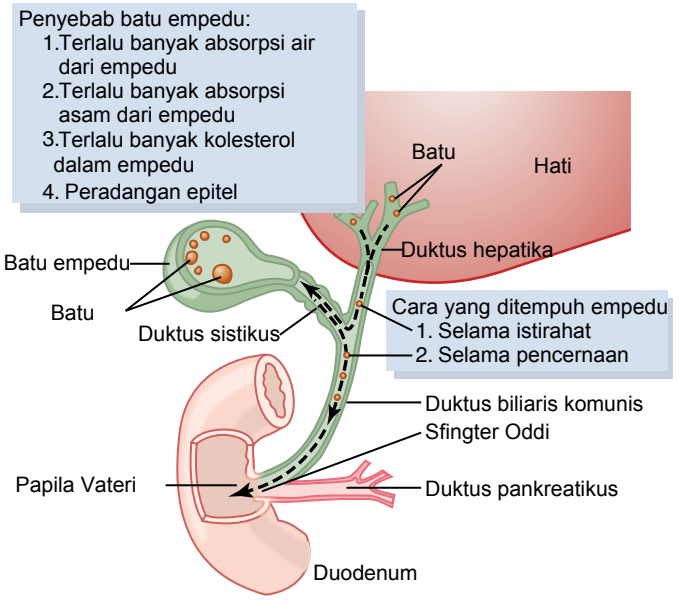
**Sirkulasi Enterohepatik Garam-Garam Empedu**. Sekitar 94 persen garam empedu direabsorbsi ke dalam darah dari usus halus, kurang lebih setengahnya dengan cara difusi melalui mukosa pada bagian awal usus halus dan sisanya melalui proses *transpor aktif* inelewati mukosa usus pada bagian distal ileum. Garam empedu lalu memasuki darah portal dan diteruskan kembali ke hati. Pada saat mencapai hati, ketika pertama lewat melalui sinusoid vena, garam-garam empedu diabsorbsi kembali hampir seluruhnya kembali ke dalam sel-sel hati dan kemudian disekresikan kembali ke dalam empedu.

Dengan cara ini, sekitar 94 persen dari semua garam empedu disirkulasikan kembali ke dalam empedu, sehingga rata-rata garam ini akan mengalami sirkulasi sebanyak 17 kali sebelum dikeluarkan bersama tinja. Sejumlah kecil garam empedu yang dikeluarkan ke dalam tinja akan diganti dengan sejumlah garam baru yang dibentuk secara terus-menerus oleh sel-sel hati. Sirkulasi ulang garam empedu ini disebut ***s**irkulasi **e**nterohepatikgaram-garam **e**mpedu*.

Jumlah empedu yang disekresi oleh hati setiap harinya sangat bergantung pada tersedianya garam-garam empedu makin banyak jumlah garam empedu pada sirkulasi enterohepatik (biasanya sekitar 2,5 gram), makin besar kecepatan sekresi empedu. Tentu saja, pencernaan garam empedu tambahan dapat meningkatkan sekresi empedu beberapa ratus mililiter per hari.

Bila fistula empedu mengosongkan garam-garam empedu keluar selama beberapa hari sampai beberapa minggu sehingga garam empedu tidak dapat direabsorbsi dari ileum, hati akan meningkatkan produksi garam-garam empedu 6 sampai 10 kali lipat, yang akan meningkatkan kecepatan sekresi empedu kembali normal. Keadaan ini meinperlihatkan bahwa kecepatan sekresi garam empedu hati sehari-hari dikontrol secara aktif oleh tersedianya (atau kurang tersedianya) garam empedu di dalam sirkulasi enterohepatik.

**Peran Sekretin dalam Pengaturan Sekresi Empedu.** Selain efek perangsangan yang kuat dari asam empedu sehingga terjadi sekresi empedu, hormon *sekretin* yang juga merangsang sekresi pankreas meningkatkan sekresi empedu, kadang-kadang lebih dari dua kali lipat selama beberapa jam sesudah makan. Peningkatan sekresi ini hampir semuanya adalah sekresi larutan encer yang kaya natrium bikarbonat oleh sel epitel duktulus dan duktus empedu, dan bukan peningkatan sekresi oleh sel-sel parenkim hati itu sendiri. Bikarbonat kemudian akan diteruskan ke dalam usus halus dan bergabung dengan bikarbonat dari pankreas untuk menetralkan asam hidroklorida dari lambung. Jadi, mekanisme umpan-balik sekretin untuk menetralkan asam duodenum bekerja tidak hanya melalui efeknya terhadap sekresi pankreas tetapi juga, dalam jumlah yang lebih sedikit, melalui efeknya terhadap sekresi oleh duktulus dan duktus hati.




**Gambar 64-12** Pembentukan batu empedu.

### Sekresi Kolesterol oleh Hati dan Pembentukan Batu Empedu

Garam empedu dibentuk di dalam sel-sel hepatik menggunakan kolesterol yang ada di plasma darah. Pada proses sekresi garam empedu, sekitar 1 sampai 2 gram kolesterol dipindahkan dari plasma darah dan disekresikan ke dalam empedu setiap hari.

Kolesterol hampir seluruhnya tidak larut di dalam air murni, tetapi garam empedu dan lesitin dalam empedu bergabung secara fisik dengan kolesterol, untuk membentuk *misel* ultramikroskopis dalam bentuk suatu larutan koloid, seperti yang akan dijelaskan secara lebih rinci dalam Bab 65. Jika empedu sudah menjadi pekat di dalam kandung empedu, garam-garam empedu dan lesitin akan menjadi pekat bersama dengan kolesterol, yang membuat kolesterol tetap dalam bentuk larutan.

Pada kondisi yang abnormal, kolesterol dapat mengendap di dalam kandung empedu, menyebabkan pembentukan *batu empedu kolesterol*, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 64-12. Jumlah kolesterol dalam empedu sebagian ditentukan oleh jumlah lemak yang di konsumsi, karena sel-sel hepatik menyintesis kolesterol sebagai salah satu produk metabolisme lemak dalam tubuh. Untuk alasan inilah, orang yang melakukan diet tinggi lemak dalam waktu bertahun-tahun akan mudah mengalami pembentukan batu empedu.

Peradangan epitel kandung empedu, yang sering kali berasal dari infeksi kronis derajat rendah, juga dapat mengubah karakteristik absorpsi mukosa kandung empedu, kadang-kadang memungkinkan absorpsi berlebihan air dan garam-garam empedu tapi meninggalkan kolesterol di dalam kandung empedu dalam konsentrasi yang meningkat secara progresif. Lalu, kolesterol akan mulai mengendap, pertama akan membentuk banyak kristal kolesterol kecil pada permukaan mukosa yang mengalami peradangan, tapi berlanjut menjadi batu empedu yang besar.

## Sekresi Usus Halus

### Sekresi Mukus oleh Kelenjar Brunner dalam Duodenum

Suatu susunan yang sangat rapat dari kelenjar mukus campuran, yang disebut *kelenjar Brunner*, terletak pada dinding beberapa sentimeter pertama dari duodenum, terutama antara pilorus lambung dan papila Vateri, tempat sekresi pankreas dan empedu dikeluarkan ke dalam duodenum. Kelenjar-kelenjar ini menyekresi mukus alkalis dalam jumlah besar sebagai respons terhadap (1) rangsang taktil atau rangsang iritasi mukosa duodenum, (2) rangsang vagus, yang menyebabkan sekresi kelenjar Brunner meningkat bersaing dengan meningkatnya sekresi lambung, dan (3) hormon gastrointestinal, khususnya *sekretin*.

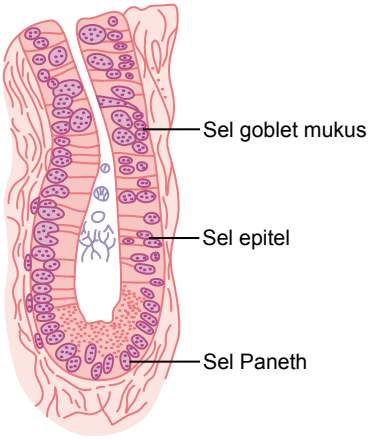
Fungsi mukus yang disekresi oleh kelenjar Brunner adalah untuk melindungi dinding duodenum dari pencernaan oleh getah lambung yang sangat asam, yang keluar dari lambung. Sebagai tambahan, mukus tersebut mengandung sejumlah besar ion-ion bikarbonat, yang membantu ion-ion bikarbonat dari sekresi pankreas dan empedu hati dalam menetralkan asam hidroklorida lambung yang masuk ke duodenum.

Kelenjar Brunner dihambat oleh rangsang simpatis; karena itu, rangsang seperti ini pada orang yang mudah terangsang cenderung meninggalkan bulbus duodenum dalam keadaan tidak terlindungi dan mungkin merupakan salah satu faktor yang menyebabkan daerah traktus gastrointestinal ini menjadi tempat tukak lambung pada sekitar 50 persen pasien ulkus.

### Sekresi Getah Pencernaan Usus oleh Kripta Lieberkuhn

Pada seluruh permukaan usus halus, di atasnya terdapat ceruk-ceruk kecil yang disebut *kripta Lieberkuhn*, salah satunya ditunjukkan dalam Gambar 64-13. Kripta-kripta ini terletak di antara vili usus. Permukaan keduanya baik kripta maupun vili ditutupi oleh suatu epitel yang terdiri dari dua jenis sel: (1) *sel-sel goblet* dalam jumlah sedang yang menyekresi mukus untuk melumasi dan melindungi permukaan usus, dan (2) sejumlah besar enterosit, di dalam kripta, yang menyekresi sejumlah besar air dan elektrolit dan, di atas permukaan vili yang berdekatan, mereabsorbsi air dan elektrolit bersama dengan produk akhir pencernaan.

Sekresi usus dibentuk oleh enterosit kripta pada kecepatan sekitar 1.800 ml/hari. Sekresi ini hampir murni cairan ekstrasel dan memiliki pH sedikit alkali berkisar dari 7,5 sampai 8,0. Sekresi tersebutjuga cepat direabsorbsi oleh vili.




**Gambar 64-13** Kripta Lieberkuhn, ditemukan pada seluruh bagian usus halus di antara vili, yang menyekresi cairan ekstraselular yang hampir murni.

Aliran cairan dari kripta ke dalam vili menyuplai suatu media yang encer untuk absorpsi zat-zat dari kimus ketika zat berkontak dengan vili. Dengan demikian, fungsi utama usus halus adalah untuk absorpsi zat makanan dan hasil pencernaannya ke dalam darah.

**Mekanisme Sekresi Cairan Encer**. Mekanisme tepat yang mengatur sekresi cairan encer oleh kripta Lieberkuhn masih belum jelas, tetapi diyakini melibatkan sekurang-kurangnya dua proses sekresi aktif: (1) sekresi aktif ion klorida ke dalam kripta, dan (2) sekresi aktif ion bikarbonat. Sekresi kedua ion menyebabkan tarikan listrik ion-ion natrium bermuatan positif inelalui membran dan juga ke dalam cairan yang disekresi. Akhirnya, semua ion ini bersama-sama menyebabkan terjadinya gerakan osmotik air.

**Enzim-Enzim Pencernaan pada Sekresi Usus Halus.** Bila sekresi usus halus dikumpulkan tanpa serpihan sel, sekresi ini hampir tidak mengandung enzim. Enterosit mukosa, terutama yang menutupi vili, mengandung enzim pencernaan yang mencerna zat-zat makanan khusus *ketika makanan diabsorbsi* melalui epitel. Enzim-enzim ini adalah sebagai berikut: (1) beberapa *peptidase* untuk memecah peptida kecil menjadi asam amino, (2) empat enzim *sukrase, maltase*, *isomaltase*, dan *laktase* untuk memecah disakarida menjadi monosakarida, dan (3) sejumlah kecil *lipase intestinal* untuk memecah lemak netral menjadi gliserol dan asam lemak.

Sel-sel epitel yang terletak dalam di kripta Lieberkuhn terus-menerus mengalami mitosis, dan sel-sel baru bermigrasi sepanjang membran basal ke atas ke luar dari kripta menuju ujung vili, sehingga secara terus-menerus menggantikan epitel vilus dan juga membentuk enzim-enzim pencernaan yang baru. Ketika sel-sel vilus menjadi tua, sel-sel tersebut akhirnya dilepaskan ke dalam sekresi usus. Siklus hidup dari sebuah sel epitel usus sekitar lima hari. Pertumbuhan cepat sel-sel baru juga membuat perbaikan ekskoriasi di dalam mukosa berlangsung cepat.

### Pengaturan Sekresi Usus Halus—Rangsang Setempat

Sejauh ini cara terpenting untuk mengatur sekresi usus halus adalah dengan refleks saraf enterik setempat, terutama refleks yang dicetuskan oleh rangsang taktil atau iritatif dari kimus di dalam usus.

## Sekresi Mukus oleh Usus Besar

**Sekresi Mukus.** Mukosa usus besar, seperti pada usus halus, mempunyai banyak kripta Lieberkuhn; tetapi, berbeda dengan usus halus, mukosa usus besar tidak memiliki vili. Sekresi sel-sel epitelnya hampir tidak mengandung enzim pencernaan. Sebaliknya, sel ini mengandung sel-sel mukus yang hanya menyekresi mukus. Mukus ini mengandung ion bikarbonat dalam jumlah sedang yang disekresi oleh beberapa sel epitel yang tidak menyekresi mukus. Kecepatan sekresi mukus terutama diatur oleh rangsang taktil langsung sel-sel epitel yang melapisi usus besar, dan oleh refleks saraf setempat terhadap sel-sel mukus pada kripta Lieberkizhn.

Rangsang nervus pelvikus dari medula spinalis, yang membawa persarafan parasimpatis ke separuh sampai dua pertiga bagian distal usus besar, juga dapat mengakibatkan kenaikan jumlah sekresi mukus yang nyata. Hal ini terjadi bersamaan dengan peningkatan motilitas peristaltik kolon, yang sudah dibicarakan pada Bab 63.

Selama perangsangan parasimpatis yang ekstrem, sering kali disebabkan oleh gangguan emosional, kadang begitu banyak mukus disekresi ke dalam usus besar sehingga orang tersebut mengalami gerakan mukus kental sesering setiap 30 menit; mukus ini sering mengandung sedikit atau tidak mengandung feses.

Mukus dalam usus besar melindungi dinding usus terhadap ekskoriasi, tetapi selain itu, juga menyediakan suatu media yang lengket untuk melekatkan bahan feses menjadi satu. Lebih lanjut, mukus melindungi dinding usus dari sejumlah besar aktivitas bakteri yang berlangsung di dalam feses, dan, akhirnya, mukus ditambah sifat basa dari sekresi (pH 8,0 yang disebabkan oleh sejumlah besar natrium bikarbonat) menyediakan suatu sawar untuk menjaga agar asam yang terbentuk di dalam tinja tidak menyerang dinding usus.

### Diare yang Disebabkan Sekresi Berlebihan Air dan Elektrolit sebagai Respons terhadap Iritasi

Apabila suatu segmen usus besar menjadi sangat teriritasi, seperti yang terjadi bila infeksi bakteri merajalela selama enteritis, mukosa menyekresi sejumlah besar air dan elektrolit sebagai tambahan selain sekresi mukus alkali kental yang normal. Sekresi ini berfungsi untuk mengencerkan faktor pengiritasi dan menyebabkan gerakan tinja yang cepat menuju anus. Hal ini mengakibatkan terjadinya diare, disertai kehilangan sejumlah besar air dan elektrolit. Tetapi diare juga menyapu bersih faktor iritan, yang menimbulkan pemulihan penyakit lebih cepat daripada bila terjadi hal yang sebaliknya.

## Daftar Pustaka


Allen A, Flemström G: Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin, *Am J Physiol Cell Physiol* 288:C1, 2005.

Barrett KE: New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function, *Adv Physiol Educ* 32:25, 2008.

Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects, *Annu Rev Physiol* 62:535, 2000.

Chen D, Aihara T, Zhao CM, Håkanson R, Okabe S: Differentiation of the gastric mucosa. I. Role of histamine in control of function and integrity of oxyntic mucosa: understanding gastric physiology through disrup-tion of targeted genes, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G539, 2006.

Dockray GJ: Cholecystokinin and gut-brain signalling, *Regul Pept* 155:6, 2009.

Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T: The gastrins: their production and biological activities, *Annu Rev Physiol* 63:119, 2001.

Flemstrom G, Isenberg JI: Gastroduodenal mucosal alkaline secretion and mucosal protection, *News Physiol Sci* 16:23, 2001.

Flemström G, Sjöblom M: Epithelial cells and their neighbors. II. New perspectives on efferent signaling between brain, neuroendocrine cells,

and gut epithelial cells, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 289:G377, 2005.

Heitzmann D, Warth R: Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia, *Physiol Rev* 88:1119, 2008. Hocker M: Molecular mechanisms of gastrin-dependent gene regulation, *Ann N Y Acad Sci* 1014:97, 2004.

Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, Ren S, Gil G, Dent P: Bile acids as regulatory molecules, *J Lipid Res* 50:1509, 2009.

Jain RN, Samuelson LC: Differentiation of the gastric mucosa. II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G762, 2006.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside, *Gastroenterology* 135:41, 2008.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation, *Physiol Rev* 89:147, 2009.

Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, et al: Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis, *Hepatology* 47:2112, 2008. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G: Cholesterol gallstone disease, *Lancet* 368:230, 2006.

Russell DW: Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism, *J Lipid Res* 50(Suppl):S120, 2009.

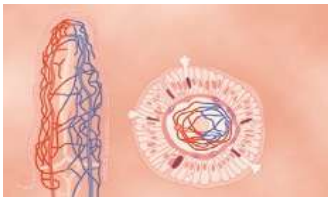
Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation, *Physiol Rev* 83:633, 2003.

Wallace JL: Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 88:1547, 2008.

Williams JA, Chen X, Sabbatini ME: Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E405, 2009.

Zanner R, Gratzl M, Prinz C: Circle of life of secretory vesicles in gastric enterochromaffin-like cells, *Ann N Y Acad Sci* 971:389, 2002.

# Pencernaan dan Absorpsi dalam Traktus Gastrointestinal



Bahan makanan utama yang diperlukan oleh tubuh untuk hidup, (selain sejumlah kecil zat seperti vitamin dan mineral) dapat diklasifikasi sebagai karbohidrat, lemak, dan protein. Bahan-bahan ini biasanya tidak tidak dapat diserap dalam bentuk alami melalui mukosa saluran pencernaan dan, karena alasan ini, bahan-bahan tersebut tidak berguna sebagai nutrisi tanpa mengalami pencernaan awal terlebih dahulu. Oleh karena itu, bab ini membahas, proses pencernaan *karbohidrat, lemak, dan protein* menjadi senyawa yang cukup kecil untuk diabsorbsi dan, mekanisme absorpsi produk akhir pencernaan berupa air, elektrolit, serta bahan-bahan lainnya.

## Pencernaan Berbagai Makanan melalui Hidrolisis

**Hidrolisis Karbohidrat.** Hampir semua karbohidrat dalam diet terdiri atas *polisakarida* atau *disakarida* besar yang merupakan gabungan *monosakarida* yang saling berikatan satu sama lain melalui *kondensasi.* Ini berarti bahwa sebuah ion hidrogen (H+) telah dipindahkan dari salah satu monosakarida, dan satu ion hidroksil (—OH) telah dipindahkan dari monosakarida lainnya. Kedua monosakarida kemudian bergabung satu sama lain pada tempat pemindahan, dan ion hidrogen dan hidroksil bergabung untuk membentuk air ($H_20$).

Bila karbohidrat dicernakan, proses tersebut terjadi sebaliknya dan karbohidrat diubah kembali menjadi monosakarida. Enzim khusus di dalam getah pencernaan pada traktus gastroinestinal mengembalikan ion hidrogen dan hidroksil dari air ke polisakarida dan dengan demikian memisahkan monosakarida satu sama lain. Proses ini, yang disebut *hidrolisis,* adalah sebagai berikut (R"-R' adalah suatu disakarida):

$$R''\text{-}R' + H_2O \xrightarrow[\text{Pencernaan}]{\text{Enzim}} R''OH + R'H$$

**Hidrolisis Lemak.** Hampir semua gugus lemak di dalam diet terdiri atas trigliserida (lemak netral), yang merupakan gabungan dari tiga molekul *asam lemak* yang berkondensasi dengan satu yang berkondensasi dengan satu molekul *gliserol.* Selama proses kondensasi, tiga molekul air dikeluarkan.

Pencernaan trigliserida merupakan proses sebaliknya: enzim pencerna lemak mengembalikan tiga molekul air ke molekul trigliserida dan dengan demikian memisahkan molekul asam lemak dari gliserol. Sekali lagi, proses ini merupakan suatu *hidrolisis.*

**Hidrolisis Protein.** Protein dibentuk dari beberapa *asam amino* yang saling berikatan bersama-sama melalui *ikatan peptida.* Pada setiap ikatan, satu ion hidroksil dipindahkan dari satu asam amino, dan satu ion hidrogen dipindahkan dari asam amino berikutnya; jadi, asam amino berturutan dalam rantai protein juga saling berikatan melalui proses kondensasi, dan pencernaan terjadi dengan efek sebaliknya: hidrolisis. Yaitu, enzim-enzim proteolitik mengembalikan ion hidrogen dan ion hidroksil dari molekul air ke molekul protein untuk memecahnya menjadi unsur-unsur pokok asam amino.

Oleh karena itu, proses kimia pencernaan sungguh sederhana karena, pada ketiga jenis makanan utama, terjadi proses dasar *hidrolisis* yang sama. Perbedaannya hanya terletak pada tipe enzim yang diperlukan untuk memulai reaksi hidrolisis untuk masing-masing jenis makanan.

Semua enzim pencernaan merupakan protein. Sekresinya oleh berbagai kelenjar gastrointestinal telah dibahas pada Bab 64.

### Pencernaan Karbohidrat

**Makanan Karbohidrat dalam Diet.** Dalam diet normal manusia hanya ada tiga sumber utama karbohidrat. Ketiganya yaitu *sukrosa* yang merupakan disakarida yang dikenal sebagai gula tebu; *laktosa,* suatu disakarida yang terdapat dalam susu; dan *tepung,* yang merupakan polisakarida besar yang terdapat pada hampir semua bahan makanan bukan hewani dan terutama terdapat pada kentang-kentangan dan beragam jenis padi-padian. Karbohidrat lain yang dicerna lebih sedikit yaitu *amilase, glikogen, alkohol, asam laktat, asam piruvat, pektin, dekstrin,* dan *sejumlah kecil derivat karbohidrat dalam daging.*

Diet juga mengandung sejumlah besar selulosa, yang merupakan suatu karbohidrat. Akan tetapi, tidak ada satu pun enzim yang disekresikan dalam saluran cerna mampu menghidrolisis selulosa. Akibatnya, selulosa tidak dapat dianggap sebagai bahan makanan untuk manusia.

**Pencernaan Karbohidrat di dalam Mulut dan Lambung.** Ketika makanan dikunyah, makanan bercampur dengan saliva, yang terdiri atas enzim pencernaan *ptialin* (suatu a-amilase) yang terutama disekresikan oleh kelenjar parotis. Enzim ini menghidrolisis tepung menjadi disakarida *maltosa* dan polimer glukosa kecil lainnya yang mengandung tiga sampai sembilan molekul glukosa seperti yang tampak pada Gambar 65-1. Namun, makanan berada dalam mulut hanya untuk waktu yang singkat, jadi mungkin tidak lebih dari 5 persen dari semua tepung telah dihidrolisis pada saat makanan ditelan.

Tetapi, pencernaan tepung kadang berlanjut di dalam korpus dan fundus lambung selama 1 jam sebelum makanan bercampur dengan sekresi lambung. Kemudian aktivitas amilase saliva dihambat oleh asam yang berasal dari sekresi lambung, karena amilase pada dasarnya tidak aktif sebagai suatu enzim bila pH medium turun di bawah sekitar 4,0. Meskipun demikian, rata-rata, sebelum makanan dan saliva yang ada bersamanya menjadi seluruhnya tercampur dengan sekresi lambung, sebanyak 30 sampai 40 persen tepung telah dihidrolisis terutama membentuk *maltosa.*

## Pencernaan Karbohidrat di dalam Usus Halus

**Pencernaan oleh Amilase Pankreas.** Sekresi pankreas, seperti saliva, mengandung sejumlah besar a-amilase yang fungsinya hampir mirip dengan a-amilase saliva tetapi beberapa kali lebih kuat. Oleh karena itu, dalam waktu 15 sampai 30 menit setelah kimus dikosongkan dari lambung ke dalam duodenum dan bercampur dengan getah pankreas, sebenarnya, semua karbohidrat telah dicernakan.

Pada umumnya, hampir semua karbohidrat diubah menjadi *maltosa* dan *polimer-polimer glukosa yang kecil lainnya* sebelum keduanya melewati duodenum atau yeyunum bagian atas.

**Hidrolisis Disakarida dan Polimer-Polimer Glukosa Kecil menjadi Monosakarida oleh Enzim-Enzim Epitel Usus.** Enterosit yang terletak pada vili usus halus mengandung empat enzim *(laktase, sukrase, maltase, dan a-dekstrinase),* yang mampu memecahkan disakarida laktosa, sukrosa, dan maltosa, ditambah polimer-polimer glukosa kecil lainnya menjadi unsur monosakarida. Enzim-enzim ini terletak *di dalam enterosit yang melapisi brush border mikrovili usus,* sehingga disakarida dicernakan saat berkontak dengan enterosit ini.

Laktosa terurai menjadi satu molekul *galaktosa* dan satu molekul *glukosa.* Sukrosa terurai menjadi satu molekul *fruktosa* dan satu molekul *glukosa.* Maltosa dan polimer-polimer glukosa kecil lainnya semua terurai menjadi *molekul-molekul glukosa.* Jadi, produk akhir dari pencernaan karbohidrat semuanya adalah monosakarida. Seluruh monosakarida tersebut larut air dan diserap dengan segera ke dalam darah portal.

Dalam diet biasa, yang mengandung lebih banyak tepung daripada gabungan karbohidrat yang lain, glukosa mewakili lebih dari 80 persen hasil akhir pencernaan karbohidrat, dan galaktosa serta fruktosa masing-masing jarang lebih dari 10 persen.

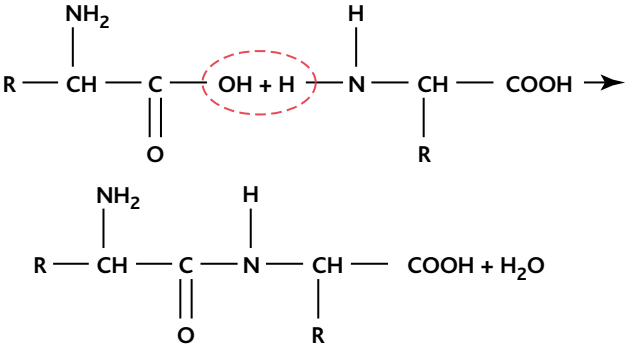
Langkah utama dalam pencernaan karbohidrat diringkas dalam Gambar 65-1.

## Pencernaan Protein

**Protein dalam Diet.** Protein dalam makanan merupakan rantai panjang kimiawi dan asam-asam amino yang diikat bersama oleh *ikatan peptida.* Ikatan yang khas adalah sebagai berikut.

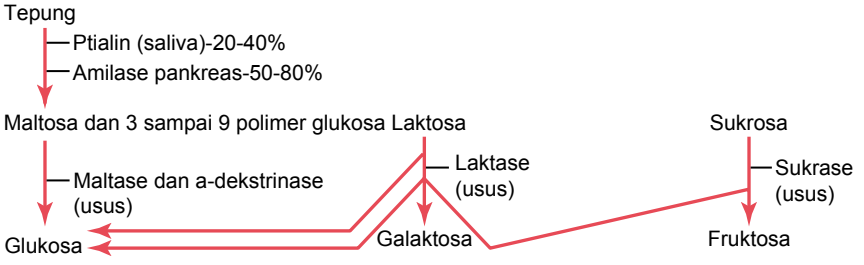
Karakteristik masing-masing protein ditentukan oleh jenis asam aminonya dalam molekul protein dan oleh susunan urutan asam-asam amino ini. Sifat fisika dan kimia berbagai protein yang penting pada jaringan tubuh manusia dibicarakan pada Bab bm.

**Pencernaan Protein dalam Lambung.** *Pepsin,* enzim peptik lambung yang penting, paling aktif pada pH 2,0 sampai 3,0 dan tidak aktif pada pH kira-kira di atas 5. Akibatnya, agar enzim ini




dapat melakukan pencernaan protein, getah lambung harus bersifat asam. Seperti yang telah dijelaskan pada Bab 64, kelenjar lambung menyekresi sejumlah besar asam hidroklorida. Asam hidroklorida ini disekresi oleh sel-sel parietal (oksintik) di dalam kelenjar pada pH kira-kira 0,8, tetapi pada saat asam hidroklorida

**Gambar 65-1** Pencernaan karbohidrat.



ini disekresi oleh sel-sel parietal (oksintik) di dalam kelenjar pada pH kira-kira 0,8, tetapi pada saat asam hidroklorida bercampur dengan isi lambung dan bersama dengan sekresi dari sel-sel kelenjar non-oksintik lambung, pH lalu berkisar antara 2,0 sampai 3,0 suatu batas asiditas yang cukup tinggi untuk aktivitas pepsin.

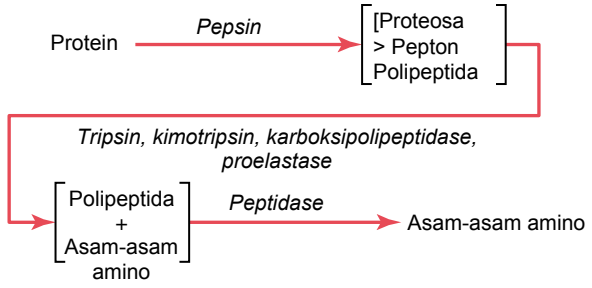
Salah satu gambaran penting pencernaan pepsin adalah kemampuannya untuk mencerna protein *kolagen,* suatu jenis protein albuminoid yang sangat sedikit dipengaruhi oleh enzim-enzim pencernaan lainnya. Kolagen merupakan unsur dasar utama jaringan ikat antarsel daging; oleh karena itu, agar enzim saluran pencernaan dapat menembus daging dan mencerna protein daging lain, hal yang terpenting adalah mencerna serat-serat kolagen tersebut. Akibatnya, orang yang kekurangan pepsin di dalam getah lambung, daging yang dicerna kurang dapat ditembus oleh enzim-enzim pencernaan lain dan, oleh karena itu proses pencernaannya buruk.

Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 65-2, pepsin hanya memulai proses pencernaan protein, biasanya hanya menghasilkan 10 sampai 20 persen dari pencernaan protein total untuk mengubah protein menjadi proteosa, pepton, dan sedikit polipeptida. Pemecahan protein ini terjadi akibat proses hidrolisis pada ikatan peptida di antara asam-asam amino.

**Sebagian Besar Pencernaan Protein merupakan Hasil Kerja Enzim-Enzim Proteolitik Pankreas.** Sebagian besar pencernaan protein terjadi di dalam usus halus bagian atas, di dalam duodenum dan yeyunum, di bawah pengaruh enzim-enzim proteolitik dari sekresi pankreas. Segera setelah masuk dari lambung ke usus halus, produk yang sebagian sudah dipecahkan dari makanan berprotein diserang oleh enzim-enzim proteolitik utama pankreas: *tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidase, dan proelastase,* seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 65-2.

Keduanya, baik tripsin maupun kimotripsin mengurai molekul-molekul protein menjadi polipeptida-polipeptida kecil; karboksipolipeptidase kemudian mengurai asam-asam amino tunggal dari ujung karboksil polipeptida. *Proelastase,* kemudian diubah menjadi *elastase,* yang kemudian mencerna serat-serat elastin yang sebagian mengikat daging bersama-sama.

Hanya persentase kecil protein yang dicerna sepenuhnya menjadi unsur-unsur asam amino oleh getah pankreas. Kebanyakan tinggal sebagai dipeptida dan tripeptida.




**Gambar 65-2** Pencernaan protein.

**Pencernaan Peptida oleh Peptidase-Peptidase di dalam Enterosit yang Melapisi Vili Usus Halus.** Tahap terakhir pencernaan protein di dalam lumen usus dicapai oleh enterosit yang melapisi vili usus halus, terutama di dalam duodenum dan yeyunum. Sel-sel ini memiliki suatu *brush border* yang mengandung beratus-ratus *mikrovili* yang menonjol dari permukaan masing-masing sel. Pada membran sel masing-masing mikrovili ini terdapat banyak *peptidase* yang menonjol keluar melalui membran, tempat peptidase berkontak dengan cairan usus.

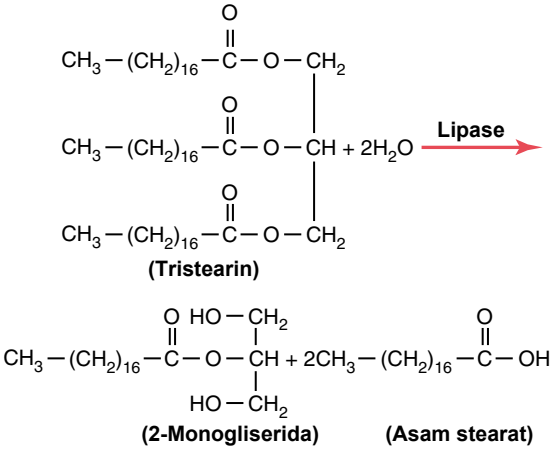
Dua jenis enzim peptidase yang sangat penting adalah, *aminopolipeptidase* dan beberapa *dipeptidase.* Enzim-enzim tersebut bertugas mengurai sisa polipeptida-polipeptida yang besar menjadi bentuk tripeptida dan dipeptida serta beberapa menjadi asam-asam amino. Baik asam amino ditambah dipeptida dan tripeptida dengan mudah ditranspor melalui membran mikrovili ke bagian dalam enterosit.

Akhirnya, di dalam sitosol enterosit terdapat banyak peptidase lain yang spesifik untuk jenis ikatan antara asam amino yang masih tertinggal. Dalam beberapa menit, sebenarnya semua dipeptida dan tripeptida yang masih tertinggal akan dicerna sampai tahap akhir untuk membentuk asam amino tunggal; kemudian asam amino tunggal tersebut dihantarkan ke sisi lain dari enterosit dan dari situ ke dalam darah.

Lebih dari 99 persen produk pencernaan akhir protein yang diabsorbsi merupakan asam amino tunggal, jarang berupa peptida, dan lebih jarang lagi berupa molekui protein utuh. Meskipun demikian molekul protein utuh yang sedikit diabsorpsi ini kadang-kadang dapat menyebabkan gangguan alergi yang berat atau gangguan imunologik, seperti yang didiskusikan dalam Bab 34.

## Pencernaan Lemak

**Lemak dalam Diet.** Sejauh ini lemak yang paling banyak dalam diet adalah lemak netral, yang dikenal sebagai *trigliserida,* yang setiap molekulnya tersusun dari sebuah inti gliserol dan rantai samping tiga asam lemak, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 65-3. Lemak netral merupakan unsur utama dalam bahan makanan yang berasal dari hdwan dan sangat sedikit ada dalam makanan berasal dari tumbuhan.




**Gambar 65-3** Hidrolisis lemak netral yang dikatalisis oleh lipase.

Dalam diet yang biasa juga mengandung sejumlah kecil fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol. Fosfolipid dan ester kolesterol terdiri atas asam lemak dan oleh karena itu dapat dianggap sebagai lemak. Sebaliknya, kolesterol merupakan suatu senyawa sterol yang tidak mengandung asam lemak, tetapi kolesterol memperlihatkan beberapa sifat fisik dan kimia dari lemak; ditambah lagi, kolesterol ini merupakan turunan lemak, dan dimetabolisme seperti lemak. Oleh karena itu, dari segi makanan, kolesterol dianggap sebagai lemak.

**Pencernaan Lemak di dalam Usus.** Sejumlah kecil trigliserida dicerna di *dalam lambung* oleh *lipase lingual* yang disekresi oleh kelenjar lingual di dalam mulut dan ditelan bersama dengan saliva. Jumlah pencernaan ini kurang dari 10 persen dan umumnya tidak penting. Sebaliknya, pada dasarnya semua pencernaan lemak terjadi di dalam usus halus sebagai berikut.

**Tahap Pertama dalam Pencernaan Lemak adalah Emulsifikasi oleh Asam Empedu dan Lesitin.** Tahap pertama dalam pencernaan lemak secara fisik memecah butir *(globule)* lemak menjadi ukuran yang kecil, sehingga enzim pencernaan yang larut air dapat bekerja pada permukaan butir lemak. Proses ini disebut *emulsifikasi lemak,* dan dimulai melalui pengadukan di dalam lambung untuk mencampur lemak dengan produk pencernaan lambung.

Lalu, kebanyakan proses emulsifikasi tersebut terjadi di duodenum di bawah pengaruh *empedu,* sekresi dari hati yang tidak mengandung enzim pencernaan apapun. Akan tetapi, empedu mengandung sejumlah besar garam empedu juga fosfolipid *lesitin.* Keduanya, *tetapi terutama lesitin,* sangat penting untuk emulsifikasi lemak. Gugus-gugus polar (titik terjadinya ionisasi di dalam air) garam empedu dan molekul-molekul lesitin sangat larut-air, sedangkan sebagian besar sisa gugus-gugus molekul keduanya sangat larut-lemak. Oleh karena itu, gugus yang larut-lemak dari sekret hati ini terlarut dalam lapisan permukaan gumpalan lemak, sedangkan gugus polarnya menonjol. Penonjolan gugus polar, selanjutnya, larut dalam cairan encer di sekitarnya, sehingga sangat menurunkan tegangan antar permukaan lemak dan membuat lemak tersebut ikut terlarut.

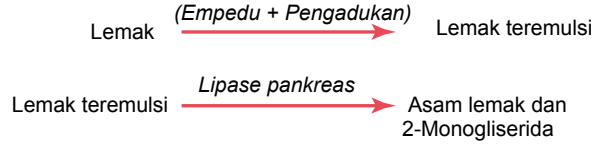
Bila tegangan antar-permukaan butir cairan yang tidak bercampur *(nonmiscible)* ini rendah, cairan yang tidak bercampur ini, melalui pengadukan, dapat dipecah menjadi banyak partikel yang sangat halus akan jauh lebih mudah daripada bila tegangan antar permukaannya tinggi. Akibatnya, fungsi utama garam empedu dan lesitin, terutama lesitin, dalam empedu adalah untuk membuat butir lemak siap untuk dipecah oleh pengadukan dengan air di dalam usus halus. Kerja ini sama seperti yang terjadi pada banyak deterjen yang dipakai pada kebanyakan pembersih rumah tangga untuk membersihkan noda kotoran.

Setiap kali diameter butir lemak secara signifikan mengecil sebagai akibat pengadukan di usus halus, luas permukaan lemak total meningkat berlipat-lipat. Karena diameter rata-rata partikel lemak dalam usus setelah terjadinya emulsifikasi hanya kurang dari 1 gm,ukuran ini menggambarkan peningkatan sebanyak 1.000 kali lipat pada luas permukaan lemak total yang disebabkan oleh proses emulsifikasi.

Enzim lipase merupakan senyawa yang larut-air dan dapat menyerang butir lemak hanya pada permukaannya. Akibatnya, fungsi deterjen garam empedu dan lesitin sangat penting untuk pencernaan lemak.

**Trigliserida Dicerna oleh Lipase Pankreas.** Sejauh ini enzim yang paling penting untuk pencernaan trigliserida adalah *lipase pankreas,* terdapat dalam jumlah sangat banyak di dalam getah pankreas, cukup untuk mencerna dalam 1 menit semua trigliserida yang dicapainya. Selain itu, enterosit dan usus halus juga mengandung lipase tambahan yang dikenal sebagai lipase usus, tetapi enzim ini biasanya tidak diperlukan.

**Produk Akhir Pencernaan Lemak adalah Asam Lemak Bebas.** Sebagian besar trigliserida dalam makanan dipecah oleh




**Gambar 65-4** Pencernaan lemak.

lipase pankreas menjadi *asam lemak* bebas dan *2-monogliserida,* seperti yang tampak pada Gambar 65-4.

**Garam-Garam Empedu Membentuk Misel yang Mempercepat Pencernaan Lemak.** Hidrolisis trigliserida merupakan proses yang sangat reversibel; oleh karena itu, akumulasi monogliserida dan asam lemak bebas di sekitar lemak yang dicerna sangat cepat menghambat pencernaan lebih lanjut. Namun, garam empedu memainkan peran tambahan yang penting dalam memindahkan monogliserida dan asam lemak bebas dari lingkungan pencernaan butir lemak hampir secepat pembentukan produk akhir pencernaan ini. Keadaan ini terjadi dengan cara sebagai berikut.

Garam empedu, saat berada pada konsentrasi yang cukup tinggi di dalam air, mempunyai kecenderungan untuk membentuk *misel,* butiran berbentuk silinder sferis kecil, berdiameter 3 sampai 6 nanometer, dan terdiri dari 20 sampai 40 molekul garam empedu. Misel-misel ini terbentuk karena setiap molekul garam empedu tersusun dari sebuah inti sterol yang sangat larut-lemak, dan satu gugus polar yang sangat larut-air. lnti sterol ini melingkupi lemak yang dicerna, membentuk butir lemak kecil di tengah misel yang telah terbentuk, dengan gugus-gugus polar garam empedu yang menonjol ke luar untuk menutupi permukaan misel. Oleh karena bermuatan negatif, gugus polar ini memungkinkan seluruh butiran misel larut di dalam air cairan pencernaan dan tetap dalam bentuk larutan yang stabil sampai lemak tersebut diabsorbsi ke dalam darah.

Misel garam empedu juga bertindak sebagai medium transpor untuk mengangkut monogliserida dan asam lemak bebas-keduanya relatif tidak larut tanpa misel tersebut menuju *brush border* sel-sel epitel usus. Di sana monogliserida dan asam lemak bebas diabsorbsi ke dalam darah, seperti yang akan dibahas kemudian, sedangkan garam empedu itu sendiri dilepaskan kembali ke dalam kimus untuk dipakai berulang-ulang dalam proses "pengangkutan" ini.

**Pencernaan Ester Kolesterol dan Fosfolipid.** Sebagian besar kolesterol dalam makanan berada dalam bentuk ester kolesterol, yang merupakan kombinasi kolesterol bebas dengan satu molekul asam lemak. Fosfolipid juga mengandung asam lemak di dalam molekulnya. Baik ester kolesterol maupun fosfolipid dihidrolisis oleh dua lipase lain dalam sekresi pankreas untuk membebaskan asam lemak-enzim *hidrolase ester kolesterol* untuk menghidrolisis ester kolesterol dan *fosfolipase* $A_2$ untuk menghidrolisis fosfolipid.

Misel garam empedu mempunyai peran yang sama pada "pengangkutan" kolesterol bebas dan molekul fosfolipid yang sudah dicerna seperti peran pada pengangkutan monogliserida dan asam lemak bebas. Tentu saja, pada dasarnya tidak ada satu pun kolesterol yang dapat diabsorbsi tanpa fungsi dari misel-misel ini.

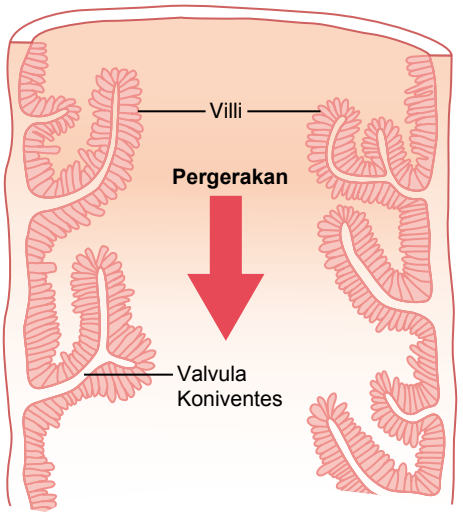
## Prinsip-Prinsip Dasar Absorpsi Gastroinstestinal

Disarankan bahwa pembaca mengulang prinsip-prinsip dasar transpor zat-zat melalui membran sel yang telah dibahas pada Bab 4. Paragraf-paragraf berikut ini memperlihatkan pemakaian khusus proses transpor ini selama absorpsi gastrointestinal.

### Dasar Anatomi Absorpsi

Jumlah cairan total yang harus diabsorbsi setiap hari oleh usus sebanding dengan cairan yang dikonsumsi (kira-kira 1,5 L) ditambah dengan cairan yang disekresikan oleh bermacam-macam sekresi gastrointestinal (kira-kira 7 L). Jadi jumlah totalnya 8 sampai 9 L. Semua kecuali kira-kira 1,5 L dari cairan ini diabsorbsi di usus halus, dan menyisakan hanya 1,5 L untuk melalui katup ileosekal ke dalam kolon setiap harinya.

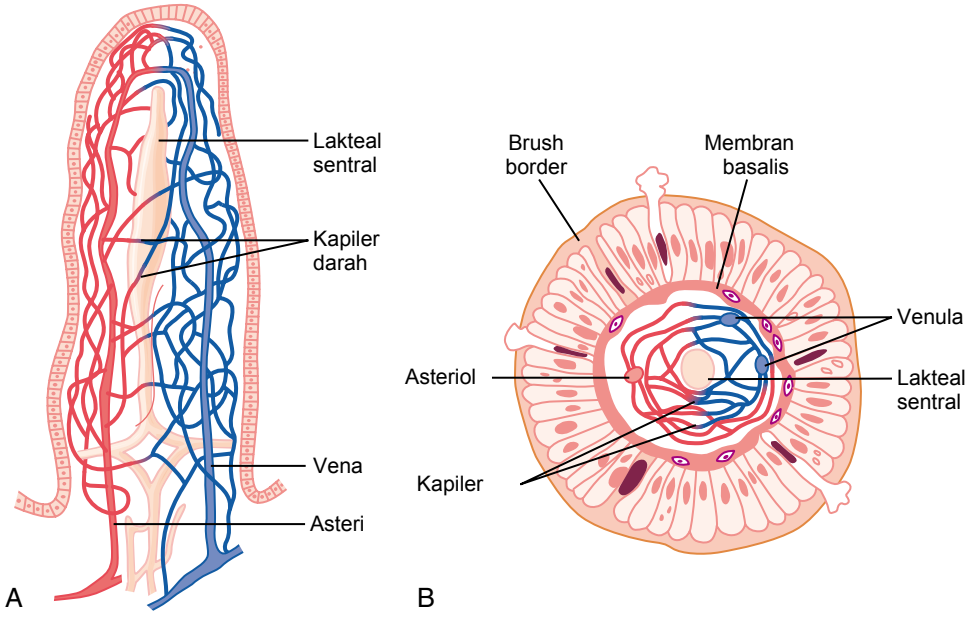
Lambung merupakan daerah saluran pencernaan yang absorpsinya buruk karena tidak memiliki jenis vili yang khas dan membran pengabsorpsi, dan juga karena taut antara sel-sel epitel merupakan taut erat. Hanya ada beberapa zat yang sangat larut dalam lemak, seperti alkohol dan beberapa obat seperti aspirin, dapat diabsorbsi dalam jumlah kecil.



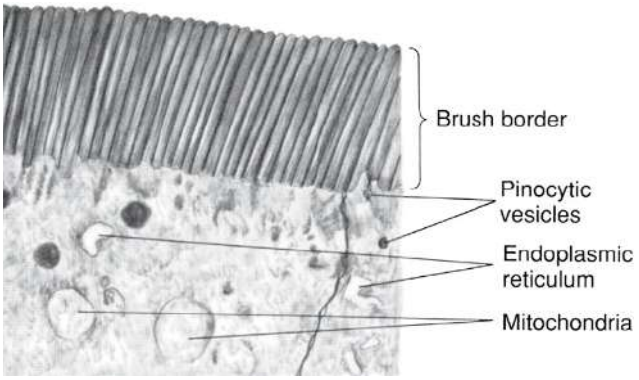

**Gambar 65-5** Potongan memanjang usus halus, tampak valvula koniventes yang dilapisi oleh

**Lipatan Kerckring, Vili dan Mikrovili Meningkatkan Daerah Absorpsi Mukosa Hampir 1.000-Kali.** Gambar 65-5 menunjukkan permukaan absorpsi mukosa usus halus, tampak banyak lipatan yang disebut *valvula koniventes* (atau *lipatan Kerckring*), yang meningkatkan luas permukaan absorpsi mukosa menjadi tiga kali lipat. Lipatan-lipatan ini sebagian besar meluas secara sirkular di sekitar usus dan terutama sangat berkembang di dalam duodenum dan yeyunum. Pada lumen bagian usus tersebut lipatan ini sering menonjol hingga 8 ml ke dalam lumen.

Juga terdapat berjuta-juta *vili* kecil, terletak di seluruh permukaan epitel usus halus sampai dengan katup ileosekal, vili tersebut menonjol kira-kira 1 ml dari permukaan mukosa, seperti yang ditunjukkan pada permukaan valvula koniventes pada Gambar 65-5 dan secara tersendiri pada Gambar 65-6. Vili-vili tersebut terletak sangat dekat satu sama lain pada usus halus bagian atas sehingga saling bersentuhan pada sebagian besar daerahnya, tetapi distribusinya kurang merata pada usus




**Gambar 65-6** Susunan fungsional vilus. A, Irisan memanjang. B, Irisan melintang yang mempertihatkan membran basal di bawah sel-sel epitel dan brush border pada ujung lain sel- sel ini.




**Gambar 65-7** Brush border sel-sel epitel gastroinstestinal, juga dipertihatkan vesikel-vesikel pinositik terabsorpsi, mitokondria, dan retikulum endoplasma yang terletak tepat di bawah brush border. (Sumbangan Dr.William Lockwood.)

halus bagian distal. Adanya vili pada permukaan mukosa memperluas daerah absorpsi total sampai 10 kali lipat lagi.

Jadi, gabungan lipatan Kerckring, vili dan mikrovili akan meningkatkan daerah absorpsi total mukosa 1.000 kali lipat, menghasilkan luas total yang sangat besar, 250 meter persegi atau lebih untuk seluruh usus halus kira-kira satu lapangan tenis.

Akhirnya, setiap sel-sel epitel usus pada masing-masing vilus ditandai oleh satu *brush border,* yang kira-kira terdiri atas 1.000 *mikrovili* dengan panjang 1 pm dan berdiameter 0,1 pm, menonjol ke dalam kimus usus; mikrovili ini dilukiskan pada mikrograf elektron pada Gambar 65-7. Mikrovili ini meningkatkan luas permukaan yang terpapar oleh material-material usus paling sedikit 20 kali lipat lagi.

Gambar 65-6A menunjukkan susunan vili yang umum dalam irisan memanjang, menekankan pada (1) keuntungan pengaturan sistem vaskular untuk absorpsi cairan dan bahan-bahan terlarut ke dalam darah portal, dan (2) susunan pembuluh limfe *"lakteal sentral"* untuk absorpsi ke dalam limfe. Gambar 65-6B menunjukkan irisan melintang suatu vilus, dan Gambar 65-7 menunjukkan banyak *vesikel pinositik* kecil, yang merupakan bagian terlepas membran enterosit yang terlipat ke arah dalam membentuk vesikel cairan terabsorpsi yang terperangkap. sebagai kecil zat diabsorbsi melalui proses fisik *pinositosis.*

Terdapat pula sebagai filamen aktin yang meluas dari badan sel esitel kedalam masing-masing mikrovilus border yang berkontraksi secara ritmis sehingga menyebabkan pergerakkan mikrovili yang terus menerus, menjaga mikrovili agar secara konstan terpapar dengan sejumlah cairan usus yang baru.

## Absorpsi dalam Usus Halus

Absorpsi dari usus halus setiap hari terdiri atas beberapa ratus gram karbohidrat, 100 gram atau lebih lemak, 50 sampai 100 gram asam amino, 50 sampai 100 gram ion, dan 7 sampai 8 L air. *Kapasitas* absorpsi normal usus halus jauh lebih besar dari nilai ini: sebanyak beberapa kilogram karbohidrat per hari, 500 gram lemak per hari, 500 sampai 700 gram protein per hari, dan 20 L air atau lebih per hari. *Usus besar* masih dapat mengabsorbsi air dan ion tambahan, walaupun sedikit sekali mengandung zat nutrisi.

### Absorpsi Air secara Osmosis

**Absorpsi Isosmotik.** Air ditranspor melalui membran usus seluruhnya melalui proses *difusi.* Selanjutnya, difusi ini mengikuti hukum osmosis yang biasa. Oleh karena itu, bila kimus cukup encer, air diabsorbsi melalui mukosa usus ke dalam darah vili hampir seluruhnya melalui osmosis.

Sebaliknya, air juga dapat ditranspor ke arah yang berlawanan dari plasma ke dalam kimus. Keadaan ini terutama terjadi bila larutan hiperosmotik dilepaskan dari lambung masuk ke dalam duodenum. Dalam beberapa menit, sejumlah air akan dihantarkan melalui osmosis untuk membuat kimus isosmotik dengan plasma.

### Absorpsi Ion

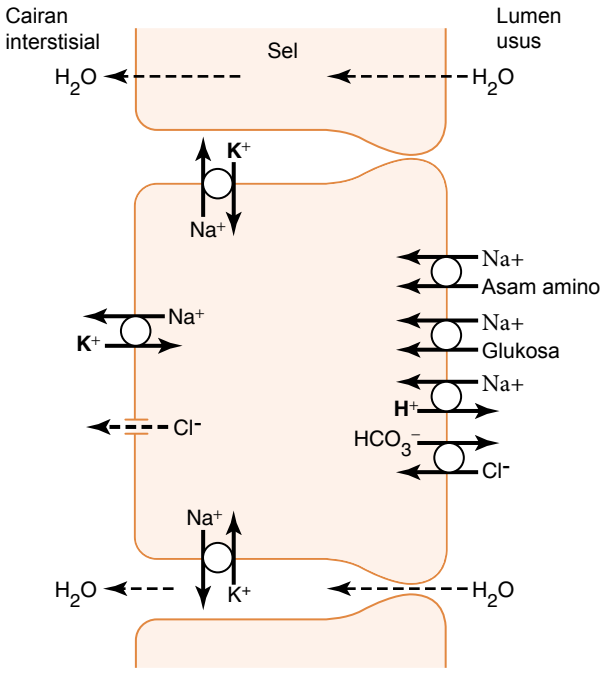
**Natrium secara Aktif Ditranspor melalui Membran Usus.** Dua puluh sampai 30 gram natrium disekresikan melalui sekresi usus setiap harinya. Di samping itu, kebanyakan orang makan 5 sampai 8 gram natrium setiap hari. Karenanya, untuk mencegah kehilangan neto natrium ke dalam feses, usus halus harus mengabsorbsi 25 sampai 35 gram natrium setiap harinya, yang kira-kira sama dengan sepertujuh dari semua natrium yang terdapat di dalam tubuh.

Bila sekresi usus dalam jumlah berarti hilang ke luar, seperti pada diare berat, persediaan natrium tubuh kadang dapat menurun sampai tingkat yang mematikan dalam beberapa jam. Akan tetapi, normalnya, kurang dari 0,5 persen natrium usus hilang dalam feses setiap hari karena diabsorpsi secara cepat melalui mukosa usus. Natrium juga memainkan peranan penting dalam membantu mengabsorpsi gula dan asam-asam amino, seperti yang tampak pada pembahasan selanjutnya.

Mekanisme dasar absorpsi natrium dalam usus ditunjukkan pada Gambar 65-8. Prinsip mekanisme ini, yang telah dibicarakan pada Bab 4, pada dasarnya juga sama dengan prinsip absorpsi natrium dari kandung empedu dan tubulus ginjal seperti yang didiskusikan pada Bab 27.

Tenaga penggerak absorpsi natrium disediakan oleh transpor aktif natrium dari dalam sel epitel melalui bagian basal dan lateral dinding sel masuk ke dalam ruang paraselular. Transpor aktif ini mengikuti hukum yang biasa berlaku untuk transpor aktif: proses ini memerlukan energi, dan proses energi dikatalisis oleh enzim adenosin trifosfat (ATP) yang sesuai di dalam membran sel (lihat Bab 4). Sebagian dari natrium diabsorbsi bersama dengan ion klorida; sebenarnya, ion klorida bermuatan negatif terutama "ditarik" secara pasif oleh muatan listrik positif ion natrium.

Transpor aktif natrium melalui membran basolateral sel mengurangi konsentrasi natrium di dalam sel sampai ke nilai yang rendah mEq/L), seperti yang ditunjukkan pada Gambar 65-8. Oleh karena konsentrasi natrium dalam kimus normalnya kira-kira 142 mEq/L (yaitu, hampir sama dengan konsentrasi natrium dalam plasma), natrium bergerak menuruni gradien elektrokimia yang tinggi dari kimus melalui *brush border* sel epitel masuk ke dalam sitoplasma sel. Natrium juga ikut ditranspor melalui membran *brush border* oleh beberapa protein




**Gambar 65-8** Absorpsi natrium, klorida, glukosa dan asam amino melalui epitel usus. Perhatikan juga absorpsi osmotik air (yaitu, air "mengikuti" natrium melewati membran epitel).

karier spesifik, termasuk (1) ko-transporter natrium-glukosa, (2) ko-transporter natrium-asam amino, dan (3) penukar natrium-hidrogen. Fungsi transporter-transporter ini sama dengan yang di tubulus ginjal, digambarkan pada Bab 27, dan masih menyediakan banyak ion natrium untuk ditranspor oleh sel epitel masuk ke dalam ruang paraselular. Pada saat yang sama mereka juga memungkinkan terjadinya absorpsi aktif sekunder glukosa dan asam amino, dilakukan oleh pompa aktif Na+ -K+ ATPase pada membran basolateral.

**Osmosis Air.** Tahap selanjutnya dalam proses transpor adalah osmosis air melalui jalur transelular dan paraselular. Osmosis ini terjadi karena gradien osmotik yang besar telah dibentuk oleh peningkatan konsentrasi ion dalam ruang paraselular. Sebagian besar osmosis ini terjadi melalui taut erat di antara batas apikal sel-sel epitel (jalur paraselular), tetapi banyak juga terjadi melalui sel itu sendiri (jalur transelular). Dan pergerakan osmotik air menciptakan aliran air ke dalam dan melewati ruang paraselular dan, akhirnya, masuk ke dalam sirkulasi darah vilus.

**Aldosteron Sangat Meningkatkan Absorpsi Natrium.** Bila seseorang mengalami dehidrasi, sejumlah besar aldosteron hampir selalu disekresikan oleh korteks kelenjar adrenal. Aldosteron ini dalam waktu 1 sampai 3 jam akan menyebabkan peningkatan aktivasi semua enzim dan mekanisme transpor untuk semua aspek absorpsi natrium oleh epitel usus; dan peningkatan absorpsi natrium selanjutnya menyebabkan peningkatan sekunder absorpsi ion klorida, air, dan beberapa zat lain.

Efek aldosteron ini terutama penting di dalam kolon agar tidak terjadi kehilangan natrium klorida di dalam feses dan juga sedikit saja kehilangan air. Jadi, fungsi aldosteron ini dalam saluran usus sama dengan efek yang dicapai oleh aldosteron di dalam tubulus ginjal, yang juga bekerja untuk menahan natrium klorida dan air di dalam tubuh saat seseorang mengalami dehidrasi.

**Absorpsi Ion Klorida dalam Usus Halus.** Pada usus halus bagian atas, absorpsi ion klorida berlangsung cepat dan berlangsung terutama melalui difusi yaitu, absorpsi ion natrium melalui epitel menciptakan suasana elektronegatif dalam kimus dan suasana elektropositif di ruang paraselular di antara sel epitel. Kemudian ion klorida bergerak sepanjang gradien listrik ini "mengikuti" ion natrium. Klorida juga diabsorpsi melewati membran *brush border* bagian dari ileum dan usus besar oleh membran *brush border* penukar klorida-bikarbonat, klorida keluar dari sel pada membran basolateral melalui kanal klorida.

**Absorpsi Ion Bikarbonat dalam Duodenum dan Yeyunum.** Sering, sejumlah besar ion bikarbonat harus direabsorbsi dari usus halus bagian atas akibat banyaknya ion bikarbonat yang disekresikan ke dalam duodenum baik dari sekresi pankreas maupun empedu. Ion bikarbonat diabsorbsi secara tidak langsung dengan cara berikut. Bila ion natrium diabsorbsi, ion hidrogen dalam jumlah sedang disekresikan ke dalam lumen usus untuk ditukar dengan beberapa natrium. Ion hidrogen ini kemudian akan bergabung dengan ion bikarbonat untuk membentuk asam karbonat ($H_2CO_3$), yang kemudian berdisosiasi untuk membentuk air dan karbon dioksida. Air tetap tinggal sebagai bagian dari kimus di dalam usus, tetapi karbon dioksida sudah siap diabsorbsi ke dalam darah dan secara berturutan diekspirasi melalui paru. Jadi inilah yang disebut "absorpsi aktif ion bikarbonat." Mekanisme ini merupakan mekanisme yang sama yang terjadi pada tubulus ginjal.

### Sekresi Ion Bikarbonat di dalam Ileum dan Usus Besar-Absorpsi Ion Klorida secara Bersamaan

Sel-sel epitel pada permukaan vili di dalam ileum dan pada semua permukaan usus besar memiliki suatu kemampuan khusus untuk menyekresikan ion-ion bikarbonat untuk ditukar dengan ion klorida (lihat Gambar 65-8). Hal ini penting karena pertukaran tersebut menyediakan ion bikarbonat alkalis yang menetralkan produk asam yang dibentuk oleh bakteri di dalam usus besar.

**Sekresi Ion Klorida, Ion Natrium, dan Air yang Ekstrem dari Epitel Usus Besar pada Beberapa Tipe Diare.** Jauh di dalam ruang antara lipatan epitel usus terdapat sel-sel epitel imatur yang terus-menerus membelah untuk membentuk sel-sel epitel baru. Sel-sel ini kemudian menyebar keluar melewati permukaan luminal usus. Saat masih berada pada bagian dalam lipatan, sel-sel epitel ini menyekresikan natrium klorida dan air ke dalam lumen usus. Sekresi ini kemudian direabsorbsi oleh sel-sel epitel yang lebih tua di luar lipatan, sehingga menghasilkan aliran air untuk menyerap hasil pencernaan usus.

Toksin kolera dan beberapa tipe bakteri diare yang lain dapat sangat merangsang sekresi lipatan epitel tersebut sehingga sekresi ini sering menjadi lebih banyak daripada yang dapat direabsorbsi, jadi kadang-kadang menyebabkan hilangnya 5 sampai 10 L air dan natrium klorida setiap hari dalam bentuk *diare*. Dalam waktu 1 sampai 5 hari, banyak pasien yang terin-

feksi berat akan meninggal karena kehilangan cairan ini saja.

Sekresi diare yang ekstrem diawali oleh masuknya subunit toksin kolera ke dalam sel epitel. Sekresi ini merangsang pembentukan adenosin monofosfat siklik secara berlebihan, yang membuka sangat banyak kanal klorida, membuat ion klorida mengalir dengan cepat dari dalam sel ke dalam kripta usus. Sebaliknya, keadaan ini diduga mengaktifkan pompa natrium yang memompa ion-ion natrium ke dalam kripta untuk keluar bersama dengan ion klorida. Akhirnya, semua natrium klorida yang berlebihan ini juga menyebabkan osmosis air yang ekstrem dari darah, sehingga mengakibatkan aliran cairan yang cepat bersama dengan garam. Semua kelebihan cairan ini akan menyapu sebagian besar bakteri dan berguna untuk melawan penyakit, tetapi terlalu banyak hal-hal baik dapat bersifat mematikan karena dapat terjadi dehidrasi berat pada seluruh tubuh. Pada banyak keadaan, hidup pasien kolera dapat diselamatkan dengan pemberian larutan natrium klorida dalam jumlah yang sangat besar untuk menggantikan kehilangannya.

**Absorpsi Aktif Kalsium, Besi, Kalium, Magnesium dan Fosfat.** *Ion kalsium* secara aktif diabsorbsi ke dalam darah terutama dari duodenum, dan jumlah absorpsi ion kalsium dikontrol sangat tepat untuk memenuhi kebutuhan harian tubuh terhadap kalsium. Satu faktor penting yang mengontrol absorpsi kalsium adalah hormon paratiroid yang disekresi oleh kelenjar paratiroid, dan yang lain adalah *vitamin D. Hormon paratiroid* mengaktifkan vitamin D, dan vitamin D yang teraktivasi selanjutnya akan sangat meningkatkan absorpsi kalsium. Efek-efek ini akan dibicarakan pada Bab 79.

*Ion besi* juga secara aktif diabsorbsi dari usus halus. Prinsip absorpsi besi dan pengaturan absorpsinya agar sesuai dengan kebutuhan tubuh terhadap besi, terutama untuk pembentukan hemoglobin, didiskusikan pada Bab 32.

*Kalium, magnesium, fosfat dan mungkin masih ada ion-ion lain* dapat diabsorbsi secara aktif melalui mukosa usus. Pada umumnya, ion-ion monovalen diabsorbsi dengan mudah dan dalam jumlah besar. Sebaliknya, ion-ion bivalen normalnya hanya diabsorbsi dalam jumlah sedikit; contohnya, absorpsi maksimum ion kalsium hanya 1/50 besarnya absorpsi normal ion natrium. Untungnya, hanya sejumlah kecil ion-ion bivalen yang secara normal diperlukan sehari-hari oleh tubuh.

## Absorpsi Zat-Zat Nutrisi

### Karbohidrat Terutama Diabsorpsi sebagai Monosakarida

Pada dasarnya semua karbohidrat di dalam makanan diabsorbsi dalam bentuk monosakarida; hanya sejumlah kecil yang diabsorbsi sebagai disakarida dan hampir tidak ada sebagai senyawa karbohidrat yang lebih besar. Sejauh ini monosakarida yang paling banyak diabsorbsi adalah *glukosa,* biasanya mencakup lebih dari 80 persen kalori karbohidrat yang diabsorbsi. Alasannya adalah bahwa glukosa merupakan produk pencernaan akhir dari makanan karbohidrat kita yang paling banyak, yaitu tepung. Sisanya 20 persen dari monosakarida yang diabsorbsi hampir seluruhnya terdiri atas *galaktosa* dan *fruktosa,* galaktosa berasal dari susu dan fruktosa merupakan salah satu monosakarida yang dicerna dari gula tebu.

Sebenarnya semua monosakarida diserap melalui proses transpor aktif. Pertama, mari kita diskusikan mengenai penyerapan glukosa.

**Glukosa Ditranspor melalui Mekanisme Ko-Transpor Natrium.** Pada keadaan tidak ada transpor natrium melewati membran usus, sebenarnya tidak ada glukosa yang dapat diabsorbsi. Alasan untuk pernyataan ini adalah bahwa penyerapan glukosa terjadi dalam suatu bentuk ko-transpor dengan transpor aktif natrium (lihat Gambar 65-8).

Ada dua tingkat transpor natrium yang melewati membran usus. Pertama adalah transpor aktif ion natrium melalui membran basolateral sel-sel epitel usus ke dalam darah, dengan demikian mengurangi natrium yang berada di dalam sel epitel. Kedua, penurunan natrium di dalam sel ini kemudian menyebabkan natrium dari lumen usus bergerak melewati *brush border* sel-sel epitel ke bagian dalam sel melalui suatu proses *transpor aktif sekunder.* Untuk itu, ion natrium bergabung dengan suatu protein *transpor,* tetapi protein transpor tidak akan mentranspor natrium ke dalam sel sampai protein itu juga bergabung dengan beberapa zat lain yang tepat seperti glukosa. Glukosa usus juga bergabung secara bersamaan dengan protein transpor yang sama, dan kemudian keduanya baik ion natrium dan molekul glukosa ditranspor bersama-sama ke bagian dalam sel. Jadi, konsentrasi natrium yang rendah di dalam sel inilah yang "menarik" natrium ke bagian dalam sel dan glukosa ikut masuk bersama dengannya pada saat yang sama. Sekali berada di dalam sel epitel, protein transpor dan enzim-enzim lain menyebabkan difusi terfasilitasi glukosa melalui membran basolateral sel ke dalam ruang paraselular dan dari sana ke dalam darah.

Sebagai ringkasan, transpor aktif awal natrium yang melewati membran basolateral sel epitel usus inilah yang menyediakan daya tenaga akhir untuk menggerakkan glukosa juga melewati membran tersebut.

**Absorpsi Monosakarida Lain.** Galaktosa ditranspor melalui mekanisme yang hampir sama dengan glukosa. Sebaliknya, transpor fruktosa tidak terjadi melalui mekanisme ko-transpor natrium. Justru, fruktosa ditranspor sepenuhnya melalui difusi terfosforilasi melewati epitel usus tetapi tidak berpasangan dengan transpor natrium.

Banyak fruktosa, saat memasuki sel menjadi terfosforilasi, kemudian dikonversikan menjadi glukosa, dan akhirnya ditranspor ke dalam darah. Karena fruktosa tidak dikotranspor dengan natrium, kecepatan transpor seluruhnya hanya sekitar setengah dari glukosa dan galaktosa.

### Absorpsi Protein sebagai Dipeptida, Tripeptida, atau Asam Amino

Seperti yang sudah dijelaskan lebih awal dalam bab ini, kebanyakan protein, setelah dicerna, diserap melalui membran luminal sel-sel epitel usus dalam bentuk dipeptida, tripeptida, dan beberapa asam amino bebas. Sebagian besar energi untuk transpor ini disuplai oleh mekanisme ko-transpor natrium dalam

cara yang sama seperti terjadinya ko-transpor natrium dari glukosa. Untuk itu, kebanyakan peptida atau molekul asam amino bergabung dalam membran mikrovilus sel dengan suatu protein transpor khusus yang membutuhkan penggabungan dengan natrium sebelum transpor dapat terjadi. Setelah bergabung, ion natrium kemudian bergerak melewati gradien elektrokimianya ke bagian dalam sel dan menarik asam amino atau peptida bersama dengannya. Ini disebut sebagai *ko-transpor* (atau *transpor aktif sekunder) asam amino dan peptida* (lihat Gambar 65-8). Beberapa asam amino tidak membutuhkan mekanisme ko-transpor natrium ini tetapi sebaliknya ditranspor oleh protein transpor membran khusus dalam cara yang sama seperti fruktosa ditranspor, yaitu melalui difusi terfasilitasi.

Paling sedikit lima jenis protein transpor untuk mentranspor asam amino dan peptida telah ditemukan di dalam membran luminal sel-sel epitel usus. Pelipatgandaan protein transpor ini dibutuhkan karena ada berbagai macam penggabungan yang dimiliki oleh masing-masing asam-asam amino dan peptida.

### Absorpsi Lemak

Pada awal bab ini telah ditekankan bahwa ketika lemak dicerna untuk membentuk monogliserida dan asam lemak bebas, kedua produk akhir pencernaan ini pertama-tama akan larut dalam gugus pusat lipid dari *misel empedu.* Oleh karena dimensi molekulernya, misel hanya berdiameter 3 sampai 6 nanometer, dan juga karena muatan luarnya yang sangat tinggi, zat-zat ini dapat larut dalam kimus. Dalam bentuk ini, monogliserida dan asam lemak bebas ditranspor ke permukaan mikrovili *brush border* sel usus dan kemudian menembus ke dalam ceruk di antara mikrovili yang bergerak dengan kuat. Di sini, keduanya baik monogliserida dan asam lemak segera berdifusi keluar misel dan masuk ke bagian dalam sel epitel yang dapat terjadi karena lipid juga larut dalam membran sel epitel. Proses ini meninggalkan misel empedu tetap di dalam kimus, yang selanjutnya akan melakukan fungsinya berkali-kali untuk membantu mengabsorbsi lebih banyak monogliserida dan asam lemak lagi.

Dengan demikian, misel melakukan fungsi "pengangkutan" yang sangat penting untuk absorpsi lemak. Adanya misel empedu dalam jumlah yang sangat banyak, menyebabkan lebih kurang 97 persen lemak diabsorbsi; bila tidak ada misel empedu, normalnya hanya 40 sampai 50 persen lemak yang dapat diabsorbsi.

Setelah memasuki sel epitel, asam lemak dan monogliserida diambil oleh retikulum endoplasma halus sel; di sini, asam lemak dan monogliserida tersebut terutama digunakan untuk membentuk trigliserida baru yang selanjutnya dilepaskan dalam bentuk *kilomikron* melalui bagian basal sel epitel, mengalir ke atas melalui duktus limfe torasikus dan masuk ke dalam aliran darah.

**Absorpsi Langsung Asam Lemak ke dalam Darah Portal.** Sejumlah kecil asam lemak rantai pendek dan asam lemak rantai sedang, seperti asam-asam lemak dari lemak susu, diabsorbsi langsung masuk ke dalam darah portal dan tidak dikonversi menjadi trigliserida dan diabsorbsi melalui sistem limfatik. Penyebab perbedaan antara absorpsi asam lemak rantai pendek dan rantai panjang ini adalah bahwa asam lemak rantai pendek lebih larut-air dan kebanyakan tidak direkonversi menjadi trigliserida oleh retikulum endoplasma. Keadaan ini memungkinkan difusi langsung asam lemak rantai pendek ini dari sel epitel usus langsung ke dalam darah kapiler vili usus.

## Absorpsi dalam Usus Besar: Pembentukan Feses

Kira-kira 1.500 ml kimus secara normal melewati katup ileosekal ke dalam usus besar setiap harinya. Sebagian besar air dan elektrolit di dalam kimus ini diabsorbsi di dalam kolon, biasanya meninggalkan kurang dari 100 ml cairan untuk diekskresikan dalam feses. Juga, pada dasarnya semua ion diabsorbsi, hanya meninggalkan 1 sampai 5 mEq masing-masing ion natrium dan klorida untuk hilang dalam feses.

Sebagian besar absorpsi dalam usus besar terjadi pada pertengahan proksimal kolon, sehingga bagian ini dinamakan *kolon pengabsorbsi,* sedangkan kolon bagian distal pada prinsipnya berfungsi sebagai tempat penyimpanan feses sampai waktu yang tepat untuk ekskresi feses dan oleh karena itu disebut *kolon penyimpan.*

**Absorpsi dan Sekresi Elektrolit dan Air.** Mukosa usus besar seperti juga mukosa usus halus, mempunyai kemampuan absorpsi aktif natrium yang tinggi, dan gradien potensial listrik yang diciptakan oleh absorpsi natrium juga menyebabkan absorpsi klorida. Taut erat di antara sel-sel epitel dan epitel usus besar jauh lebih erat daripada taut erat di usus halus. Keadaan tersebut mencegah difusi kembali ion dalam jumlah bermakna melalui taut ini, sehingga memungkinkan mukosa usus besar untuk mengabsorbsi ion natrium jauh lebih sempurna yaitu, melawan gradien konsentrasi yang jauh lebih tinggi dari pada yang terjadi di usus halus. Hal ini terutama terjadi saat terdapat sejumlah besar aldosteron karena aldosteron sangat meningkatkan kemampuan transpor natrium.

Selain itu, seperti yang berlangsung di bagian distal usus halus, mukosa usus besar menyekresi *ion bikarbonat s*ementara secara bersamaan mengabsorbsi ion klorida dalam jumlah yang sama dalam proses transpor pertukaran yang telah dijelaskan sebelumnya. Bikarbonat membantu menetralisasi produk akhir asam dan kerja bakteri di dalam usus besar.

Absorpsi ion natrium dan klorida menciptakan gradien osmotik di sepanjang mukosa usus besar, yang kemudian menyebabkan absorpsi air.

**Kemampuan Absorpsi Maksimal Usus Besar.** Usus besar dapat mengabsorbsi maksimal 5 sampai 8 L cairan dan elektrolit setiap hari. Bila jumlah total cairan yang masuk usus besar melalui katup ileosekal atau melalui sekresi usus besar melebihi jumlah ini, kelebihan cairan akan muncul dalam feses sebagai diare. Seperti yang sudah ditulis lebih awal pada bab ini, toksin kolera atau infeksi bakteri tertentu lainnya sering menyebabkan kripta pada ileum terminalis dan usus besar menyekresikan 10 L atau lebih cairan setiap harinya, menimbulkan diare berat dan sering mematikan.

Kerja Bakteri dalam Kolon. *Banyak bakteri, khususnya basil kolon, bahkan terdapat secara normal pada kolon pengabsorpsi.* Bakteri-bakteri ini mampu mencerna sejumlah kecil selulosa, dengan cara ini menyediakan beberapa kalori nutrisi tambahan untuk tubuh. Pada hewan-hewan herbivora, sumber energi ini sangat berarti, walaupun hal ini tidak penting pada manusia.

Kerja Bakteri dalam Kolon. Banyak bakteri, khususnya basil kolon, bahkan terdapat secara normal pada kolon pengabsorpsi. Bakteri-bakteri ini mampu mencerna sejumlah kecil selulosa, dengan cara ini menyediakan beberapa kalori nutrisi tambahan untuk tubuh. Pada hewan-hewan herbivora, sumber energi ini sangat berarti, walaupun hal ini tidak penting pada manusia.

Zat-zat lain yang terbentuk sebagai akibat aktivitas bakteri adalah vitamin K, vitamin B12, tiamin, riboflavin, dan bermacam-macam gas yang menyebabkan *flatus* di dalam kolon, khususnya karbon dioksida, gas hidrogen, dan metan. Vitamin K yang dibentuk oleh bakteri sangat penting karena jumlah vitamin ini dalam makanan yang dikonsumsi sehari-hari normalnya kurang untuk mempertahankan koagulasi darah yang adekuat.

**Komposisi Feses.** Normalnya feses terdiri atas tiga perempat *air* dan seperempat *bahan-bahan padat* yang tersusun atas 30 persen *bakteri mati,* 10 sampai 20 persen lemak, 10 sampai 20 persen *bahan anorganik,* 2 sampai 3 persen protein, dan 30 persen *serat-serat makanan* yang tidak dicerna dan unsur-unsur kering dari getah pencernaan, seperti pigmen empedu dan sel-sel epitel yang terlepas. Warna cokelat feses disebabkan oleh *sterkobilin* dan *urobilin,* yang berasal dari bilirubin. Bau feses terutama disebabkan oleh produk kerja bakteri; produk ini bervariasi dari satu orang ke orang lainnya, bergantung pada flora bakteri kolon masing-masing orang dan pada jenis makanan yang dimakan. Produk yang benar-benar mengeluarkan bau meliputi *indol, skatol, merkaptan,* dan *hidrogen sulfida.*

## Daftar Pustaka


Barrett KE: New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function, *Adv Physiol Educ* 32:25, 2008.

Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects, *Annu Rev Physiol* 62:535, 2000.

Black DD: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G519, 2007.

Brber S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.

Brber S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology, *Physiology (Bethesda)* 23:95, 2008.

Bronner F: Recent developments in intestinal calcium absorption, *Nutr Rev* 67:109, 2009.

Daniel H: Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport, *Annu Rev Physiol* 66:361, 2004.

Field M: Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrheai *Clin Invest* 111:931, 2003.

Hui DY, Labonte ED, Howles PN: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. III. Intestinal transporters and cholesterol absorption, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G839, 2008.

Iqbal J, Hussain MM: Intestinal lipid absorption, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E1183, 2009.

Kultak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ: Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease, *Gastroenterology* 126:322, 2004.

Kunzelmann K, Matl M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease, *Physiol Rev* 82:245, 2002.

Leturque A, Brot-Laroche E, Le Galt M: GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E985, 2009.

Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracetlutar packaging and secretion of chylomicrons, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G645, 2007.

Pacha J: Development of intestinal transport function in mammals, *Physiol Rev* 80:1633, 2000.

Rothman S, Liebow C, Isenman L: Conservation of digestive enzymes, *Physiol Rev* 82:1, 2002.

Schulzke JD, Ploeger S, Amasheh M, et at: Epithetiat tight junctions in intestinal inftammation, *Ann N Acad Sci* 1165:294, 2009.

Stevens CE, Hume ID: Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients, *Physiol Rev* 78:393, 1998.

West AR, Oates PS: Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies, *World J Gastroenterol* 14:4101, 2008.

Williams KJ: Molecular processes that handle-and mishandle-dietary tipids, *J Clin Invest* 118:3247, 2008.

Zachos NC, Kovbasnjuk O, Donowitz M: Regulation of intestinal electroneutral sodium absorption and the brush border Na+/H+ exchanger by intraceltular calcium, *Ann N Acad Sci* 1165:240, 2009.

# Fisiologi Gangguan Gastrointestinal



Pengobatan yang efektif untuk kebanyakan gangguan gastrointestinal bergantung kepada pengetahuan dasar mengenai fisiologi gastrointestinal. Oleh karena itu, tujuan dari bab ini adalah membahas beberapa tipe malfungsi gastrointestinal yang mewakili, yang mempunyai dasar fisiologis khusus atau akibatnya.

## Gangguan Menelan dan Gangguan Esofagus

**Paralisis Mekanisme Menelan.** Kerusakan saraf otak, kelima, kesembilan, atau kesepuluh dapat menyebabkan paralisis bagian-bagian yang bermakna dari mekanisme menelan. Juga, beberapa penyakit, seperti *poliomielitis* atau *ensefalitis*, dapat menghalangi proses menelan yang normal dengan merusak pusat menelan pada batang otak. Akhirnya, kelumpuhan otot-otot menelan, seperti yang terjadi pada distrofi otot atau pada kegagalan transmisi neuromuskular pada *miasteniagravis* atau *botulisme,* juga dapat menghalangi proses menelan yang normal.

Jika mekanisme menelan mengalami paralisis total atau sebagian, gangguan yang terjadi dapat mencakup (1) hilangnya semua tindakan menelan sehingga menelan tidak terjadi sama sekali, (2) kegagalan glotis untuk menutup, sehingga makanan tidak masuk ke esofagus, melainkan masuk ke paru, dan (3) kegagalan palatum mole dan uvula untuk menutup *nares* posterior sehingga makanan masuk ke hidung selama menelan.

Salah satu contoh paralisis mekanisme menelan yang paling berat terjadi jika pasien berada pada keadaan anestesi dalam. Sering kali, saat di meja operasi, pasien memuntahkan sejumlah besar materi dari lambung ke dalam faring; kemudian, bukannya menelan kembali materi tersebut, malah masuk ke trakea karena obat anestesi telah memblok mekanisme refleks menelan. Akibatnya, pasien kadang-kadang tersedak sampai meninggal akibat muntahannya sendiri.

**Akalasia dan Megaesofogus.** *Akalasia* adalah keadaan sfingter esofagus bawah yang gagal berelaksasi selama menelan. Akibatnya, makanan yang ditelan ke dalam esofagus gagal untuk masuk ke dalam lambung melewati esofagus. Penelitian patologi telah menunjukkan kerusakan pada jaringan saraf pleksus mienterikus pada dua pertiga bagian bawah esofagus. Hasilnya, otot esofagus bagian bawah tetap berkontraksi secara spastis, dan pleksus mienterikus kehilangan kemampuannya untuk mentransmisikan sinyal yang menimbulkan "relaksasi reseptif" dan sfingter gastroesofageal ketika makanan mencapai sfingter ini selama menelan.

Jika akalasia menjadi berat, esofagus sering tidak bisa mengosongkan makanan yang ditelan ke dalam lambung untuk beberapa jam, padahal waktu yang normal adalah beberapa detik. Setelah berbulan-bulan dan bertahun-tahun, esofagus menjadi sangat membesar sampai sering kali dapat menampung sebanyak satu Iiter makanan, yang sering menjadi terinfeksi dan membusuk selama periode stasis esofagus yang lama. Infeksi juga dapat mengakibatkan ulserasi mukosa esofagus, kadang-kadang menimbulkan nyeri substernal hebat atau bahkan ruptur dan kematian. Manfaat yang cukup besar dapat dicapai dengan meregangkan ujung bawah esofagus dengan menggunakan balon yang dikembangkan pada ujung tuba esofagus yang ditelan. Obat-obatan antispasmodik (obat-obat yang merelaksasi otot polos) juga dapat membantu.

## Gangguan-Gangguan Lambung

**Gastritis—Peradangan Mukosa Lambung.** Gastritis kronis yang ringan sampai sedang sangat umum pada masyarakat secara keseluruhan, terutama pada usia paruh baya dan lanjut usia

Peradangan dan gastritis dapat hanya superfisial sehinga tidak begitu berbahaya, atau dapat menembus secara dalam ke dalam mukosa lambung, pada kasus-kasus yang berlangsung lama, menyebabkan atrofi mukosa lambung yang hampir lengkap. Pada beberapa kasus, gastritis dapat menjadi sangat akut dan berat, dengan ekskoriasi ulserativa mukosa lambung oleh sekresi peptik lambung sendiri.

Penelitian menunjukkan bahwa banyak gastritis disebabkan oleh infeksi bakterial kronis pada mukosa lambung. Gangguan ini dapat diobati sempurna dengan suatu rangkaian pengobatan antibiotika yang intensif.

Selain itu, beberapa bahan makanan tertentu yang bersifat iritatif dapat secara khusus sangat merusak sawar mukosa pelindung lambung yaitu, terhadap kelenjar mukus dan terhadap taut epitel yang erat *(tight epithelial junctions)* di antara sel pelapis lambung sering menyebabkan gastritis akut atau kronis berat. Dua dari bahan paling umum adalah *alkohol* atau *aspirin* yang berlebihan.

**Sawar Lambung dan Penetrasinya pada Gastritis.** Absorpsi makanan dari lambung langsung ke dalam darah normalnya sangat rendah. Derajat absorpsi yang rendah ini terutama disebabkan oleh dua gambaran spesifik mukosa lambung: (1) lambung dilapisi oleh sel-sel mukosa yang sangat resistan, yang

menyekresi mukus kental dan lengket, dan (2) mukosa lambung mempunyai taut erat (tight junctions) antara sel-sel epitel yang berdekatan. Dua hal ini bersama-sama ditambah dengan hambatan-hambatan absorpsi lambung yang lain disebut "sawar lambung:'

Secara normal sawar lambung cukup resistan terhadap difusi sehingga sekalipun ion hidrogen cairan lambung berkonsentrasi tinggi (rata-rata sekitar 100.000 kali konsentrasi ion hidrogen dalam plasma) jarang berdifusi bahkan untuk jarak yang berdekatan sekalipun, melalui mukus di sepanjang membran epitel. Pada gastritis, permeabilitas sawar sangat meningkat. Ion hidrogen kemudian berdifusi ke dalam epitel lambung, mengakibatkan kerusakan tambahan dan menimbulkan lingkaran setan kerusakan dan atrofi mukosa lambung progresif. Peristiwa ini juga mengakibatkan mukosa lambung rentan terhadap pencernaan oleh enzim peptik pencernaan, sehingga sering menyebabkan *ulkus lambung.*

**Gastritis Kronis Dapat Menyebabkan Atrofi Lambung dan Kehillangan Sekresi Lambung.** Pada banyak orang dengan gastritis kronis, mukosa secara bertahap menjadi semakin atrofi hingga sedikit atau tidak ada sekret pencernaan kelenjar lambung yang tersisa. Juga dianggap bahwa beberapa orang mempunyai autoimunitas terhadap mukosa lambung, ini juga akhirnya menyebabkan atrofi lambung. Hilangnya sekret lambung pada atrofi lambung menimbulkan *aklorhidria,* dan kadang-kadang menimbulkan *anemia pernisiosa.*

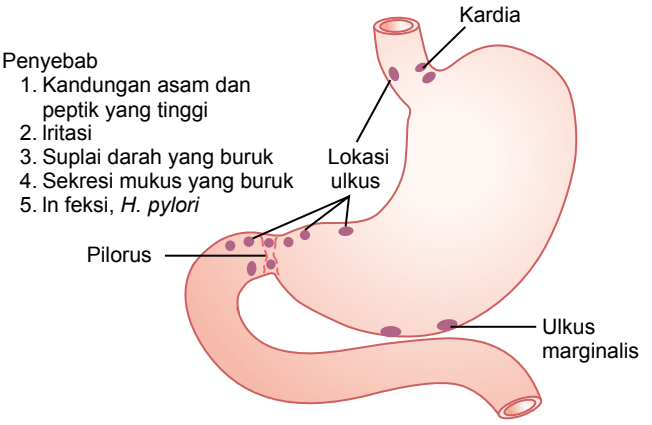
**Aklorhidria (dan Hipoklorhidria).** Secara sederhana *Aklorhidria* berarti lambung gagal menyekresi asam hidroklorida: hal ini didiagnosis bila pH sekresi lambung gagal turun di bawah 6,5 setelah perangsangan maksimal. *Hipoklorhidria* berarti sekresi asam berkurang. Biasanya, bila asam tidak disekresi, pepsin juga tidak disekresi; bahkan bila disekresi, hilangnya asam menghambat fungsi pepsin karena pepsin membutuhkan medium asam untuk bekerja.

**Atrofi Lambung Dapat Menyebabkan Anemia Pernisiosa.**
Anemia pernisiosa sering menyertai atrofi lambung dan aklorhidria. Sekresi lambung yang normal mengandung glikoprotein yang disebut *faktor intrinsik,* disekresi oleh sel parietal yang sama dengan yang menyekresi asam hidroklorida. Faktor intrinsik harus ada untuk absorpsi vitamin $B_{12}$ yang adekuat dari ileum. Jadi, faktor intrinsik bergabung dengan vitamin $B_{12}$ dalam lambung dan melindunginya dari pencernaan dan penghancuran selama menuju usus halus. Kemudian, ketika kompleks faktor intrinsik vitamin $B_{12}$ mencapai ileum terminalis, faktor intrinsik berikatan dengan reseptor pada permukaan epitel ileum. Hal ini selanjutnya membuat vitamin $B_{12}$ dapat diabsorbsi.

Pada keadaan tidak ditemukan faktor intrinsik, hanya sekitar 1/50 vitamin $B_{12}$ yang diabsorbsi. Tanpa faktor intrinsik, vitamin $B_{12}$ dalam jumlah yang cukup tidak dapat diperoleh dari makanan untuk membuat sel darah merah muda yang baru terbentuk menjadi dewasa di dalam sumsum tulang. Akibatnya, terjadilah anemia pernisiosa. Hal ini didiskusikan lebih mendalam pada Bab 32.

## Ulkus Peptikum

Ulkus peptikum adalah suatu area ekskoriasi mukosa lambung atau usus yang terutama disebabkan oleh kerja pencernaan getah lambung atau sekresi usus halus bagian atas. Gambar 66-1 menunjukkan tempat-tempat pada traktus gastrointestinal yang paling sering terjadi ulkus peptikum, memperlihatkan bahwa tempat yang paling sering terkena adalah pada jarak beberapa sentimeter dari pilorus. Selain itu, ulkus peptikum sering terjadi di sepanjang kurvatura minor ujung antral lambung atau, yang lebih jarang, pada ujung bawah esofagus tempat getah lambung sering masuk kembali.




**Gambar 66-1** Ulkus peptikum. *H. Pylori, Helicobacter pylori.*

Jenis ulkus peptikum yang disebut *ulkus marginalis* juga sering terjadi jika suatu pembukaan melalui pembedahan seperti gastro-yeyunostomi dibuat antara lambung dan yeyunum usus halus.

**Penyebab Dasar Ulserasi Peptikum.** Penyebab umum ulserasi peptikum adalah *ketidakseimbangan* antara kecepatan sekresi getah lambung dan derajat perlindungan yang diberikan oleh (1) sawar mukosa gastroduodenal dan (2) netralisasi asam lambung oleh getah duodenum. Mengingat bahwa semua daerah yang secara normal terpapar terhadap getah lambung disuplai dengan baik oleh kelenjar mukus, dimulai dengan kelenjar mukus campuran di dalam esofagus bawah ditambah sel mukus penutup pada mukosa lambung, sel mukus pada leher kelenjar lambung, kelenjar pilorik profunda yang menyekresi sebagian besar mukus, dan akhirnya kelenjar Brunner pada duodenum bagian atas, yang menyekresi mukus yang sangat alkali.

Selain perlindungan mukus dari mukosa, duodenum dilindungi oleh *sifat alkali sekresi usus halus. Sekresi pankreas* merupakan hal penting karena mengandung sejumlah besar natrium bikarbonat yang menetralisir asam hidroklorida getah lambung, sehingga juga menginaktifkan pepsin dan mencegah pencernaan mukosa. Selain itu, ion-ion bikarbonat dalam jumlah besar disediakan oleh (1) sekresi kelenjar-kelenjar Brunner yang besar yang terletak pada beberapa sentimeter pertama dinding duodenum dan (2) dalam empedu yang berasal dari hati.

Akhirnya, dua mekanisme kontrol umpan balik yang normal memastikan bahwa netralisasi getah lambung ini sudah sempurna, sebagai berikut.

**1.** Jika asam yang berlebihan memasuki duodenum, mekanisme ini menghambat sekresi dan peristaltik lambung, baik oleh refleks saraf dan oleh umpan balik hormon dari duodenum sehingga menurunkan kecepatan pengosongan lambung.

**2.** Adanya asam pada usus halus, melepaskan *sekretin* dari mukosa usus, yang kemudian lewat darah menuju pankreas untuk menimbulkan sekresi getah pankreas yang cepat. Getah ini juga mengandung natrium bikarbonat berkonsentrasi tinggi, sehingga membuat lebih banyak natrium bikarbonat tersedia untuk menetralisasi asam.

Oleh karena itu, ulkus peptikum dapat disebabkan oleh salah satu dari dua jalur: (1) sekresi asam dan pepsin yang berlebihan oleh mukosa lambung, atau (2) berkurangnya kemampuan sawar mukosa gastro-duodenalis untuk melindungi dari sifat pencernaan sekresi asam-pepsin lambung.

### Beberapa Penyebab Khusus Ulkus Peptikum pada Manusia

Infeksi Bakteri *Helicobacter pylori* Menghancurkan Sawar Mukosa **Gastroduodenum dan Merangsang Sekresi Asam Lambung.** Minimal 75 persen pasien ulkus peptikum ditemukan menderita infeksi kronis pada bagian terminal mukosa lambung dan bagian awal mukosa duodenum paling sering disebabkan oleh bakteri *Helicobacter pylori.* Sekali infeksi ini dimulai, infeksi dapat berlangsung seumur hidup kecuali bila kuman diberantas dengan pengobatan antibakteri. Lebih lanjut lagi, bakteri mampu melakukan penetrasi ke sawar mukosa baik dengan kemampuan fisiknya sendiri untuk menembus sawar maupun dengan melepaskan amonium yang mencairkan sawar dan merangsang sekresi asam hidroklorida. Akibatnya, asam kuat getah pencernaan yang disekresi oleh lambung kemudian dapat berpenetrasi ke dalam jaringan epitel dan benar-benar mencerna dinding gastrointestinal, sehingga menimbulkan ulkus peptikum.

**Penyebab Lain Ulserasi.** Pada kebanyakan orang yang menderita ulkus peptikum di bagian awal duodenum, jumlah sekresi asam lambung lebih besar dari normal, kadang sebanyak dua kali dari normal. Walaupun sebagian dari peningkatan sekresi ini mungkin dipicu oleh infeksi bakteri, penelitian pada hewan dan manusia telah menunjukkan bahwa sekresi getah lambung yang berlebihan dengan penyebab apa saja (sebagai contoh, bahkan karena gangguan fisik) dapat menyebabkan ulkus peptikum.

Faktor lain yang merupakan predisposisi ulkus meliputi (1) *merokok,* diperkirakan karena peningkatan perangsangan saraf pada kelenjar penyekresi di lambung; (2) *alkohol,* karena alkohol cenderung merusak sawar mukosa; dan (3) *aspirin* dan obat anti-inflamasi nonsteroid lainnya yang juga cenderung merusak sawar ini.

**Pengobatan Ulkus Peptikum.** Sejak penemuan infeksi bakteri sebagai dasar untuk banyak ulkus peptikum, pengobatan telah banyak berubah. Laporan-laporan awal menunjukkan bahwa hampir semua pasien dengan ulserasi peptikum dapat diobati secara efektif dengan dua cara: (1) penggunaan *antibiotika* bersama dengan zat-zat lain untuk membunuh bakteri infeksius dan (2) pemakaian obat penekan asam, terutama *ranitidin,* suatu antihistamin yang menghambat efek perangsangan histamin pada reseptor-reseptor histamin2 kelenjar lambung, sehingga mengurangi sekresi asam lambung sebanyak 70 sampai 80 persen.

Dahulu sebelum pendekatan terhadap pengobatan ulkus peptikum dikembangkan, sering kali perlu untuk mengangkat sebanyak empat per lima bagian dari lambung, sehingga mengurangi getah asam-peptik lambung cukup banyak untuk mengobati kebanyakan pasien. Pengobatan yang lain adalah memotong kedua saraf vagus yang menyuplai rangsangan parasimpatis ke kelenjar-kelenjar lambung. Hal ini menghambat hampir semua sekresi asam dan pepsin serta sering mengobati ulkus atau ulkus-ulkus dalam waktu 1 minggu setelah operasi. Akan tetapi, kebanyakan sekresi lambung kembali setelah beberapa bulan, dan beberapa pasien mengalami ulkus lagi.

Pendekatan fisiologis yang lebih baru terhadap pengobatan ini terbukti menakjubkan. Namun, pada beberapa keadaan, kondisi pasien begitu berat termasuk pendarahan hebat dari ulkus sehingga prosedur operasi untuk pertolongan masih sering harus dilakukan.

## Gangguan pada Usus Halus

### Pencernaan Makanan yang Abnormal dalam Usus Halus-Kegagalan Pankreas

Penyebab gangguan pencernaan yang paling berat adalah kegagalan pankreas untuk menyekresi getah pankreas ke dalam usus halus. Tidak adanya sekresi pankreas sering kali terjadi (1) pada tidak adanya sekresi pankreas sering kali terjadi (1) pada *pankreatitis,* (yang akan dibahas kemudian), (2) jika *duktus pankreatikus tersumbat* oleh batu empedu pada papila Vateri, atau (3) setelah *pengangkatan kaput pankreas* akibat keganasan.

Hilangnya getah pankreas berarti hilangnya tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidase, amilase pankreas, dan beberapa enzim percernaan lain. Tanpa enzim-enzim ini, hingga 60 persen lemak yang memasuki usus halus menjadi tidak diabsorbsi, demikian juga sepertiga sampai setengah protein dan karbohidrat. Akibatnya, sebagian besar makanan yang dimakan tidak bisa digunakan untuk nutrisi; dan feses yang berlemak diekskresikan dalam jumlah banyak.

**Pankreatitis—Inflamasi Pankreas.** Pankreatitis dapat terjadi baik dalam *bentuk pankreatitis akut maupun pankreatitis kronis.*

Penyebab yang paling umum pankreatitis adalah *minum alkohol berlebihan* dan penyebab kedua yang paling umum adalah *sumbatan papila Vateri* oleh batu empedu; dua hal ini bersama-sama merupakan lebih dari 90 persen penyebab semua kasus. Jika batu empedu menghambat papila Vateri, batu ini akan menghambat duktus sekretorius utama pankreas dan duktus biliaris komunis. Enzim pankreas kemudian terbendung di dalam duktus dan asinus pankreas. Akhirnya, begitu banyak tripsinogen yang tertumpuk sehingga *menutupi tripsin inhibitor* dalam sekresinya, dan sejumlah kecil tripsinogen teraktivasi untuk membentuk tripsin. Sekali hal ini terjadi, tripsin mengaktivasi lebih banyak lagi tripsinogen serta kimotripsinogen dan karboksipolipeptidase, mengakibatkan suatu lingkaran setan sampai hampir semua enzim proteolitik pada duktus dan asinus pankreas menjadi teraktivasi. Enzim-enzim ini dengan cepat mencerna sebagian besar pankreas, kadang secara lengkap dan permanen menghancurkan kemampuan pankreas untuk menyekresi enzim-enzim pencernaan.

### Malabsorpsi oleh Mukosa Usus Halus—Sprue

Kadang, zat nutrisi tidak diabsorbsi secara adekuat dari usus halus meskipun makanan itu sudah tercerna dengan baik. Beberapa penyakit dapat menyebabkan penurunan absorpsi oleh mukosa; penyakit-penyakit tersebut sering diklasifikasikan bersama-sama dalam istilah umum *"sprue".* Malabsorpsi juga dapat terjadi jika sebagian besar usus halus sudah diangkat.

*Sprue* Non-tropis. Satu jenis *sprue,* disebut secara bervariasi dengan nama *sprue idiopatik, penyakit seliak* (pada anak-anak), atau enteropati gluten, terjadi akibat efek toksik gluten yang terdapat pada beberapa tipe padi-padian tertentu, terutama gandum dan gandum hitam. Hanya beberapa orang yang rentan terhadap efek ini, tetapi pada orang-orang yang rentan, gluten mempunyai efek destruktif langsung pada sel-sel enterosit usus. Pada bentuk penyakit yang lebih ringan, hanya mikrovili enterosit pengabsorbsi pada vili dihancurkan, sehingga menurunkan permukaan absorpsi sebanyak dua kali lipat. Pada bentuk yang lebih berat, vili-vili itu sendiri yang menjadi tumpul atau hilang bersama-sama, sehingga semakin menurunkan daerah absorptif pada usus. Pengeluaran gandum dan gandum hitam dari diet sering menyebabkan kesembuhan dalam beberapa minggu, terutama pada anak-anak dengan penyakit ini.

Sprue Tropis Tipe yang berbeda dari *sprue,* yang disebut *sprue* tropis, terjadi pada daerah tropis dan sering dapat diterapi dengan agen-agen antibakteri. Meskipun tidak ada bakteri spesifik yang ditemukan sebagai penyebab, dianggap bahwa *sprue* jenis ini sering disebabkan oleh peradangan mukosa usus akibat agen infeksi yang belum dapat diidentifikasi.

**Malabsorpsi pada Sprue**. Pada tahap awal *sprue,* absorpsi usus terhadap lemak lebih terganggu daripada absorpsi produk pencernaan lainnya. Lemak yang tampak pada tinja hampir seluruhnya dalam bentuk garam asam lemak dan bukan bentuk lemak yang tak tercerna, menggambarkan bahwa masalahnya adalah absorpsi dan bukannya pencernaan. Sebenarnya, kondisi tersebut kerap disebut *steatore,* yang berarti lemak berlebihan dalam tinja.

Pada kasus *sprue* yang berat, selain malabsorpsi lemak terdapat pula gangguan absorpsi protein, karbohidrat, kalsium, vitamin K, asam folat, dan vitamin BIZ. Sebagai akibatnya, orang tersebut menderita (1) defisiensi nutrisi berat, sehingga menimbulkan pengurusan tubuh yang parah, (2) osteomalasia (demineralisasi tulang karena kekurangan kalsium), (3) koagulasi darah yang tidak adekuat akibat kekurangan vitamin K; dan (4) anemia makrositik dan tipe anemia pernisiosa, akibat kekurangan absorpsi vitamin $B_{12}$ dan asam folat.

## Gangguan pada Usus Besar

### Konstipasi

Konstipasi berarti *pelannya pergerakan tinja melalui usus besar,* dan sering disebabkan oleh sejumlah besar tinja yang kering dan keras yang menumpuk pada kolon desenden karena absorpsi cairan yang berlebihan. Kelainan patologi apa pun pada usus yang menghambat pergerakan isi usus, seperti tumor, perlekatan yang menyempitkan usus, atau ulkus, dapat menyebabkan konstipasi. Penyebab fungsional konstipasi yang sering adalah kebiasaan buang air besar yang tidak teratur, yang berkembang selama masa kehidupan akibat penghambatan refleks defekasi normal.

Bayi jarang mengalami konstipasi, tetapi ada bagian dari latihan yang dialaminya pada tahun-tahun awal kehidupan yang mengharuskan bayi tersebut belajar mengendalikan defekasi; kendali ini dilaksanakan dengan menghambat refleks defekasi alami. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa jika seseorang tidak membiarkan defekasi terjadi pada saat refleks usus dicetuskan atau jika seseorang menggunakan pencahar secara berlebihan untuk menggantikan fungsi defekasi yang alami, refleks itu sendiri secara progresif menjadi kurang kuat dalam hitungan bulan atau tahun, dan kolon menjadi *atonik.* Oleh karena alasan ini, jika seseorang mempunyai kebiasaan buang air besar yang teratur pada usia dini, yaitu buang air besar pada saat refleks gastrokolika dan duodenokolika menyebabkan pergerakan massa pada usus besar, terjadinya konstipasi pada usia lebih lanjut dapat berkurang.

Konstipasi juga dapat terjadi akibat spasme segmen kecil dari kolon sigmoid. Harus diingat bahwa normalnya, usus besar memiliki motilitas yang lemah, sehingga bahkan spasme berderajat rendah pun sudah dapat menyebabkan konstipasi serius. Setelah konstipasi terus berlanjut untuk beberapa hari dan feses berlebihan telah terkumpul di atas kolon sigmoid yang spastis, sekresi kolon yang berlebihan sering mengakibatkan diare yang berlangsung satu hari atau lebih. Setelah ini, siklus mulai kembali, dengan penderitaan konstipasi yang diselingi oleh diare berulang.

**Megakolon (Penyakit Hirschprung).** Kadang, seseorang menderita konstipasi yang begitu parah sehingga gerakan usus hanya terjadi beberapa hari sekali atau kadang hanya sekali dalam seminggu. Tampaknya, ini menyebabkan sejumlah besar feses menumpuk di kolon, kadang-kadang menyebabkan distensi kolon dengan diameter 3 sampai 4 inci. Keadaan ini disebut *megakolon, atau penyakit Hirschsprung.*

Penyebab paling sering dari megakolon adalah tidak adanya atau defisiensi *sel-sel ganglion pada pleksus mienterikus dalam sebuah segmen kolon sigmoid.* Akibatnya, baik refleks defekasi maupun motilitas peristaltik kuat tidak terjadi di daerah usus besar ini. Sigmoid sendiri menjadi kecil dan hampir spastis sementara feses tertumpuk di proksimal daerah ini, menyebabkan megakolon pada kolon asenden, transversus, dan desenden.

### Diare

Diare terjadi akibat pergerakan yang cepat ,ateri tinja sepanjang usus besar. Beberapa penyebab diare dengan sekuele fisiologis yang penting adalah sebagai berikut.

**Enteritis Inflamasi Saluran Intestinal.** Enteritis berarti peradangan yang biasanya disebabkan baik oleh virus maupun oleh bakteri pada traktus intestinalis. Pada diare infeksius umum, infeksi paling luas terjadi pada usus besar dan pada ujung distal ileum. Di mana pun infeksi terjadi, mukosa teriritasi, dan kecepatan sekresinya menjadi sangat tinggi. Selain itu, motilitas dinding usus biasanya meningkat berlipat ganda. Akibatnya, sejumlah besar cairan cukup untuk membuat agen infeksi tersapu ke arah anus, dan pada saat yang sama gerakan mendorong yang kuat akan mendorong cairan ini ke arah depan. Ini merupakan mekanisme yang penting untuk membebaskan traktus intestinalis dari infeksi yang mengganggu.

Diare yang sangat menarik perhatian adalah yang disebabkan oleh *kolera* (dan kadang oleh bakteri lain seperti basilus kolon patogen). Seperti yang dijelaskan pada Bab 65, toksin kolera secara langsung menstimulasi sekresi elektrolit dan cairan yang berlebihan dari kripta Lieberkhn pada ileum distal dan kolon. Jumlahnya dapat 10 sampai 12 L/hari, walaupun kolon biasanya dapat mereabsorbsi maksimum hanya 6 sampai 8 L/hari. Oleh karena itu, kehilangan cairan dan elektrolit dapat begitu mengganggu dalam beberapa hari sehingga dapat menimbulkan kematian.

Dasar fisiologis terapi yang paling penting pada kolera adalah segera mengganti cairan dan elektrolit secepat hilangnya cairan, terutama dengan memberi pasien larutan intravena. Dengan terapi yang tepat, bersama dengan penggunaan antibiotik, hampir tidak ada pasien kolera yang meninggal, tetapi tanpa terapi hingga 50 persen pasien mengalami kematian.

**Diare Psikogenik** Setiap orang pasti tidak asing dengan diare yang menyertai masa ketegangan saraf, seperti selama waktu ujian atau jika seorang prajurit akan maju ke medan perang. Tipe diare ini, disebut diare emosional *psikogenik,* yang disebabkan oleh stimulasi berlebihan sistem saraf parasimpatis, yang secara kuat mencetuskan baik (1) motilitas maupun (2) sekresi mukus berlebihan pada kolon distal. Dua efek yang bergabung bersama ini dapat menyebabkan diare yang nyata.

**Kolitis Ulserativa**. Kolitis ulserativa adalah penyakit dengan peradangan dan ulserasi meliputi daerah yang luas pada dinding usus besar. Motilitas kolon yang mengalami ulserasi sering begitu besar sehingga *mass movement (gerakan massa)* terjadi hampir sepanjang hari, dibandingkan keadaan biasa yaitu 10 sampai 30 menit. Sekresi kolon juga sangat meningkat. Akibatnya, pasien mengalami diare buang air besar berulang.

Penyebab kolitis ulserativa tidak diketahui. Beberapa klinisi percaya bahwa penyakit ini diakibatkan oleh efek destruktif imun atau alergi, tetapi dapat juga merupakan akibat suatu infeksi

bakterial kronis yang belum dapat dimengerti. Apa pun penyebabnya, ada kecenderungan herediter kuat untuk kerentanan terhadap kolitis ulserativa. Begitu kondisi sudah berkembang lanjut, ulkus jarang akan sembuh sampai suatu ileostomi dilakukan supaya isi usus halus mengalir keluar dan bukan mengalir melalui kolon. Bahkan jika kemudian ulkus gagal menyembuh, maka jalan keluar satu-satunya mungkin dengan operasi pengangkatan seluruh kolon tersebut.

### Paralisis Defekasi pada Cedera Medula Spinalis

Pada Bab 63 telah dijelaskan bahwa defekasi normalnya dimulai oleh akumulasi feses dalam rektum, yang menyebabkan *refleks defekasi* yang diperantarai medula spinalis berjalan dari rektum ke *konus medularis* medula spinalis dan kemudian kembali ke kolon desenden, sigmoid, rektum, dan anus.

Jika medula spinalis cedera pada tempat di antara konus medularis dan otak, bagian volunter dan tindakan defekasi dihambat sementara refleks dasar medula untuk defekasi masih tetap utuh. Meskipun demikian, hilangnya tindakan volunter untuk defekasi yaitu, hilangnya peningkatan tekanan abdomen dan relaksasi sfingter anal volunter sering membuat defekasi menjadi proses yang sulit pada orang dengan tipe cedera medula spinalis atas seperti ini. Namun, karena refleks defekasi medula spinalis masih dapat terjadi, sedikit enema untuk mencetuskan refleks medula yang biasanya diberikan pada pagi hari segera setelah sarapan, sering dapat menghasilkan defekasi yang adekuat. Dengan cara ini pasien dengan cedera medula spinalis yang kronis medularis medula spinalisnya tidak hancur biasanya dapat mengendalikan kebiasaan buang air besarnya setiap hari.

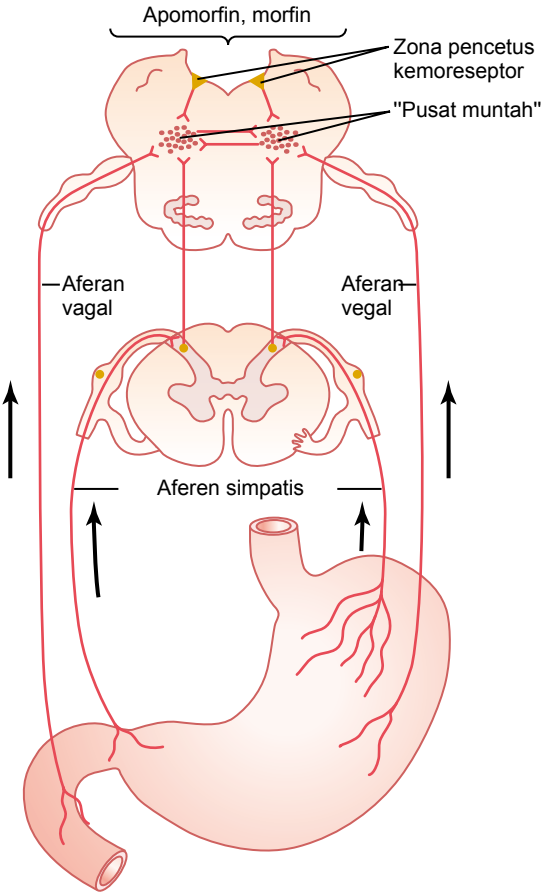
## Gangguan Umum Traktus Gastrointestinal

### Muntah

Muntah merupakan suatu cara traktus gastrointestinal membersihkan isi dirinya sendiri ketika hampir semua bagian atas traktus gastrointestinal teriritasi secara luas, sangat teregang, atau bahkan terlalu terangsang. Distensi atau iritasi yang berlebihan pada duodenum menimbulkan suatu rangsangan khusus yang kuat untuk muntah.

Sinyal sensoris yang mencetuskan muntah terutama berasal dari faring, esofagus, lambung, dan bagian atas usus halus. Impuls saraf kemudian ditransmisikan, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 66-2, baik oleh serabut saraf aferen vagus maupun oleh saraf simpatis ke berbagai nukleus yang tersebar di batang otak yang semuanya bersama-sama disebut "pusat muntah." Dari sini, *impuls-impuls motorik* yang menyebabkan muntah sesungguhnya ditransmisikan dari pusat muntah melalui jalur saraf kranial kelima, ketujuh, kesembilan kesepuluh dan kedua belas ke traktus gastrointestinal bagian atas, melalui saraf vagus dan simpatis ke traktus bagian bawah, dan melalui saraf spinal ke diafragma dan otot-otot abdomen.

**Antiperistaltik, Pendahuluan terhadap Muntah.** Pada tahap awal iritasi atau distensi berlebihan gastrointestinal, *antiperistaltik* mulai terjadi, sering beberapa menit sebelum muntah terjadi. Antiperistaltik berarti gerakan peristaltik ke arah atas traktus pencernaan, bukannya ke arah bawah. Hal ini dapat dimulai sampai sejauh ileum di traktus intestinal, dan gelombang antiperistaltik bergerak mundur naik ke usus halus dengan kecepatan 2 sampai 3 cm/detik; proses ini benar-benar dapat mendorong sebagian besar isi usus halus bagian bawah kembali ke duodenum dan lambung dalam waktu 3 sampai 5 menit. Kemudian, pada saat bagian atas traktus gastrointestinal, terutama duodenum, menjadi sangat teregang, peregangan ini menjadi faktor pencetus yang menimbulkan tindakan muntah yang sebenarnya.




**Gambar 66-2** Hubungan netral pada "pusat muntah". Bagian yang disebut pusat muntah di sini meliputi nuklei sensorik multipel, motorik, dan kontrol terutama di dalam formasio retikular medula dan pontil namun juga meluas ke medula spinalis.

Pada saat terjadinya muntah, kontraksi intrinsik kuat terjadi baik pada duodenum maupun pada lambung, bersama dengan relaksasi sebagian dari sfingter esofagus lambung, sehingga membuat muntahan mulai bergerak dari lambung ke dalam esofagus. Dari sini, kerja muntah spesifik yang melibatkan otot-otot abdomen mengambil alih dan mendorong muntahan keluar, seperti yang dijelaskan pada paragraf berikut ini.

**Aksi Muntah**. Sekali pusat muntah telah cukup dirangsang dan timbul perilaku muntah, efek yang pertama adalah (1) pernapasan dalam, (2) naiknya tulang hioid dan laring untuk menarik sfingter esofagus bagian atas sehingga terbuka, (3) penutupan glotis untuk mencegah aliran muntah memasuki paru, dan (4) pengangkatan palatum mole untuk menutupi nares posterior. Kemudian datang kontraksi diafragma yang kuat ke bawah bersama dengan kontraksi semua otot dinding abdomen. Keadaan ini memeras perut di antara diafragma dan otot-otot abdomen, membentuk suatu tekanan intragastrik sampai ke batas yang tinggi. Akhirnya, sfingter esofagus bagian bawah berelaksasi secara lengkap, membuat pengeluaran isi lambung ke atas melalui esofagus.

Jadi, aksi muntah berasal dari suatu kerja memeras otot¬otot abdomen berkaitan dengan kontraksi dinding lambung dan pembukaan sfingter esofagus sehingga isi lambung dapat dikeluarkan.

**"Zona Pencetus Kemoreseptor" di dalam Medula Otak untuk Memutai Muntah oleh Obat-Obatan atau oleh Motion Sickness.** Selain dari muntah yang dicetuskan oleh rangsangan iritasi dalam traktus gastrointestinal, muntah juga dapat disebabkan oleh impuls saraf yang timbul pada daerah otak. Hal ini terutama berlaku pada daerah kecil yang terletak bilateral pada dasar ventrikel keempat yang disebut *zona pencetus kemoreseptor untuk muntah.* Perangsangan listrik pada daerah ini dapat mencetuskan muntah; namun yang lebih penting, pemakaian obat-obat tertentu, termasuk apomorfin, morfin, dan beberapa derivat digitalis, dapat secara langsung merangsang zona pencetus kemoreseptor ini dan mencetuskan muntah. Destruksi daerah tersebut menghambat muntah jenis ini tetapi tidak menghambat muntah yang ditimbulkan oleh rangsangan iritasi pada traktus gastrointestinal itu sendiri.

Juga, telah diketahui dengan baik bahwa perubahan arah atau irama gerakan tubuh yang cepat dapat menyebabkan orang tertentu muntah. Mekanisme peristiwa ini adalah sebagai berikut: Gerakan merangsang reseptor-reseptor di dalam labirin vestibular pada telinga dalam, dan dari sini impuls ditransmisikan terutama lewat jalur *nuklei vestibular* batang otak *ke dalam serebelum,* kemudian ke *zona pencetus kemoreseptor,* dan akhirnya ke *pusat muntah* untuk menyebabkan muntah.

### Mual

Setiap orang pernah merasakan sensasi mual dan mengetahui bahwa mual sering merupakan gejala awal dari muntah. Mual adalah pengenalan secara sadar terhadap eksitasi bawah sadar pada daerah medula yang secara erat berhubungan dengan atau merupakan bagian dari pusat muntah, dan mual dapat disebabkan oleh (1) impuls iritatif yang datang dari traktus gastrointestinal, (2) impuls yang berasal dari otak bawah yang berhubungan dengan *motion sickness,* atau (3) impuls dari korteks serebri untuk mencetuskan muntah. Muntah kadang-kadang terjadi tanpa didahului perangsangan prodromal mual, yang menunjukkan bahwa hanya bagian-bagian tertentu dari pusat muntah yang berhubungan dengan perangsangan mual.

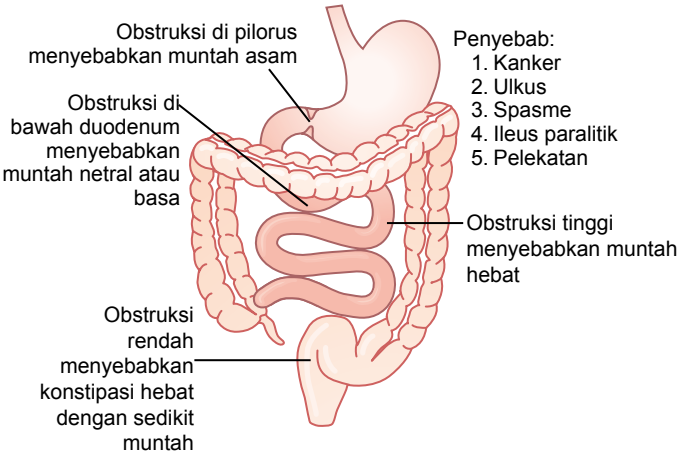
### Obstruksi Gastrointestinal

Traktus gastrointestinal dapat mengalami obstruksi pada hampir semua bagian sepanjang perjalanannya, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 66-3. Beberapa penyebab umum obstruksi adalah *(1) kanker, (2) konstriksi fibrotikakibat dari ulserasi atau dari pelekatan peritoneum, (3) spasme suatu segmen usus,* dan *(4) paralisis suatu segmen usus.*

Konsekuensi abnormal obstruksi bergantung pada tempat di dalam traktus gastrointestinal yang mengalami obstruksi. Jika obstruksi terjadi di pilorus, yang sering terjadi akibat konstriksi fibrotik setelah ulserasi peptik, terjadi muntahan isi lambung yang persisten. Hal ini menyebabkan nutrisi yang diperlukan tubuh berkurang; hal tersebut juga menyebabkan hilangnya ion hidrogen yang berlebihan dari lambung dan dapat menyebabkan berbagai tingkat *alkalosis metabolik seluruh tubuh.*

Jika obstruksi terjadi di bawah lambung, refluks antiperistaltik yang berasal dari usus halus menyebabkan getah usus bergerak mundur masuk ke dalam lambung, dan getah-getah ini dimuntahkan bersama sekresi lambung. Pada keadaan ini, orang tersebut kehilangan banyak air dan elektrolit. Pasien mengalami dehidrasi berat, tetapi hilangnya asam dari lambung dan basa dari usus halus mungkin kurang lebih sama, sehingga hanya terjadi perubahan keseimbangan asam basa yang kecil.

Jika obstruksi terletak dekat ujung distal usus besar, feses dapat menumpuk di dalam kolon dalam waktu seminggu atau lebih.




**Gambar 66-3** Obstruksi pada berbagai bagian traktus gastrointestinal.

Pasien mengalami perasaan konstipasi yang hebat, tetapi muntah pertama tidak parah. Setelah usus besar menjadi terisi penuh dan akhirnya kimus tambahan tidak mungkin bergerak dari usus halus ke dalam usus besar, muntah yang berat kemudian timbul. Obstruksi yang berkepanjangan dari usus besar akhirnya dapat menyebabkan ruptur usus itu sendiri atau terjadi dehidrasi dan syok sirkulasi akibat muntah hebat.

### Gas dalam Traktus Gastrointestinal; "Flatus"

Gas, yang disebut *flatus,* dapat memasuki traktus gastrointestinal dari tiga sumber yang berbeda: (1) udara yang ditelan, (2) gas yang terbentuk di dalam perut sebagai hasil kerja bakteri, atau (3) gas yang berdifusi dari darah ke dalam traktus gastrointestinal. Kebanyakan gas dalam lambung adalah campuran nitrogen dan oksigen yang berasal dari udara yang ditelan. Pada orang secara umum, kebanyakan gas ini dikeluarkan lewat sendawa. Hanya sejumlah kecil gas yang umumnya muncul dalam usus halus, dan banyak dari gas ini merupakan udara yang berjalan dari lambung masuk ke dalam saluran usus.

Dalam usus besar, kebanyakan gas berasal dari kerja bakteri, termasuk khususnya *karbon dioksida, metan,* dan *hidrogen.* Ketika metan dan hidrogen bercampur secara tepat dengan oksigen, kadang terbentuk campuran yang benar-benar bisa meledak. Penggunaan kauter listrik selama sigmoidoskopi telah diketahui dapat menyebabkan ledakan ringan.

Makanan tertentu diketahui menyebabkan pengeluaran flatus yang lebih besar melalui anus dibandingkan makanan yang lain kacang-kacangan, kubis, bawang, kembang kol, jagung, dan makanan tertentu yang mengiritasi seperti cuka. Beberapa dari makanan ini bertindak sebagai medium yang baik untuk bakteri pembentuk gas, terutama tipe karbohidrat tak terabsorbsi yang dapat mengalami fermentasi. Contohnya, kacang-kacangan mengandung karbohidrat tak tercerna yang masuk ke dalam kolon dan merupakan makanan utama bagi bakteri kolon. Tetapi pada keadaan lain, pengeluaran gas yang berlebihan berasal dari iritasi usus besar, yang mencetuskan peristaltik cepat pengeluaran gas-gas melalui anus sebelum gas tersebut dapat diabsorbsi.

Jumlah gas yang masuk atau terbentuk pada usus besar setiap hari rata-rata 7 sampai 10 L, sedangkan jumlah rata-rata yang dikeluarkan melalui anus biasanya hanya sekitar 0,6 L. Sisanya, dalam keadaan normal diabsorbsi ke dalam darah melalui mukosa usus dan dikeluarkan melalui paru.

## Daftar Pustaka


Andoh A, Yagi Y, Shioya M, et al: Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol* 14:5154, 2008.

Binder HJ: Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases, *Ann N Y Acad Sci* 1165:285, 2009.

Bjarnason I, Takeuchi K: Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy, *J Gastroenterol* 44(Suppl 19):23, 2009.

Blaser MJ, Atherton JC: ***Helicobacter pylori*** persistence: biology and disease, *J Clin Invest* 113:321, 2004.

Casanova JL, Abel L: Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages, *J Exp Med* 206:1839, 2009.

Cover TL, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* in health and disease, *Gastroenterology* 136:1863, 2009.

Elson CO: Genes, microbes, and T cells—new therapeutic targets in Crohn's disease, *N Engl J Med* 346:614, 2002.

Fox JG, Wang TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer, *J Clin Invest* 117:60, 2007.

Hunt KA, van Heel DA: Recent advances in coeliac disease genetics, *Gut* 58:473, 2009.

Kahrilas PJ: Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease, *N Engl J Med* 359:1700, 2008.

Korzenik JR, Podolsky DK: Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease, *Nat Rev Drug Discov* 5:197, 2006.

Kozuch PL, Hanauer SB: Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy, *World J Gastroenterol* 14:354, 2008.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease, *Physiol Rev* 82:245, 2002.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside, *Gastroenterology* 135:41, 2008.

Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB: Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease, *News Physiol Sci* 16:272, 2001.

McMahon BP, Jobe BA, Pandolfino JE, Gregersen H: Do we really understand the role of the oesophagogastric junction in disease? *World J Gastroenterol* 15:144, 2009.

Podolsky DK: Inflammatory bowel disease, *N Engl J Med* 347:417, 2002.

Schulzke JD, Ploeger S, Amasheh M, et al: Epithelial tight junctions in intestinal inflammation, *Ann N Y Acad Sci* 1165:294, 2009.

Singh S, Graff LA, Bernstein CN: Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol* 104:1298, 2009.

Suerbaum S, Michetti P: ***Helicobacter pylori*** infection, *N Engl J Med* 347(15):1175, 2002.

Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, et al: Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art, *World J Gastroenterol* 15:2945, 2009.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs, *N Engl J Med* 340(24):1888, 1999.

Xavier RJ, Podolsky DK: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease, *Nature* 448:427, 2007.

Halaman ini sengaja dikosongkan

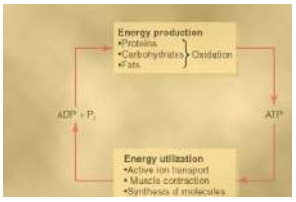
UNIT XIII

# Metabolisme dan Pengaturan Suhu


| | |
|---|---|
| 67. | Metabolisme Karbohidrat dan Pembentukan Adenosin Trifosfat |
| 68. | Metabolisme Lipid |
| 69. | Metabolisme Protein |
| 70. | Hati sebagai Suatu Organ |
| 71. | Keseimbangan Diet; Pengaturan Asupan Makanan; Obesitas dan Kelaparan; Vitamin dan Mineral |
| 72. | Energetika dan Laju Metabolisme |
| 73. | Pengaturan Suhu Tubuh dan Demam |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Metabolisme Karbohidrat dan Pembentukan Adenosin Trifosfat




Beberapa bab berikut membahas tentang metabolisme di dalam tubuh yaitu proses kimia yang memungkinkan sel melangsungkan kehidupannya. Buku ajar ini tidak bertujuan untuk memberikan perincian kimiawi berbagai reaksi sel karena hal tersebut terdapat dalam di-siplin ilmu biokimia. Sebaliknya, bab-bab berikut ini dikhususkan pada (1) tinjauan proses kimia sel yang dasar dan (2) analisis dari implikasi proses kimia sel tersebut secara fisiologis, terutama mengenai kesesuaiannya terhadap keseluruhan homeostasis tubuh.

**Petepasan Energi dari Makanan dan Konsep "Energi Bebas"**

Kebanyakan reaksi kimia di dalam sel bertujuan untuk membuat energi dalam makanan yang tersedia untuk berbagai sistem fisiologis sel. Contohnya, energi dibutuhkan untuk aktivitas otot, sekresi kelenjar, mempertahankan potensial membran pada saraf dan serat otot, pembentukan zat di dalam sel, absorpsi makanan dan saluran pencernaan, serta berbagai fungsi lainnya.

**Reaksi Berpasangan**. Semua zat makanan berenergi-karbohidrat, lemak, dan protein dapat dioksidasi di dalam sel, dan selama proses ini berlangsung, sejumlah besar energi dibebaskan. Makanan yang sama ini juga dapat dibakar dengan oksigen murni di luar tubuh dengan api yang sebenarnya, yang akan membebaskan sejumlah besar energi: namun, dalam hal ini, energi dilepaskan secara tiba-tiba dan seluruhnya dalam bentuk panas. Energi yang diperlukan oleh proses fisiologis sel bukan berbentuk panas, tetapi sebagai energi untuk menimbulkan gerakan mekanik, misalnya untuk fungsi otot, untuk memekatkan zat-zat terlarut dalam sekresi kelenjar, dan untuk memengaruhi fungsi sel lainnya. Untuk menyediakan energi tersebut, reaksi kimia harus "berpasangan" dengan sistem yang bertanggung jawab terhadap fungsi-fungsi fisiologis ini. Hal ini dicapai melalui enzim sel khusus dan sistem pemindahan energi, beberapa di antaranya dijelaskan di bab ini dan bab-bab berikutnya.

**"Energi Bebas."** Jumlah energi yang dibebaskan oleh oksidasi makanan yang lengkap disebut *energi bebas dari oksidasi makanan,* dan ini biasanya dinyatakan dengan simbol Energi bebas biasanya dinyatakan dalam kalori per mol zat. Contohnya, jumlah energi yang dibebaskan oleh oksidasi lengkap dari 1 mol (180 g) glukosa adalah 686.000 kalori.

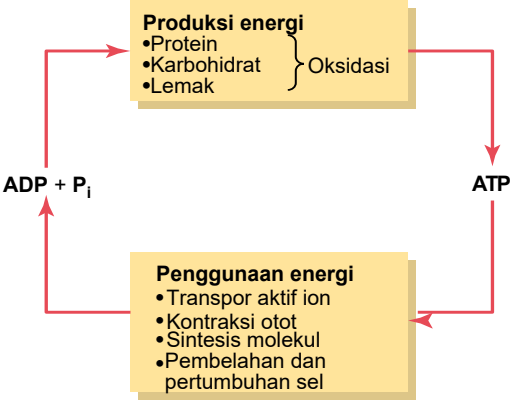
**Adenosin Trifosfat adalah "Penyedia Energi" Tubuh**

Adenosin trifosfat (ATP) adalah suatu rantai penghubung yang esensial antara fungsi penggunaan energi dan fungsi penghasil energi di tubuh (Gambar 67-1). Oleh sebab itu, ATP disebut alat bayar energi tubuh dan ATP dapat diperoleh dan digunakan berulang-ulang.

Energi yang berasal dari oksidasi karbohidrat, protein, dan lemak digunakan untuk mengubah adenosin difosfat (ADP) menjadi ATP, yang selanjutnya digunakan oleh berbagai reaksi tubuh yang diperlukan untuk (1) transpor aktif molekul melalui membran sel; (2) kontraksi otot dan kerja mekanik; (3) berbagai reaksi sintetik yang menghasilkan hormon, membran sel, dan banyak molekul esensial lainnya di tubuh; (4) penghantaran impuls saraf, (5) perturnbuhan dan pembelahan sel; dan (6) banyak fungsi fisiologis lainnya yang diperlukan untuk mempertahankan dan meneruskan kehidupan.

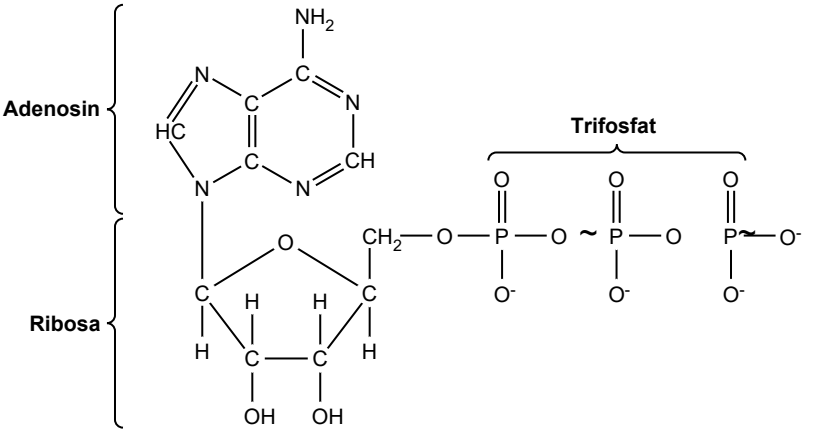
ATP adalah suatu senyawa kimia yang labil yang terdapat dalam semua sel. ATP adalah kombinasi adenin, ribosa, dan tiga radikal fosfat seperti yang terlihat pada Gambar 67-2. Dua radikal fosfat yang terakhir dihubungkan dengan sisa molekul oleh ikatan berenergi tinggi, yang dinyatakan dengan simbol

Jumlah energi bebas dalam masing-masing ikatan berenergi tinggi per mol ATP adalah sekitar 7.300 kalori pada keadaan standar dan kira-kira 12.000 kalori pada keadaan temperatur dan

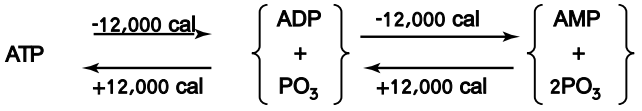



**Gambar 67-1** Adenosin trifosfat (ATP) sebagai rantai penghubung utama antara sistem penghasil energi dan sistem penggunaan energi tubuh. ADP, adenosin difosfat; P, fosfat inorganik.

**Gambar 67-2** Struktur kimia dan adenosin trifosfat (ATP).




konsentrasi reaktan yang biasa di dalam tubuh. Oleh karena itu, di dalam tubuh, pemindahan masing-masing dua radikal fosfat yang terakhir akan membebaskan energi sekitar 12.000 kalori. Setelah kehilangan satu radikal fosfat dari ATP, senyawa tersebut menjadi ADP, dan setelah radikal fosfat yang kedua hilang, menjadi *adenosin monofosfat* (AMP). Interkonversi di antara ATP, ADP, dan AMP adalah sebagai berikut.



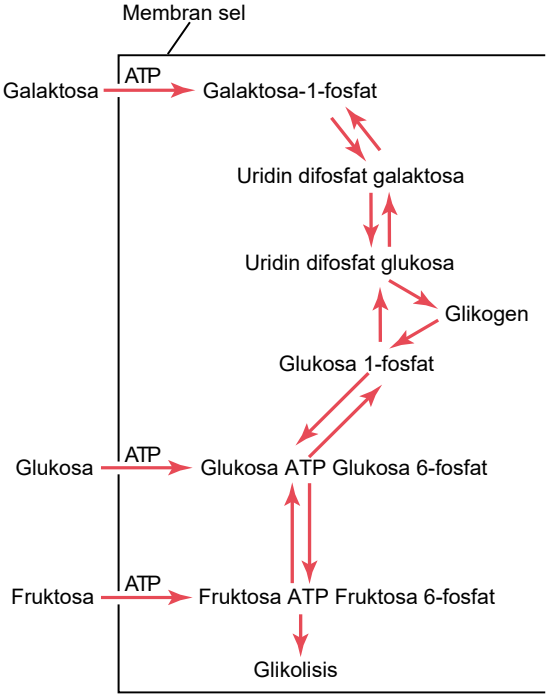

ATP terdapat di mana-mana dalam sitoplasma dan nukleoplasma semua sel, dan pada dasarnya semua mekanisme fisiologis yang membutuhkan energi untuk bekerja, memperoleh energinya langsung dari ATP (atau senyawa berenergi tinggi lain yang sejenis guanosin trifosfat [GTP]). Selanjutnya, makanan dalam sel dioksidasi secara bertahap, dan energi yang dibebaskan dipakai untuk membentuk ATP yang baru, sehingga suplai zat ini selalu dipertahankan; semua pemindahan energi ini terjadi melalui reaksi yang berpasangan.

Tujuan utama bab ini adalah untuk menjelaskan cara penggunaan energi dari karbohidrat untuk membentuk ATP di dalam sel. Normalnya, 90 persen atau lebih dari seluruh karbohidrat yang dimanfaatkan oleh tubuh akan digunakan untuk tujuan tersebut.

## Peran Utama Glukosa datam Metabotisme Karbohidrat

Seperti yang dijelaskan di Bab 65, produk akhir pencernaan karbohidrat dalam saluran pencernaan hampir seluruhnya dalam bentuk glukosa, fruktosa, dan galaktosa dengan glukosa, yang mewakili rata-rata sekitar 80 persen dari produk-produk akhir tersebut. Setelah absorpsi dari saluran pencernaan, banyak fruktosa dan hampir semua galaktosa diubah secara cepat menjadi glukosa di dalam hati. Oleh karena itu, hanya sejumlah kecil fruktosa dan galaktosa yang terdapat dalam sirkulasi darah. *Glukosa kemudian menjadi jalur umum akhir untuk mentranspor hampir semua karbohidrat ke sel jaringan.*

Di dalam sel hati, tersedia enzim yang sesuai untuk meningkatkan interkonversi antar monosakarida glukosa, fruktosa dan galaktosa seperti yang terlihat pada Gambar 67-3. Lebih lanjut lagi, dinamika reaksi berlangsung sedemikian rupa sehingga bila hati melepaskan monosakarida kembali ke dalam darah, produk akhirnya hampir seluruhnya berupa glukosa. Alasan untuk ini adalah bahwa sel hati mengandung sejumlah besar *glukosa fosfatase.* Oleh karena itu, glukosa-6-fosfat dapat dipecah menjadi glukosa dan fosfat, glukosa selanjutnya dapat ditranspor kembali melalui membran sel hati ke dalam darah.




**Gambar 67-3** Interkonversi tiga monosakarida utama glukosa, fruktosa, dan galaktosa di sel hati.

Sekali lagi ditekankan bahwa lebih dari 95 persen dari seluruh monosakarida yang beredar di dalam darah biasanya merupakan produk perubahan akhir, yaitu glukosa.

## Transpor Glukosa metatui Membran Set

Sebelum glukosa dapat dipakai oleh sel-sel jaringan tubuh, glukosa harus ditranspor melalui membran sel jaringan masuk ke dalam sitoplasma sel. Akan tetapi, glukosa *tidak dapat berdifusi melalui pori-pori sel membran dengan mudah* sebab berat molekul maksimum partikel yang dapat berdifusi dengan mudah adalah sekitar 100, dan glukosa mempunyai berat molekul 180. Namun, glukosa dapat masuk ke dalam sel dengan derajat kemudahan yang rasional melalui membran dengan mekanisme *difusi terfasilitasi.* Prinsip dari jenis transpor ini dibicarakan di Bab 4. Mekanisme dasarnya adalah sebagai berikut. Molekul yang berpenetrasi melalui

matriks lipid adalah sejumlah besar molekul protein *pembawa* (*carrier*) yang dapat berikatan dengan glukosa. Dalam bentuk ikatan ini, glukosa dapat diangkut oleh pembawa dari satu sisi membran ke sisi lainnya dan kemudian dibebaskan. Oleh karena itu, jika konsentrasi glukosa lebih besar pada satu sisi membran daripada sisi lainnya, lebih banyak glukosa akan diangkut dari daerah berkonsentrasi tinggi ke daerah berkonsentrasi rendah dan bukan dari sisi yang berlawanan.

Transpor glukosa melalui membran di sebagian besar sel jaringan agak berbeda dari transpor yang terjadi melalui membran saluran pencernaan atau melalui epitel tubulus ginjal. Di dua tempat tersebut tadi, glukosa diangkut oleh mekanisme *ko-transpor aktif natrium-glukosa,* yaitu transpor aktif natrium yang menyediakan energi untuk mengabsorbsi glukosa *melawan perbedaan konsentrasi.* Mekanisme ko-transpor natrium-glukosa hanya berfungsi di sel epitel tertentu yang secara khusus disesuaikan untuk absorpsi aktif glukosa. Pada membran sel yang lain, glukosa diangkut hanya dari konsentrasi yang lebih tinggi menuju konsentrasi yang lebih rendah oleh *difusi terfasilitasi,* yang dimungkinkan oleh ikatan khusus dari *protein pembawa glukosa* di membran. Perincian mengenai *difusi terfasilitasi* untuk transpor membran sel disajikan di Bab 4.

### Insulin Meningkatkan Difusi Glukosa Terfasilitasi

Kecepatan pengangkutan glukosa dan kecepatan pengangkutan beberapa monosakarida lainnya sangat ditingkatkan oleh insulin. Bila sejumlah besar insulin disekresi oleh pankreas, kecepatan pengangkutan glukosa ke dalam sebagian besar sel meningkat sampai 10 kali atau lebih dibandingkan dengan kecepatan pengangkutan tanpa adanya sekresi insulin. Sebaliknya, jumlah glukosa yang dapat berdifusi ke dalam sebagian besar sel tubuh tanpa adanya insulin, terlalu sedikit untuk menyediakan sejumlah glukosa yang dibutuhkan untuk metabolisme energi pada keadaan normal, dengan pengecualian di sel hati dan sel otak.

Secara praktis, kecepatan pemakaian karbohidrat oleh sebagian besar sel diatur oleh kecepatan sekresi insulin dan pankreas. Fungsi insulin dan pengaturan metabolisme karbohidratnya akan dibicarakan lebih detail pada Bab 78.

### Fosforilasi Glukosa

Segera setelah masuk ke dalam sel, glukosa bergabung dengan satu radikal fosfat yang sesuai dengan reaksi berikut.

$$\text{Glukosa} \xrightarrow[+\text{ATP}]{\text{Glukokinase atau heksokinase}} \text{Glukosa-6-fosfat}$$

Fosforilasi ini ditingkatkan terutama oleh enzim *glukokinase* di dalam hati dan oleh *heksokinase* di dalam sebagian besar sel yang lain. Fosforilasi glukosa hampir seluruhnya ireversibel kecuali di sel hati, sel epitel tubulus ginjal, dan sel epitel usus; di dalam sel-sel tersebut, suatu enzim yang lain, *glukosa fosfatase,* juga tersedia, dan bila enzim ini diaktifkan, reaksi dapat berjalan dalam arah sebaliknya. Di sebagian besar jaringan tubuh, fosforilasi bekerja untuk *menangkap* glukosa di dalam sel. Artinya, karena glukosa berikatan secara cepat dengan fosfat, glukosa tidak akan berdifusi keluar, kecuali pada sel-sel khusus, terutama sel-sel hati, yang memiliki enzim fosfatase.

## Penyimpanan Glikogen di Hati dan Otot

Setelah diabsorpsi ke dalam sel, glukosa dapat dipakai segera untuk melepaskan energi ke dalam sel atau dapat disimpan dalam bentuk *glikogen*, yang merupakan polimer besar glukosa.

Semua sel tubuh mempunyai kemampuan untuk menyimpan paling sedikit beberapa glikogen, tetapi sel-sel tertentu dapat menyimpan dalam jumlah yang besar, terutama *sel hati* yang dapat menyimpan glikogen sebanyak 5 sampai 8 persen dari beratnya, dan *sel-sel otot,* yang dapat menyimpan glikogen sebanyak 1 sampai 3 persen. Molekul glikogen dapat dipolimerisasi dan polimernya bisa mencapai hampir semua berat molekul, dengan berat molekul rata-rata 5 juta atau lebih besar; kebanyakan glikogen mengendap dalam bentuk granula padat.

Konversi dari monosakarida menjadi senyawa presipitat dengan berat molekul tinggi (glikogen) memungkinkan tersimpannya karbohidrat dalam jumlah yang besar tanpa mengubah tekanan osmotik cairan intraselular secara bermakna. Konsentrasi yang tinggi dari monosakarida yang mudah larut dengan berat molekul rendah akan sangat mengganggu hubungan osmotik antara cairan intraselular dan ekstraselular.

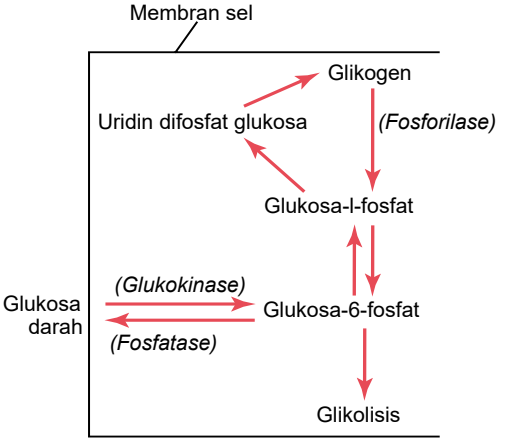
### Glikogenesis—Pembentukan Glikogen

Reaksi kimia untuk glikogenesis diperlihatkan pada Gambar 67-4. Dari gambar ini, dapat dilihat bahwa *glukosa-6-fosfat* dapat diubah menjadi *glukosa-1-fosfat;* yang kemudian diubah menjadi *uridin difosfat glukosa,* yang akhirnya diubah menjadi glikogen. Beberapa enzim khusus dibutuhkan untuk menyebabkan perubahan-perubahan ini, dan setiap monosakarida yang dapat diubah menjadi glukosa dapat masuk ke dalam reaksi tersebut. Senyawa tententu yang lebih kecil meliputi *asam laktat, gliserol, asam piruvat,* dan beberapa *asam amino deaminasi,* dapat juga diubah menjadi glukosa atu senyawa yang hampir serupa dan kemudian diubah menjadi glikogen.

### Glikogenolisis—Pemecahan Simpanan Glikogen

*Glikogenolisis* berarti pemecahan glikogen yang disimpan sel untuk membentuk kembali glukosa di dalam sel. Glukosa kemudian dapat digunakan untuk menyediakan energi. Glikogenolisis tidak dapat terjadi melalui pembalikan reaksi kimia yang sama yang dipakai untuk membentuk glikogen; sebagai gantinya, setiap molekul glukosa yang berurutan pada masing-masing cabang polimer glikogen dilepaskan melalui *proses fosforilasi, yang dikatalisis oleh enzim fosforilase.*

Pada keadaan istirahat, fosforilase terdapat dalam bentuk tidak aktif, sehingga glikogen tetap dapat disimpan. Bila pembentukan glukosa dari glikogen diperlukan kembali, fosforilase harus diaktifkan terlebih dahulu. Hal ini dapat dicapai dalam beberapa cara, meliputi dua cara berikut ini.




**Gambar 67-4** Reaksi kimia glikogenesis dan glikogenolisis, menunjukkan interkonversi antara glukosa darah dan glikogen hati. (Fosfatase yang dibutuhkan untuk membebaskan glukosa dari sel terdapat di sel hati tetapi tidak di kebanyakan sel lainnya.)

**Aktivasi Fosforilase oleh Epinefrin atau oleh Glukagon**. Dua hormon, *epinefrin* dan *glukagon,* dapat mengaktifkan fosforilase dan dengan demikian menimbulkan glikogenolisis secara cepat. Efek awal masing-masing hormon ini adalah meningkatkan pembentukan *AMP siklik* di dalam sel, yang kemudian memicu suatu rangkaian reaksi kimia yang mengaktifkan fosforilase. Hal tersebut akan dibicarakan lebih detail pada Bab 78.

*Epinefrin* dilepaskan oleh medula adrenal ketika sistem saraf simpatis dirangsang. Oleh karena itu, salah satu fungsi sistem saraf simpatis adalah meningkatkan penyediaan glukosa untuk metabolisme energi yang cepat. Fungsi epinefrin ini terjadi secara nyata baik di dalam sel hati maupun otot, sehingga turut berperan bersama pengaruh lain dari rangsangan simpatis, guna menyiapkan tubuh untuk bekerja, yang dibahas secara mendalam di Bab 60.

*Glukagon* adalah hormon yang disekresi oleh *sel alfa* pankreas apabila kadar gula darah turun sangat rendah. Glukagon merangsang pembentukan AMP siklik terutama di sel hati, dan hal ini selanjutnya meningkatkan pengubahan glikogen hati menjadi glukosa dan melepaskannya ke dalam darah, sehingga meningkatkan kadar gula darah. Fungsi glukagon dalam pengaturan glukosa darah dibicarakan lebih mendalam di Bab 78.

## Pelepasan Energi dari Glukosa melalui Jalur Glikolisis

Oleh karena oksidasi lengkap dari 1 gram mol glukosa melepaskan energi sebesar 686.000 kalori dan hanya 12.000 kalori yang dibutuhkan untuk membentuk 1 gram mol ATP, banyak energi yang akan terbuang percuma apabila glukosa hendak didekomposisi sekaligus menjadi air dan karbon dioksida sewaktu membentuk hanya satu molekul ATP. Untungnya, sel tubuh mempunyai enzim protein khusus, yang menyebabkan molekul glukosa dipecahkan sedikit demi sedikit dalam banyak langkah yang berurutan, yaitu energinya dilepaskan dalam paket-paket kecil untuk membentuk satu molekul ATP pada suatu waktu, yang membentuk total 38 mol ATP untuk setiap molekul glukosa yang dimetabolisme oleh sel.

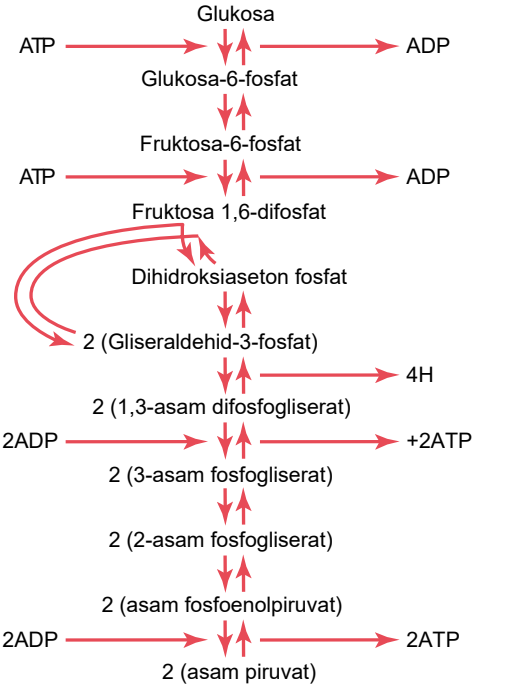
Paragraf berikut akan menjelaskan prinsip dasar proses penguraian molekul glukosa secara progresif dan energi yang dilepaskan untuk membentuk ATP.

### Glikolisis—Pemecahan Glukosa untuk Membentuk Asam Piruvat

Sejauh ini, cara terpenting untuk melepaskan energi dari molekul glukosa dimulai dengan proses *glikolisis.* Produk akhir glikolisis selanjutnya dioksidasi untuk menghasilkan energi. Glikolisis berarti memecahkan molekul glukosa untuk membentuk *dua molekul asam piruvat.*

Glikolisis terjadi melalui 10 reaksi kimia yang berurutan, seperti ditunjukkan pada Gambar 67-5. Masing-masing langkah dikatalisis paling sedikit oleh satu enzim protein yang spesifik. Perhatikan bahwa glukosa mula-mula diubah menjadi fruktosa-1,6-difosfat dan kemudian dipecahkan menjadi dua molekul dengan tiga atom karbon, gliseraldehid 3-fosfat yang masing-masing kemudian diubah menjadi asam piruvat melalui lima langkah tambahan.

**Pembentukan ATP Selama Glikolisis.** Walaupun terdapat banyak reaksi kimia dalam rangkaian proses glikolisis, hanya sebagian kecil energi bebas dalam molekul glukosa yang dibebaskan di sebagian besar langkah. Akan tetapi, di antara tahap 1,3-asam difosfogliserat dan 3-asam fosfogliserat dan sekali lagi di antara tahap asam fosfoenolpiruvat dan asam piruvat, jumlah




Reaksi Akhir per Molekul Glukosa:
Glukosa + 2ADP + $2PO_4$ → 2 Asam piruvat + 2ATP + 4H

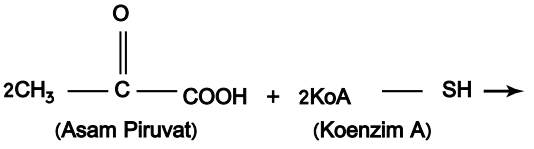
**Gambar 67-5** Urutan reaksi kimia yang bertanggung jawab pada glikolisis.

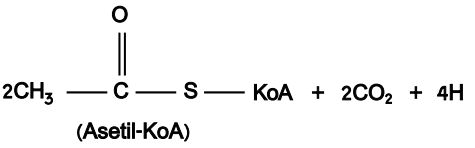
energi yang dibebaskan lebih dari 12.000 kalori per mol, yaitu jumlah yang dibutuhkan untuk membentuk ATP, dan reaksi digandakan sedemikian rupa hingga terbentuk ATP. Jadi, terdapat total 4 molekul ATP yang sudah dibentuk dari setiap molekul fruktosa 1,6- difosfat yang diuraikan menjadi asam piruvat.

Namun, 2 molekul ATP dibutuhkan untuk fosforilasi glukosa asal untuk membentuk fruktosa-1,6-difosfat sebelum glikolisis dapat dimulai. Oleh karena itu, *perolehan akhir molekul ATP dari keseluruhan proses glikolisis hanya 2 molekul untuk setiap molekul glukosa yang dipakai.* Jumlah energi yang mencapai 24.000 kalori ini dihantarkan ke ATP, tetapi selama glikolisis, total energi sebanyak 56.000 kalori dilepaskan dari glukosa asal, yang memberikan keseluruhan *efisiensi* untuk pembentukan ATP hanya sebesar 43 persen. Sisa energi sebesar 57 persen hilang dalam bentuk panas.

### Konversi Asam Piruvat Menjadi Asetil Koenzim A

Tahap berikut dalam degradasi glukosa adalah konversi dua tahap dari dua molekul asam piruvat yang dihasilkan pada Gambar 67-5 menjadi dua molekul *asetil koenzim A* (asetil-KoA), sesuai dengan reaksi berikut.



Dua molekul karbon dioksida dan empat atom hidrogen dilepaskan dari reaksi ini, sedangkan bagian lain dari 2 molekul asam piruvat bergabung dengan koenzim A, suatu derivat vitamin asam pantotenat, untuk membentuk 2 molekul asetil-KoA. Dalam konversi ini, ATP tidak dibentuk namun akan dibentuk 6 molekul ATP ketika 4 atom hidrogen yang dilepaskan tersebut dioksidasi kemudian, yang akan dibicarakan selanjutnya.

### Siklus Asam Sitrat (Siklus Krebs)

Tahap berikutnya dalam degradasi molekul glukosa disebut *siklus asam sitrat* (juga disebut *siklus asam trikarboksilat* atau *siklus Krebs* sebagai penghargaan kepada Hans Krebs atas penemuannya terhadap siklus asam sitrat). Siklus ini merupakan suatu lanjutan reaksi kimia saat gugus asetil dan asetil-KoA dipecah menjadi karbon dioksida dan atom hidrogen. Semua reaksi ini terjadi di dalam *matriks mitokondria.* Atom hidrogen yang dilepaskan kemudian akan menambah jumlah atom hidrogen yang dioksidasi kemudian (yang akan dibicarakan nanti), yang akan melepaskan sejumlah besar energi untuk membentuk ATP.

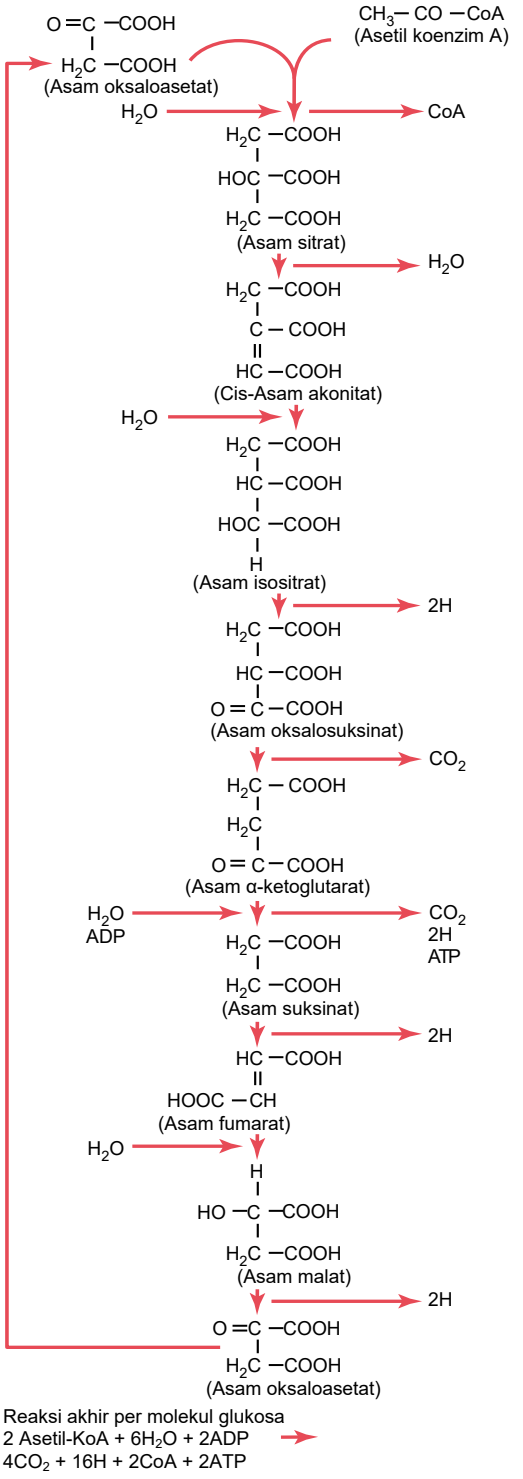
Gambar 67-6 memperlihatkan berbagai tahap reaksi kimia dalam siklus asam sitrat. Zat-zat di sebelah kiri ditambahkan selama reaksi kimia, dan hasil reaksi kimia diperlihatkan di sebelah kanan. Perhatikan pada puncak kolom bahwa siklus dimulai dengan *asam oksaloasetat,* dan di bagian bawah rantai reaksi, *asam oksaloasetat* dibentuk kembali. Dengan demikian, siklus dapat berlangsung berulang kali.

Pada tahap awal siklus asam sitrat, *asetil-KoA* bergabung dengan *asam oksaloasetat* untuk membentuk *asam sitrat.* Gugus koenzim A dari asetil-KoA dilepaskan dan dapat digunakan berulang kali untuk pembentukan lebih banyak lagi asetil-KoA dari asam piruvat. Akan tetapi, gugus asetil menjadi suatu bagian dari molekul asam sitrat. Selama tahapan siklus asam sitrat yang berurutan berlangsung, beberapa molekul air ditambahkan, seperti yang tampak pada gambar sebelah kiri dan *karbon dioksida*, serta *atom hidrogen* dilepaskan pada tahap lain dari siklus, seperti yang tampak di bagian kanan gambar.

Hasil akhir keseluruhan siklus asam sitrat diberikan pada penjelasan tertulis di Gambar 67-6 bagian bawah, yang menunjukkan bahwa untuk setiap molekul glukosa asal yang dimetabolisme, dua molekul asetil-KoA masuk ke dalam siklus asam sitrat bersama dengan enam molekul air. Molekul-molekul tersebut kemudian diuraikan menjadi 4 molekul karbon dioksida, 16 atom hidrogen, dan 2 molekul koenzim A. Dua molekul ATP dibentuk melalui cara berikut ini.

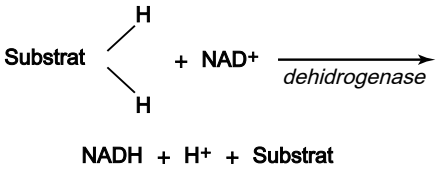
**Pembentukan ATP dalam Siklus Asam Sitrat.** Siklus asam sitrat tidak melepaskan energi dalam jumlah yang besar; hanya satu dari reaksi kimia selama pengubahan asam a-ketoglutarat menjadi asam suksinat yang membentuk satu molekul ATP. Jadi, untuk setiap molekul glukosa yang dimetabolisme, dua molekul asetil-KoA akan melalui siklus asam sitrat, yang masing-masing membentuk satu molekul ATP, atau total 2 molekul ATP yang terbentuk.

**Fungsi Dehidrogenase dan Dinukteotida Adenin Nikotinamid yang Menyebabkan Pelepasan Atom Hidrogen dalam Siklus Asam Sitrat**. Seperti yang telah ditekankan pada beberapa hal dalam pembahasan ini, atom hidrogen dilepaskan selama reaksi kimia yang berbeda dalam siklus asam sitrat-4 atom hidrogen selama glikolisis, 4 atom selama pembentukan asetil-KoA dari asam piruvat, dan 16 atom dalam siklus asam sitrat: *Keseluruhan proses* tersebut *menghasilkan total 24 atom hidrogen yang dilepaskan untuk setiap molekul glukosa*




**Gambar 67-6** Reaksi kimia siklus asam sitrat, yang menunjukkan pelepasan karbon dioksida dan sejumlah atom hidrogen selama siklus berlangsung.

*asal.* Akan tetapi, atom hidrogen tidak terbuang percuma di dalam cairan intraselular. Sebagai gantinya, atom hidrogen dilepaskan dalam suatu paket berisi dua atom, dan di setiap proses pelepasannya dikatalisis oleh enzim protein khusus yang disebut *dehidrogenase.* Dua puluh dari 24 atom hidrogen segera bergabung dengan dinukleotida adenin nikotinamid ($NAD^+$), suatu derivat vitamin niasin, dengan reaksi sebagai berikut.




Reaksi ini tidak akan terjadi tanpa perantara dehidrogenase yang spesifik atau tanpa tersedianya $NAD^+$ yang bekerja sebagai pembawa hidrogen. Baik ion hidrogen bebas maupun hidrogen yang berikatan dengan NAD* berturut-turut masuk ke dalam reaksi kimia oksidatif yang membentuk sejumlah besar ATP seperti yang akan dibicarakan kemudian.

Sisa empat atom hidrogen dilepaskan selama pemecahan glukosa keempat atom dilepaskan selama siklus asam sitrat di antara tahap asam suksinat dan asam fumarat bergabung dengan suatu dehidrogenase yang spesifik tetapi tidak langsung dibebaskan ke $NAD^+$. Sebagai gantinya, atom hidrogen langsung lewat dari dehidrogenase masuk ke dalam proses oksidatif.

**Fungsi Dekarboksilase dalam Menyebabkan Pelepasan Karbon Dioksida.** Dengan merujuk kembali pada reaksi kimia siklus asam sitrat, seperti halnya pada pembentukan asetil-KoA dan asam piruvat, kita menemukan bahwa ada tiga tahap pembebasan karbon dioksida. Untuk menyebabkan pelepasan karbon dioksida, enzim protein khusus lainnya, yang disebut *dekarboksilase,* akan memisahkan karbon dioksida dari substrat. Karbon dioksida selanjutnya larut dalam cairan tubuh dan diangkut ke paru-paru, tempat karbon dioksida diekspirasi dari tubuh (lihat Bab 40).

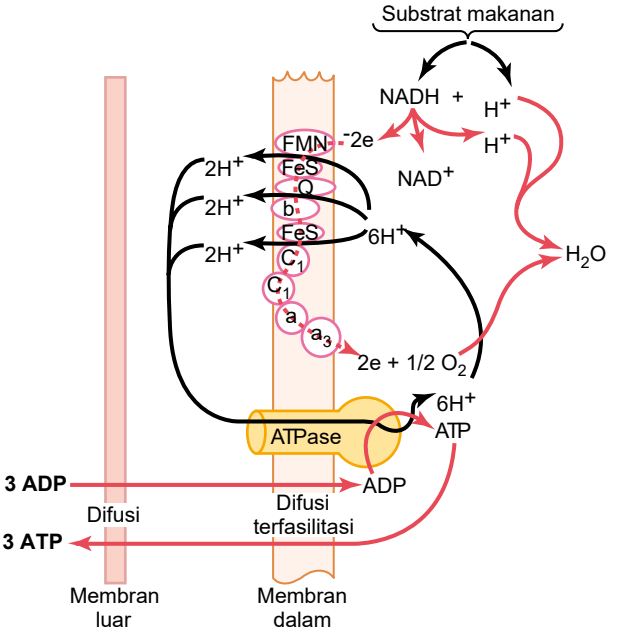
### Pembentukan Sejumlah Besar ATP melatui Oksidasi Hidrogen—Proses Fosforilasi Oksidatif

Dengan semua hal yang rumit dari (1) glikolisis, (2) siklus asam sitrat, (3) dehidrogenasi, dan (4) dekarboksilasi, hanya sejumlah kecil ATP yang dibentuk selama seluruh proses ini dua molekul ATP dalam proses glikolisis dan 2 molekul lainnya dalam siklus asam sitrat untuk setiap molekul glukosa yang dimetabolisme. Sebagai gantinya, hampir 90 persen dari total ATP yang terbentuk melalui metabolisme glukosa dihasilkan selama proses oksidasi lanjutan dari atom hidrogen yang dilepaskan selama tahap awal degradasi glukosa. Tentu saja, fungsi utama dari seluruh tahap awal ini adalah untuk menyediakan hidrogen dari molekul glukosa dalam bentuk yang dapat dioksidasi.

Oksidasi hidrogen dicapai melalui suatu rangkaian reaksi katalisis enzimatik *di dalam mitokondria,* yang dilukiskan pada Gambar 67-7. Reaksi ini (1) memecahkan setiap atom hidrogen menjadi satu ion hidrogen dan satu elektron, dan (2) akhirnya menggunakan elektron untuk menggabungkan oksigen terlarut dalam cairan dengan molekul air untuk membentuk ion hidroksil. Kemudian ion hidrogen dan ion hidroksil bergabung satu sama lain membentuk air. Selama tahapan reaksi oksidatif berlangsung, sejumlah besar energi dibebaskan untuk membentuk ATP. Pembentukan ATP dengan cara ini disebut *fosforilasi oksidatif.* Proses ini seluruhnya terjadi di dalam mitokondria melalui proses yang sangat khusus yang disebut *mekanisme kemiosmotik.*

### Mekanisme Kemiosmotik Mitokondria untuk Membentuk ATP

**Ionisasi Hidrogen, Rantai Transpor Elektron, dan Pembentukan Air.** Langkah pertama fosforilasi oksidatif dalam mitokondria adalah mengionkan atom hidrogen yang dikeluarkan dari zat maka




**Gambar 67-7** Mekanisme kemiosmotik mitokondria dan fosforilasi oksidatif untuk membentuk sejumlah besar ATP. Gambar ini memperlihatkan hubungan tahapan oksidasi dan fosforilasi di membran mitokondria bagian dalam dan luar.

-nan. Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, atom hidrogen ini dikeluarkan berpasangan: yang satu segera menjadi ion hidrogen, $H^+$; dan yang lain bergabung dengan $NAD^+$ untuk membentuk NADH. Bagian atas Gambar 67-7, memperlihatkan urutan nasib dari NADH dan $H^+$. Tahap awal adalah pembebasan atom hidrogen lain dari NADH untuk membentuk ion hidrogen, $H^+$ yang lain: proses ini juga membentuk kembali NAD+ yang akan dipakai berulang-ulang.

Elektron yang dikeluarkan dari atom hidrogen untuk menimbulkan ionisasi hidrogen, segera memasuki suatu *rantai transpor elektron dari akseptor elektron* yang merupakan bagian integral dari membran dalam (membran rak atau *shelf membrane*) mitokondria. Akseptor elektron secara reversibel dapat dikurangi atau dioksidasi dengan menerima atau memberikan elektron. Unsur penting dari rantai transpor elektron ini meliputi *flavoprotein,* sejumlah *protein sulfida besi, ubiquinon,* dan *sitokrom B, CI, C, A,* dan *A3.* Tiap elektron dilepaskan dari salah satu akseptor ini ke akseptor yang lain sampai akhirnya elektron mencapai sitokrom A3, yang disebut *sitokrom oksidase,* karena mampu memberikan dua elektron, sehingga mengurangi oksigen elemental untuk membentuk oksigen berion, yang kemudian bergabung dengan ion hidrogen untuk membentuk air.

Jadi, Gambar 67-7 menunjukkan transpor elektron melalui rantai elektron dan kemudian pemakaian akhir elektron oleh sitokrom oksidase untuk membentuk molekul air. Selama transpor elektron ini melalui rantai transpor elektron, dibebaskan energi yang kemudian dipakai untuk menimbulkan sintesis ATP sebagai berikut.

**Pemompaan Ion Hidrogen ke dalam Bilik Luar Mitokondria, Disebabkan oleh Rantai Transpor Elektron.** Sewaktu elektron melewati rantai transpor elektron, sejumlah besar energi dibebaskan. Energi ini dipakai untuk memompa ion hidrogen dari bagian dalam matriks mitokondria (bagian kanan Gambar 67-7) ke dalam bilik luar di antara membran mitokondria dalam dan luar (bagian kiri gambar). Keadaan ini menghasilkan ion Hidrogen bermuatan positif

berkonsentrasi tinggi dalam bilik ini; dan juga menghasilkan potensial listrik negatif yang kuat di bagian dalam matriks.

Pembentukan ATP. Langkah selanjutnya dalam fosforilasi oksidatif adalah mengubah ADP menjadi ATP. Ini terjadi berkaitan dengan molekul protein besar yang menonjol sepenuhnya dari membran mitokondria bagian dalam dan muncul dengan kepala seperti tombol (*knoblike head*) ke dalam matriks mitokondria bagian dalam. Molekul ini adalah ATPase, yang sifat fisiknya diperlihatkan pada Gambar 67-7. Ini disebut ATP *sintetase.*

Konsentrasi ion hidrogen bermuatan positif yang tinggi di bilik luar dan perbedaan potensial listrik yang besar melalui membran bagian dalam menyebabkan ion hidrogen mengalir ke dalam matriks mitokondria *melalui zat molekul ATPase.* Sewaktu melakukan hal tersebut, energi yang dihasilkan dari aliran ion hidrogen ini digunakan oleh ATPase untuk mengubah ADP menjadi ATP dengan menggabungkan ADP dengan suatu radikal fosfat ionik bebas (Pi), sehingga menambah jumlah ikatan fosfat berenergi tinggi lain yang berikatan dengan molekul.

Langkah akhir dalam proses ini adalah pemindahan ATP dari bagian dalam mitokondria kembali ke sitoplasma sel. Proses ini terjadi melalui difusi pasif keluar dari membran bagian dalam dan kemudian dengan difusi sederhana melewati membran luar mitokondria yang permeabel. Selanjutnya, ADP secara kontinu ditransfer dalam arah yang berlawanan untuk dikonversi menjadi ATP secara berkesinambungan. *Untuk tiap dua elektron yang berjalan melalui rantai transpor elektron (mewakili ionisasi 2 atom hidrogen), dapat disintesis sampai tiga molekul ATP.*

### Ringkasan Pembentukan ATP selama Pemecahan Glukosa

Kita sekarang dapat menentukan jumlah total molekul ATP yang, dalam kondisi optimal, dapat dibentuk oleh energi dari satu molekul glukosa.

1. Selama glikolisis, dibentuk empat molekul ATP, dan dua molekul dikeluarkan untuk menimbulkan fosforilasi awal glukosa untuk memulai proses. Keadaan ini memberikan hasil akhir *dua molekul ATP*
2. Selama putaran siklus asam sitrat, dibentuk satu molekul ATP. Akan tetapi, karena setiap molekul glukosa dipecah menjadi dua molekul asam piruvat terdapat dua putaran siklus untuk masing-masing molekul glukosa yang dimetabolisme, memberikan hasil akhir *dua molekul ATP lagi.*
3. Selama keseluruhan proses pemecahan glukosa, total 24 atom hidrogen dilepaskan selama glikolisis dan selama siklus asam sitrat. Dua puluh dari atom ini dioksidasi dalam hubungannya dengan mekanisme kemiosmotik yang diperlihatkan pada Gambar 67-7, yang melepaskan tiga molekul ATP per dua atom hidrogen yang dimetabolisme. Keadaan ini menghasilkan tambahan *30 molekul ATP.*
4. Sisa empat atom hidrogen dilepaskan oleh dehidrogenase atom hidrogen ke dalam proses oksidatif kemiosmotik di dalam mitokondria di luar tahap pertama pada Gambar 67-7. Dua molekul ATP biasanya dilepaskan untuk setiap dua atom hidrogen yang dioksidasi, sehingga memberikan total *empat molekul ATP atau lebih.*

Sekarang, dengan menjumlah semua molekul ATP yang dibentuk, kita memperoleh maksimum *38 molekul ATP* untuk tiap molekul glukosa yang diubah menjadi karbon dioksida dan air. Dengan demikian, 456.000 kalori energi dapat disimpan dalam bentuk ATP, sedangkan 686.000 kalori dibebaskan selama oksidasi lengkap dari tiap gram molekul glukosa. Hal ini menunjukkan keseluruhan *efisiensi* maksimum pemindahan energi sebesar 66 persen. Sisa energi 34 persen menjadi panas dan, oleh karena itu, tidak dapat dipakai oleh sel untuk melakukan fungsi yang spesifik.

### Pengaturan Pelepasan Energi dan Glikogen yang Disimpan Ketika Tubuh Membutuhkan Energi Tambahan: Pengaruh Konsentrasi ATP dan A Sel dalam Mengatur Kecepatan Glikolisis

Pembebasan energi secara terus-menerus dan glukosa sewaktu sel tidak membutuhkan energi akan merupakan proses yang sia-sia. Oleh sebab itu, glikolisis dan oksidasi atom hidrogen berikutnya secara terus-menerus dikontrol sesuai dengan keperluan sel akan ATP. Pengaturan ini dicapai melalui berbagai mekanisme pengaturan umpan balik dalam proses kimia. Di antara mekanisme tersebut yang lebih penting adalah pengaruh konsentrasi ADP dan ATP sel dalam mengatur kecepatan reaksi kimia dalam rangkaian metabolisme energi.

Satu cara ATP yang penting untuk membantu mengatur metabolisme energi adalah menimbulkan hambatan pada *enzim fosfofruktokinase.* Oleh karena enzim ini meningkatkan pembentukan fruktosa-1,6-difosfatase, salah satu langkah awal dalam rangkaian reaksi glikolisis, pengaruh akhir dari ATP sel yang berlebihan adalah menghambat atau bahkan menghentikan glikolisis, yang kemudian menghambat sebagian besar metabolisme karbohidrat. Sebaliknya, ADP (dan juga AMP) menyebabkan perubahan yang berlawanan terhadap enzim ini, dan sangat meningkatkan aktivitas enzim tersebut. Kapan pun ATP dipakai oleh jaringan untuk menjalankan hampir semua reaksi kimia intrasel, keadaan ini akan mengurangi inhibisi ATP terhadap enzim fosfofruktokinase dan pada waktu yang sama meningkatkan aktivitas enzim sebagai akibat dari kelebihan ADP yang terbentuk. Dengan demikian, proses glikolisis mulai bekerja, dan total penyimpanan ATP sel akan terpenuhi.

Rantai pengaturan yang lain adalah *ion sitrat* yang dibentuk di siklus asam sitrat. Kelebihan ion ini juga *sangat menghambat fosfofruktokinase,* sehingga mencegah proses glikolisis mendahului kemampuan siklus asam sitrat untuk menggunakan asam piruvat yang dibentuk selama glikolisis.

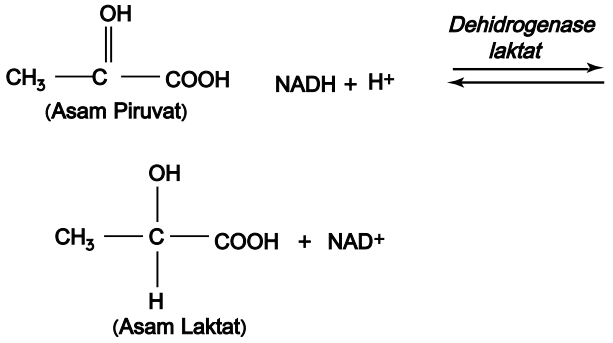
Cara ketiga sistem ATP-ADP-AMP dalam mengatur metabolisme karbohidrat selain mengatur energi yang dilepaskan dari lemak dan protein, adalah sebagai berikut: Dengan merujuk pada berbagai reaksi kimia untuk membebaskan energi, kita melihat bahwa bila semua ADP di dalam sel diubah menjadi ATP, ATP tambahan tidak dapat dibentuk. Akibatnya, seluruh rangkaian reaksi yang terlibat dalam penggunaan zat makanan glukosa, lemak dan protein untuk membentuk ATP dihentikan. Kemudian, bila ATP dipakai oleh sel untuk menggerakkan berbagai fungsi fisiologis yang berbeda di dalam sel, ADP dan AMP yang baru terbentuk akan memulai proses energi lagi dan ADP serta AMP hampir segera kembali menjadi bentuk ATP. Dalam hal ini, intinya seluruh penyimpanan ATP secara otomatis dipertahankan, kecuali selama aktivitas sel yang ekstrem, misalnya olah raga berat.

**Pelepasan Energi secara Anaerob "Glikolisis Anaerob"** Kadang-kadang, oksigen tidak tersedia atau tidak cukup, sehingga fosforilasi oksidatif tidak terjadi. Namun bahkan pada keadaan ini, sejumlah kecil energi masih dapat dibebaskan ke sel melalui tahapan glikolisis dari degradasi karbohidrat, karena reaksi kimia untuk pemecahan glukosa menjadi asam piruvat tidak memerlukan oksigen.

Proses ini sangat mubazir untuk glukosa sebab hanya 24.000 kalori energi yang dipakai untuk membentuk ATP untuk setiap molekul glukosa yang dimetabolisme, yang bernilai hanya sedikit di atas 3 per-

sen dari total energi dalam molekul glukosa. Namun, pembebasan energi glikolisis bagi sel ini, yang disebut *energi anaerob,* dapat merupakan cara untuk mempertahankan kehidupan selama beberapa menit ketika oksigen tidak tersedia.

**Pembentukan Asam Laktat Selama Glikotisis Anaerob Memungkinkan Pelepasan Energi Anaerob Ekstra**. Hukum kerja massa (*the law of mass action*) menyatakan bahwa sewaktu terbentuk hasil akhir reaksi kimia dalam medium reaksi, maka kecepatan reaksi akan menurun, yang mendekati nol. Dua hasil akhir dari reaksi glikolisis (lihat Gambar 67-5) adalah (1) asam piruvat dan (2) atom hidrogen, yang dikombinasi dengan NAD+ untuk membentuk NADH dan H+. Hasil pembentukan salah satu atau keduanya akan menghentikan proses glikolisis dan mencegah pembentukan ATP lebih lanjut. Bila jumlah keduanya mulai berlebihan, kedua hasil akhir ini akan bereaksi satu sama lain untuk membentuk asam laktat yang sesuai dengan persamaan berikut.




Jadi, pada keadaan anaerob, sejumlah besar asam piruvat akan diubah menjadi asam laktat, yang berdifusi keluar dengan mudah dari sel masuk ke dalam cairan ekstraselular dan bahkan ke dalam cairan intraselular dari sel lain yang kurang aktif. Oleh karena itu, asam laktat merupakan suatu tipe "lubang masuk" (*"sinkhole"*) tempat produk akhir glikolisis dapat menghilang, sehingga glikolisis dapat berlangsung jauh lebih lama. Memang, glikolisis dapat berlanjut dalam waktu beberapa detik tanpa adanya perubahan ini. Sebaliknya, glikolisis dapat berlanjut selama beberapa menit, menyuplai tubuh dengan jumlah ATP ekstra yang cukup banyak, bahkan dalam keadaan tanpa adanya oksigen dari pernapasan.

**Perubahan Kembali Asam Laktat menjadi Asam Piruvat saat Oksigen Tersedia Kembali.** Bila seseorang mulai menghirup oksigen lagi setelah suatu periode metabolisme anaerob, asam laktat dikonversikan kembali menjadi asam piruvat dan NADH ditambah H+. Sebagian besar akan dioksidasi untuk membentuk sejumlah besar ATP. Kelebihan ATP ini kemudian menyebabkan sebanyak tiga perempat dari kelebihan asam piruvat yang tersisa diubah kembali menjadi glukosa.

Dengan demikian, sejumlah besar asam laktat yang terbentuk selama proses glikolisis anaerob tidak hilang dari tubuh, karena begitu oksigen tersedia kembali, asam laktat dapat diubah lagi menjadi glukosa atau langsung dapat dipakai sebagai sumber energi. Sejauh ini sebagian besar dari proses pengubahan kembali ini terjadi di hati, tetapi sejumlah kecil dapat juga terjadi di dalam jaringan lainnya.

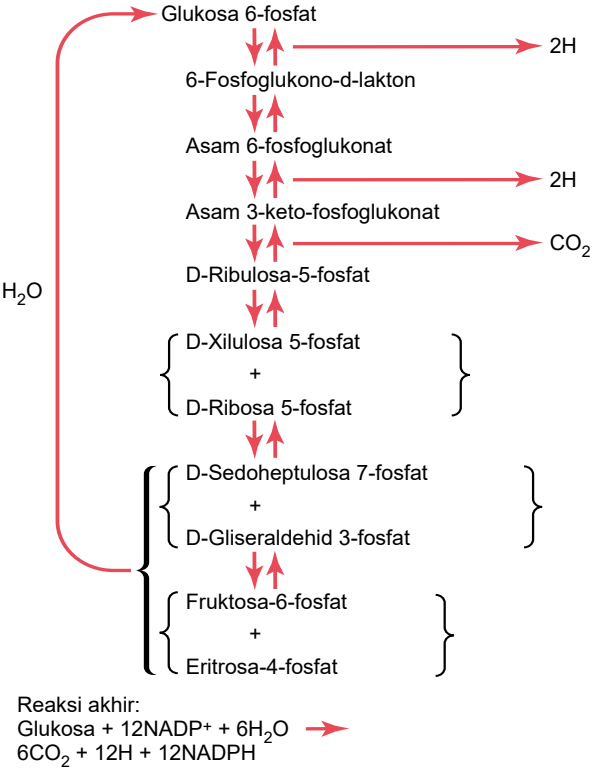
**Pemakaian Asam Laktat oleh Jantung sebagai Sumber Energi.** Otot jantung terutama mampu mengubah asam laktat menjadi asam piruvat dan kemudian menggunakan asam piruvat sebagai sumber energi. Hal ini terjadi lebih hebat pada aktivitas berat, saat sejumlah besar asam laktat dilepaskan ke dalam darah dari otot rangka dan dipakai sebagai sumber energi ekstra oleh jantung.

## Pelepasan Energi dari Glukosa melalui Jatur Pentosa Fosfat

Di hampir semua otot tubuh, semua karbohidrat yang dipakai sebagai sumber energi, pada dasarnya akan diubah menjadi asam piruvat melalui glikolisis dan kemudian dioksidasi. Namun, proses glikolisis bukanlah satu-satunya cara glukosa dapat dipecah dan dioksidasi untuk menghasilkan energi. Mekanisme penting kedua untuk penguraian dan oksidasi glukosa disebut sebagai *jalur pentosa fosfat* (atau *jalur fosfoglukonat*), yang bertanggung jawab terhadap 30 persen pemecahan *glukosa di hati dan bahkan lebih besar lagi di dalam sel lemak.*

Jalur pentosa fosfat ini sangat penting karena jalur tersebut dapat menyediakan energi yang tidak bergantung pada semua enzim di siklus asam sitrat dan oleh karena itu, merupakan suatu jalur alternatif untuk metabolisme energi ketika kelainan enzim tertentu terjadi di dalam sel. Jalur pentosa fosfat mempunyai kapasitas khusus untuk menyediakan energi guna memperbanyak proses sintesis sel.

**Pelepasan Karbon Dioksida dan Hidrogen melalui Jalur Pentosa Fosfat.** Gambar 67-8 menunjukkan sebagian besar reaksi kimia dasar dalam jalur pentosa fosfat. Gambar tersebut memperlihatkan bahwa glukosa, setelah melalui beberapa tahap pengubahan, dapat melepaskan satu molekul karbon dioksida dan empat atom hidrogen, dengan terbentuk hasil berupa gula dengan lima karbon, D-ribulosa. Zat ini dapat berubah secara progresif menjadi gula lainnya dengan lima, empat, tujuh, dan tiga karbon. Akhirnya, berbagai kombinasi dari gula ini dapat membentuk glukosa kembali. Akan tetapi, *hanya lima molekul glukosa yang disintesis kembali untuk setiap enam molekul glukosa yang pertama kali masuk ke dalam reaksi.* Sehingga, jalur pentosa fosfat adalah suatu proses siklus yaitu, satu molekul glukosa dimetabolisme untuk setiap putaran siklus. Jadi, dengan




**Gambar 67-8** Jalur pentosa fosfat untuk metabolisme glukosa.

mengulang siklus, semua glukosa pada akhirnya dapat diubah menjadi karbon dioksida dan hidrogen, dan hidrogen dapat masuk ke jalur fosforilasi oksidatif untuk membentuk ATP; lebih sering, bagaimana pun, hidrogen digunakan untuk sintesis lemak atau zat-zat lain, seperti berikut.

**Pemakaian Hidrogen untuk Sintesis Lemak; Fungsi Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat.** Hidrogen yang dilepaskan selama siklus pentosa fosfat tidak bergabung dengan $NAD^+$ seperti dalam jalur glikolisis, tetapi bergabung dengan nikotinamid adenin dinukleotida fosfat ($NADP^+$), yang hampir identik dengan $NAD^+$ kecuali adanya fosfat radikal ekstra, P. Perbedaan ini sangat bermakna sebab hanya ikatan hidrogen dengan NADP dalam bentuk NADPH yang dapat dipakai untuk sintesis lemak dari karbohidrat (yang dibicarakan di Bab 68) dan untuk sintesis beberapa zat yang lain.

Bila jalur glikolisis yang menggunakan glukosa menjadi lambat karena sel tidak aktif, jalur pentosa fosfat masih tetap bekerja (terutama di hati) untuk memecahkan kelebihan glukosa yang terus diangkut ke dalam sel, dan NADPH menjadi berlebihan untuk membantu mengubah asetil-KoA, yang juga berasal dari glukosa, menjadi rantai panjang asam lemak. Hal ini merupakan cara lain penggunaan energi di dalam molekul glukosa selain pembentukan ATP dalam hal ini, *untuk pembentukan dan penyimpanan lemak di dalam tubuh.*

### Konversi Glukosa menjadi Glikogen atau Lemak

Bila glukosa tidak segera dibutuhkan untuk energi, glukosa ekstra yang masuk secara kontinu ke dalam sel akan disimpan sebagai glikogen atau diubah menjadi lemak. Glukosa terutama disimpan sebagai glikogen sampai sel telah menyimpan glikogen sebanyak kemampuannya jumlah yang cukup untuk menyuplai kebutuhan energi tubuh hanya selama 12 sampai 24 jam.

Bila sel penyimpan glikogen (terutama sel hati dan otot) mendekati saturasi glikogen, glukosa tambahan akan diubah menjadi lemak di sel hati dan sel lemak serta disimpan sebagai lemak di dalam sel lemak. Langkah kimiawi lain dari perubahan ini akan dibicarakan di Bab 68.

## Pembentukan Karbohidrat dari Protein dan Lemak "Glukoneogenesis"

Bila simpanan karbohidrat tubuh berkurang di bawah normal, glukosa dalam jumlah sedang dapat dibentuk dari *asam amino* dan dari *gugus gliserol* lemak. Proses ini disebut *glukoneogenesis.*

Glukoneogenesis sangat penting untuk menghambat penurunan yang berlebihan kadar glukosa darah selama puasa. Glukosa merupakan substrat utama untuk menghasilkan energi di jaringan seperti otak dan sel darah merah, serta jumlah glukosa yang adekuat harus tersedia selama beberapa jam di antara waktu-waktu makan. Hati berperan utama dalam mempertahankan kadar glukosa darah selama puasa dengan mengubah simpanan glikogennya menjadi glukosa (*glikogenolisis*) dan dengan menyintesis glukosa, terutama dari asam laktat dan asam amino (*glukoneogenesis*). Sekitar 25 persen glukosa yang diproduksi hati selama puasa berasal dan glukoneogenesis, yang membantu mempertahankan suplai glukosa ke otak. Pada puasa yang berkepanjangan, ginjal juga menyintesis sejumlah glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya.

Sekitar 60 persen asam amino dalam protein tubuh dapat diubah dengan mudah menjadi karbohidrat; sedangkan 40 persen sisanya mempunyai konfigurasi kimia yang menyulitkan atau tidak memungkinkan pengubahan tersebut. Setiap asam amino diubah menjadi glukosa melalui proses kimia yang sedikit berbeda. Misalnya, alanin dapat diubah secara langsung menjadi asam piruvat hanya melalui deaminasi; asam piruvat kemudian diubah menjadi glukosa atau simpanan glikogen. Beberapa asam amino yang lebih rumit dapat diubah menjadi berbagai gula yang mengandung tiga, empat, lima, atau tujuh atom karbon; gula-gula ini kemudian dapat memasuki jalur fosfoglukonat dan akhirnya membentuk glukosa. Jadi, melalui deaminasi ditambah beberapa konversi sederhana, banyak asam amino yang dapat berubah menjadi glukosa. Interkonversi yang serupa dapat mengubah gliserol menjadi glukosa atau glikogen.

**Pengaturan Glukoneogenesis.** Berkurangnya karbohidrat di dalam sel dan berkurangnya gula darah merupakan rangsangan dasar untuk meningkatkan kecepatan glukoneogenesis. Berkurangnya karbohidrat dapat langsung membalikkan banyak reaksi glikolisis dan reaksi fosfoglukonat, sehingga memungkinkan perubahan asam amino yang terdeaminasi dan gliserol menjadi karbohidrat. Selain itu, hormon *kortisol* sangat penting dalam pengaturan ini, sebagai berikut.

**Pengaruh Kortikotropin dan Giukokortikoid pada Glukoneogenesis.** Bila karbohidrat tidak tersedia dalam jumlah yang normal untuk sel, adenohipofisis, untuk sebab yang belum diketahui dengan jelas, mulai meningkatkan jumlah sekresi hormon *kortikotropin.* Kortikotropin akan merangsang korteks adrenal untuk menghasilkan sejumlah besar *hormon glukokortikoid,* terutama *kortisol.* Selanjutnya, kortisol memobilisasi protein terutama dari semua sel tubuh, yang menyebabkan protein tersedia dalam bentuk asam amino di dalam cairan tubuh. Sejumlah besar asam amino tersebut segera mengalami deaminasi di hati dan menghasilkan substrat yang ideal untuk diubah menjadi glukosa. Jadi, salah satu cara terpenting untuk meningkatkan glukoneogenesis adalah melalui pelepasan glukokortikoid dari korteks adrenal.

## Glukosa Darah

Kadar gula darah normal pada seseorang yang tidak makan dalam waktu tiga atau empat jam terakhir adalah sekitar 90 mg/dl. Setelah makan makanan yang mengandung banyak kanbohidrat sekalipun, kadar ini jarang melebihi 140 mg/ dl kecuali orang tersebut menderita diabetes melitus, yang akan dibahas di Bab 78.

Pengaturan kadar gula darah sangat erat hubungannya dengan hormon insulin dan glukagon pankreas; hal ini akan dibicarakan secara terperinci di Bab 78 dalam hubungannya dengan fungsi hormon-hormon tersebut.

## Daftar Pustaka


Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003. Ceulemans H, Bollen M: Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button, *Physiol Rev* 84:1, 2004.

Ferrer JC, Favre C, Gomis RR, et al: Control of glycogen deposition, *FEBS Lett* 546:127, 2003.

Gunter TE, Yule DI, Gunter KK, et al: Calcium and mitochondria, *FEBS Lett* 567:96, 2004.

Jackson JB: Proton translocation by transhydrogenase, *FEBS Lett* 545:18, 2003.

Jiang G, Zhang BB: Glucagon and regulation of glucose metabolism, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E671, 2003.

Krebs HA: The tricarboxylic acid cycle, *Harvey Lect* 44:165, 1948–1949. Kunji ER: The role and structure of mitochondrial carriers, *FEBS Lett* 564:239, 2004.

Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, et al: Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E863, 2003.

Mills DA, Ferguson-Miller S: Understanding the mechanism of proton movement linked to oxygen reduction in cytochrome c oxidase: lessons from other proteins, *FEBS Lett* 545:47, 2003.

Murphy MP: How mitochondria produce reactive oxygen species, *Biochem J* 417:1, 2009.

Navarro A, Boveris A: The mitochondrial energy transduction system and the aging process, *Am J Physiol Cell Physiol* 292:C670, 2007.

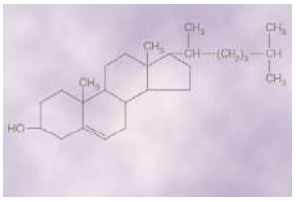
Pilkis SJ, Granner DK: Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis, *Annu Rev Physiol* 54:885, 1992. Riddell MC: The endocrine response and substrate utilization during exercise in children and adolescents, *J Appl Physiol* 105:725, 2008.

Roden M, Bernroider E: Hepatic glucose metabolism in humans—its role in health and disease, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17:365, 2003.

Starkov AA: The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling, *Ann N Y Acad Sci* 1147:37, 2008.

Wahren J, Ekberg K: Splanchnic regulation of glucose production, *Annu Rev Nutr* 27:329, 2007.

# Metabolisme Lipid



Beberapa senyawa kimia di dalam makanan dan tubuh diklasifikasikan sebagai lipid. Lipid ini meliputi: (1) *lemak netral* yang dikenal juga sebagai *trigliserida:* (2) *fosfolipid;* (3) *kolestrol:* dan (4) beberapa lipid lain yang kurang penting. Secara kimia, bagian lipid dasar dari trigliserida dan fosfolipid adalah *asam lemak*, yang merupakan asam organik hidrokarbon rantai panjang. Asam lemak yang khas, yaitu asam palmitat, adalah $CH_3(CH_2)_{14}COOH$.

Walaupun kolesterol tidak mengandung asam lemak, inti sterolnya disintesis dari gugus molekul asam lemak, sehingga kolesterol memiliki banyak sifat fisik dan kimia seperti zat lipid lainnya.

Trigliserida dipakai dalam tubuh terutama untuk menyediakan energi bagi berbagai proses metabolik, suatu fungsi yang hampir sama dengan fungsi karbohidrat. Akan tetapi, beberapa lipid, terutama kolesterol, fosfolipid, dan sejumlah kecil trigliserida, dipakai untuk membentuk membran semua sel tubuh dan untuk melakukan fungsi-fungsi sel yang lain.

**Struktur Kimia Dasar Trigliserida (Lemak Netral).** Oleh karena sebagian besar bab ini membahas tentang pemakaian trigliserida untuk energi, struktur khas molekul trigliserida berikut haruslah dimengerti.

$$\begin{array}{l} CH_3—(CH_2)_{16}—COO—CH_2 \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ CH_3—(CH_2)_{16}—COO—CH \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ CH_3—(CH_2)_{16}—COO—CH_2 \end{array}$$

Tristearin

Perhatikan bahwa tiga molekul asam lemak rantai panjang diikat oleh satu molekul gliserol. Tiga asam lemak yang paling sering terdapat dalam trigliserida di tubuh manusia adalah (1) *asam stearat* (yang ditunjukkan pada struktur tristearin), yang mempunyai 18 rantai karbon dan sangat jenuh dengan atom hidrogen: (2) *asam oleat*, yang juga mempunyai 18 rantai karbon tetapi mempunyai satu ikatan ganda di bagian tengah rantai, dan (3) *asam palmitat,* yang mempunyai 16 atom karbon dan sangat jenuh.

## Transpor Lipid dalam Cairan Tubuh

### Transpor Lipid dalam Cairan Tubuh

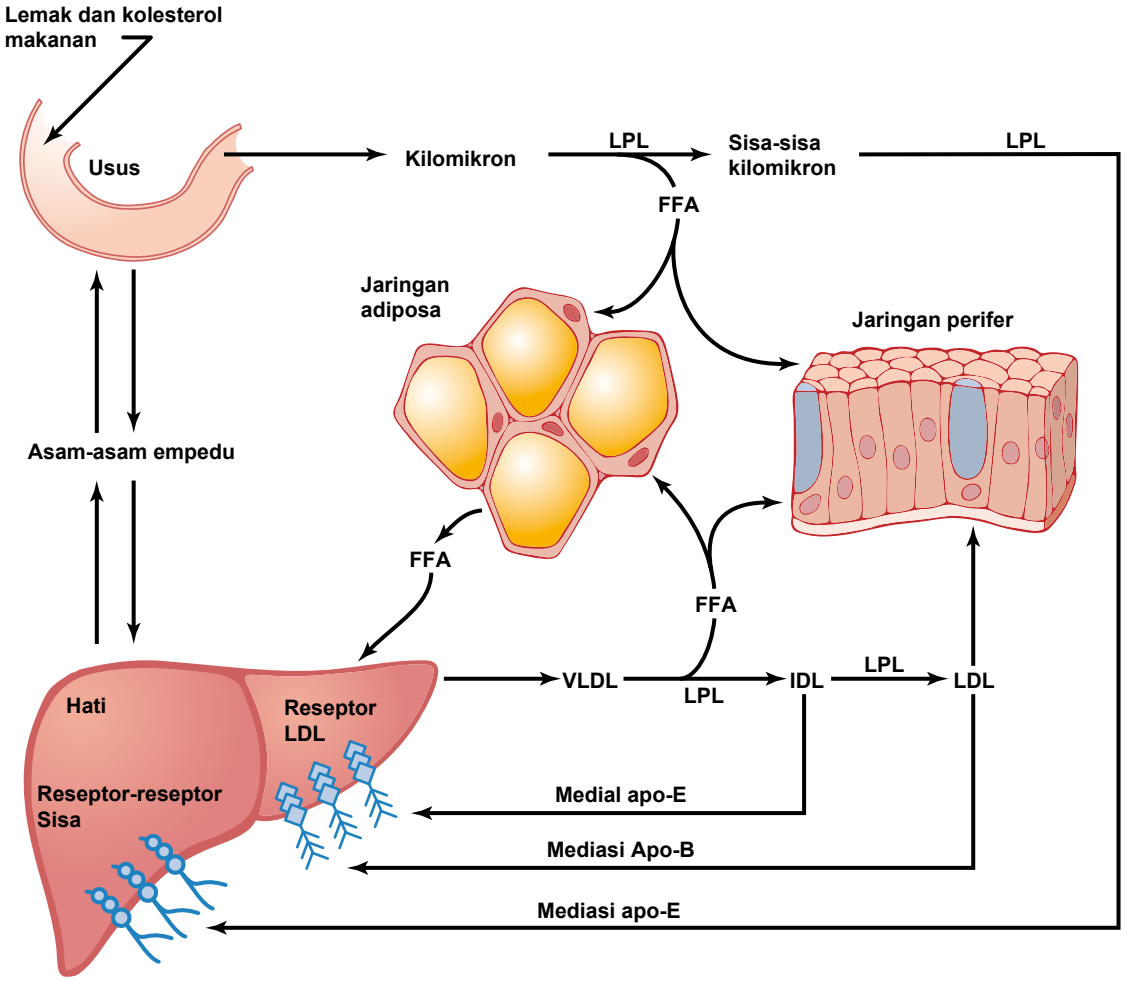
Seperti yang telah dijelaskan di Bab 65, hampir seluruh lemak dalam diet, dengan pengecualian utama beberapa asam lemak rantai pendek, diabsorbsi dari usus ke dalam limfe usus. Selama pencernaan, sebagian besar trigliserida dipecah menjadi monogliserida dan asam lemak. Kemudian, sewaktu melalui sel epitel usus, monogliserida dan asam lemak disintesis kembali menjadi molekul trigliserida baru yang masuk ke dalam limfe dalam bentuk droplet kecil yang tersebar yang disebut *kilomikron* (Gambar 68-1) yang berdiameter antara 0,08 dan 0,6 mikron. Sejumlah kecil *apoprotein B* diabsorbsi ke permukaan luar kilomikron. Keadaan ini membuat sisa molekul protein menonjol ke dalam air di sekitarnya sehingga akan meningkatkan stabilitas suspensi kilomikron dalam cairan limfe serta mencegah perlekatan kilomikron ke dinding pembuluh limfe.

Sebagian besar kolesterol dan fosfolipid yang diabsorbsi dari saluran pencernaan memasuki kilomikron. Jadi, meskipun kilomikron terutama terdiri atas trigliserida, kilomikron juga mengandung sekitar 9 persen fosfolipid, 3 persen kolesterol, dan 1 persen apoprotein B. Kilomikron kemudian ditranspor ke atas melalui duktus torasikus dan masuk ke dalam darah vena yang bersirkulasi pada pertemuan vena jugularis dan subklavia.

### Pengeluaran Kilomikron dari Darah

Kira-kira satu jam setelah makan makanan yang mengandung sejumlah besar lemak, konsentrasi kilomikron dalam plasma dapat meningkat 1 sampai 2 persen dari total plasma, dan karena ukuran kilomikron besar, plasma terlihat keruh dan kadang-kadang kuning. Akan tetapi, kilomikron mempunyai waktu paruh kurang dari 1 jam, sehingga plasma menjadi jernih lagi dalam waktu beberapa jam. Lemak kilomikron dikeluarkan terutama dengan cara berikut.

**Hidrolisis Trigliserida Kilomikron oleh Lipase lipoprotein dan Lemak Disimpan dalam Jaringan Adiposa.** Kebanyakan kilomikron dilepaskan dani sirkulasi darah sewaktu melalui kapiler berbagai jaringan, khususnya jaringan adiposa, otot skelet dan hati. Jaringan ini menyintesis enzim *lipoprotein lipase,* yang ditranspor ke permukaan kapiler sel endotel, pada tempat trigliserida dari kilomikron dihidrolisis saat mereka melekat pada




**Gambar 68-1** Ringkasan jatur-jalur metabolisme utama kilomikron yang disintesis di usus, dan lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) yang disintesis di hati. Apo-B, apolipoprotein B; Apo-E, apotipoprotein E; FFA, asam-asam lemak bebas; HDL, lipoprotein berdensitas tinggi ; IDL, lipoprotein berdensitas sedang; LDL, lipoprotein berdensitas rendah; LPL, lipase Lipoprotein.

dinding endotel, dan melepaskan asam lemak dan gliserol (lihat Gambar 68-1).

Asam lemak, yang dilepaskan dari kilomikron, sangat menyatu dengan membran sel, berdifusi ke dalam sel lemak jaringan adiposa dan sel-sel otot. Begitu berada dalam sel-sel ini, asam lemak dapat digunakan atau disintesis kembali menjadi trigliserida, dengan gliserol baru yang disuplai oleh proses metabolisme sel penyimpan, seperti yang akan dibicarakan kemudian dalam bab ini. Lipase juga menyebabkan hidrolisis fosfolipid; proses ini juga melepaskan asam lemak untuk disimpan di sel melalui cara yang sama.

Setelah trigliserida dilepaskan dari kilomikron-kilomikron, *sisa-sisa kilomikron* yang kaya kolesterol dengan cepat dibersihkan dari plasma. Sisa-sisa kilomikron berikatan pada reseptor-reseptor sel-sel endotel di sinusoid hati. Apolipoprotein-E pada permukaan sisa-sisa kilomikron dan disekresi oleh sel-sel hati juga berperan penting dalam memulai pembersihan lipoprotein-lipoprotein plasma ini.

### "Asam Lemak Bebas" di Transpor dalam Darah dalam Bentuk Gabungan dengan Albumin

Bila lemak yang telah disimpan dalam jaringan adiposa hendak digunakan dalam tubuh untuk menghasilkan energi, pertama-tama lemak harus ditranspor dari jaringan adiposa ke jaringan lain. Lemak ditranspor terutama dalam bentuk *asam lemak bebas*. Keadaan ini dicapai dengan menghidrolisis kembali trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol.

Sedikitnya dua jenis rangsangan berperan penting dalam meningkatkan hidrolisis in Pertama, bila persediaan glukosa pada sel lemak tidak adekuat, salah satu hasil pemecahan glukosa, *a-gliserofosfat*, juga tersedia dalam jumlah yang tidak cukup. Oleh karena zat ini dibutuhkan untuk mempertahankan gugus gliserol dari trigliserida yang baru disintesis, hidrolisis trigliserida akan terjadi. Kedua, *lipase sel yang peka hormon* dapat diaktifkan oleh beberapa hormon dari kelenjar endokrin, dan hormon ini juga meningkatkan hidrolisis trigliserida dengan cepat. Hal tersebut akan dibahas kemudian dalam bab ini.

Sewaktu meninggalkan sel lemak, asam lemak mengalami ionisasi kuat dalam plasma dan gugus ioniknya segera bergabung dengan molekul albumin protein plasma. Asam lemak yang berikatan dengan cara ini disebut *asam lemak bebas* atau *asam lemak tidak terestrerifikasi* untuk membedakannya dari asam lemak lain dalam plasma yang terdapat dalam bentuk (1) ester gliserol, (2) kolesterol, atau (3) zat lainnya.

Konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma pada keadaan istirahat kira-kira 15 mg/di, yang seluruhnya hanya mencapai 0,45 gram asam lemak dalam seluruh sistem sirkulasi. Bahkan jumlah

sekecil ini berperan pada hampir semua transpor asam lemak dari satu bagian tubuh ke bagian lainnya karena alasan berikut.

1. Meskipun jumlah asam lemak bebas dalam darah sangat sedikit, kecepatan "penggantiannya" ("turnover") sangatlah cepat: *separuh asam lemak plasma digantikan oleh asam lemak baru setiap 2 sampai 3 menit.* Seseorang dapat menghitung bahwa pada kecepatan in hampir semua kebutuhan dari energi normal tubuh dapat disediakan oleh oksidasi dari asam lemak bebas yang ditranspor tanpa menggunakan karbohidrat atau protein sebagai sumber energi.
2. Semua keadaan yang meningkatkan kecepatan pemakaian lemak untuk energi sel juga meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas dalam darah; bahkan, konsentrasi ini kadang-kadang meningkat lima sampai delapan kali. Peningkatan yang besar ini terutama terjadi pada kasus *kelaparan* dan *diabetes melitus;* pada kedua keadaan ini, seseorang memperoleh sedikit atau tidak memperoleh energi metabolik dari karbohidrat.

Pada keadaan normal, hanya sekitar 3 molekul asam lemak yang bergabung dengan setiap molekul albumin, namun sebanyak 30 molekul asam lemak dapat bergabung dengan satu molekul albumin bila kebutuhan akan transpor asam lemak sangat besar. Hal tersebut memperlihatkan betapa bervariasinya kecepatan transpor lipid pada keadaan fisiologis yang berbeda-beda.

### Lipoprotein—Fungsi Khusus Lipoprotein dalam Mentranspor Kolesterol dan Fosfolipid

Pada keadaan setelah penyerapan, setelah semua kilomikron dikeluarkan dari darah, lebih dari 95 persen seluruh lipid di dalam plasma berada dalam bentuk *lipoprotein*. Lipoprotein ini merupakan partikel kecil lebih kecil dari kilomikron tetapi komposisinya secara kualitatif sama mengandung *trigliserida, kolesterol, fosfolipid,* dan *protein*. Konsentrasi total lipoprotein dalam plasma rata-rata sekitar 700 mg per 100 ml plasma yaitu, 700 mg/c11. Lipoprotein dapat dipecahkan menjadi unsur tunggal penyusunnya, yaitu sebagai berikut.

| | mg/dl di Plasma |
|---|---|
| Kolesterol | 180 |
| Fosfolipid | 160 |
| Trigliserida | 160 |
| Protein | 200 |

Jenis Lipoprotein. Selain kilomikron, yang merupakan lipoprotein yang berukuran sangat besar, ada empat tipe utama lipoprotein yang diklasifikasikan berdasarkan densitasnya yang diukur dengan ultrasentifusi: (1) lipoprotein berdensitas sangat rendah (very low density lipoproteins [VLDLs]), yang mengandung konsentrasi trigliserida yang tinggi serta konsentrasi sedang kolesterol dan fosfolipid; (2) lipoprotein berdensitas sedang (intermediate-density lipoproteins [IDLs]), yang berasal dari lipoprotein berdensitas sangat rendah, yang sebagian besar trigfiseridanya sudah dikeluarkan, sehingga konsentrasi kolesterol dan fosfolipid meningkat; (3) lipoprotein berdensitas rendah (low-density lipoproteins (LDLsj) yang berasal dari lipoprotein berdensitas sedang dengan mengeluarkan hampir semua trigliseridanya, dan menyebabkan konsentrasi kolesterol menjadi sangat tinggi dan konsentrasi fosfolipid menjadi cukup tinggi; serta (4) lipoprotein berdensitas tinggi (high-density lipoprotein [HDLs1), yang mengandung protein berkonsentrasi tinggi (sekitar 50 persen), dengan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid yang jauh lebih kecil.

**Pembentukan dan Fungsi Lipoprotein.** Hampir semua lipoprotein dibentuk di hati, yang juga merupakan tempat sebagian besar kolesterol plasma, fosfolipid, dan trigliserida disintesis. Selain itu, sejumlah kecil HDL juga disintesis di dalam epitel usus selama absorpsi asam lemak dan usus.

Fungsi utama lipoprotein adalah pengangkutan komponen lipidnya di dalam darah. VLDL mengangkut trigliserida yang disintesis di dalam hati terutama ke jaringan adiposa, sedangkan lipoprotein lainnya terutama penting dalam berbagai tahap transpor fosfolipid dan kolestrol dani hati ke jaringan perifer atau dari jaringan perifer kembali ke hati. Selanjutnya dalam bab ini, kita akan mendiskusikan dengan lebih terperinci mengenai masalah khusus pada transpor kolesterol dalam hubungannya dengan penyakit *aterosklerosis*, yang disebabkan oleh lesi berlemak di dalam dinding arteri.

## Deposit Lemak

### Jaringan Adiposa

Sejumlah besar lemak disimpan dalam dua jaringan tubuh utama, *jaringan adiposa* dan *hati*. jaringan adiposa biasanya disebut *deposit lemak*, atau jaringan lemak saja.

Fungsi utama jaringan adiposa adalah menyimpan trigliserida sampai diperlukan untuk membentuk energi dalam tubuh. Fungsi tambahan adalah untuk menyediakan pelindung panas untuk tubuh, seperti yang akan dibahas di Bab 73.

**Sel Lemak (Adiposit).** Sel lemak (adiposit) dari jaringan adiposa merupakan modifikasi fibroblas yang menyimpan trigliserida yang hampir murni dengan jumlah sebesar 80 sampai 95 persen dari keseluruhan volume sel. Trigliserida di dalam sel lemak umumnya dalam bentuk cair. Bila jaringan terpapar udara dingin yang lama, rantai asam lemak trigliserida sel, selama 1 minggu, menjadi lebih pendek atau lebih tidak jenuh untuk mengurangi titik cairnya. Dengan demikian, lemak selalu dipertahankan dalam bentuk cair. Hal tersebut penting, terutama karena hanya lemak cair yang dapat dihidrolisis dan ditranspor dari sel.

Sel lemak dapat menyintesis asam lemak dan trigliserida dalam jumlah yang sangat kecil dari karbohidrat; fungsi ini menambah sintesis lemak di hati, yang akan dibicarakan kemudian dalam bab ini.

**Pertukaran lemak antara Jaringan Adiposa dan Darah¬ Lipase Jaringan.** Seperti yang disebutkan di awal, sejumlah besar lipase terdapat dalam jaringan adiposa. Beberapa dani enzim lipase ini mengatalisis deposit trigliserida sel dari kilomikron dan lipoprotein. Lipase yang lain, bila diaktifkan oleh hormon, menyebabkan pemecahan trigliserida sel lemak untuk melepaskan asam lemak bebas. Oleh karena perubahan asam lemak yang cepat, trigliserida dalam sel lemak diperbarui satu kali setiap 2 sampai 3 minggu, yang berarti bahwa lemak yang disimpan di dalam jaringan hari ini tidak sama dengan lemak yang disimpan bulan lalu, yang menunjukkan dinamika penyimpanan lemak.

### Lipid Hati

Fungsi utama hati dalam metabolisme lipid adalah untuk (1) memecahkan asam lemak menjadi senyawa kecil yang dapat dipakai untuk energi, (2) menyintesis trigliserida, terutama dari karbohidrat tetapi juga dari protein dalam jumlah yang lebih sedikit, dan (3) menyintesis lipid lain dari asam lemak, terutama kolesterol dan fosfolipid.

Sejumlah besar trigliserida terdapat di hati (1) selama stadium awal kelaparan, (2) pada diabetes melitus, dan (3) pada beberapa keadaan lain ketika lemak dipakai untuk energi bukannya karbohidrat. Pada keadaan ini sejumlah besar trigliserida dimobilisasi dari jaringan adiposa, yang ditranspor sebagai asam lemak bebas dalam darah, dan disimpan kembali sebagai trigliserida di hati, tempat dimulainya tahap awal dari sejumlah besar degradasi lemak. Jadi, dalam keadaan fisiologis, jumlah total trigliserida di hati sangat ditentukan oleh kecepatan penggunaan lipid sebagai sumber energi secara keseluruhan.

Hati mungkin menyimpan juga sejumlah besar lipid pada *lipodistrofi,* suatu keadaan yang ditandai oleh atrofi atau defisiensi adiposit secara genetik.

Sel hati, selain mengandung trigliserida, juga mengandung sejumlah besar fosfolipid dan kolesterol, yang secara kontinu disintesis oleh hati. Juga, sel hati lebih mampu mendesaturasi asam lemak daripada jaringan lain sehingga trigliserida hati secara normal lebih tidak jenuh dibandingkan trigliserida dari jaringan adiposa. Kemampuan hati untuk mendesaturasi asam lemak secara fungsional penting untuk semua jaringan tubuh, sebab banyak elemen struktur dari seluruh sel mengandung jumlah lemak tak jenuh yang cukup banyak, dan sumber utamanya adalah hati. Desaturasi ini dilakukan oleh suatu dehidrogenase di sel hati.

## Pemakaian Trigliserida untuk Energi: Pembentukan Adenosin Trifosfat

Asupan diet lemak bervariasi pada orang-orang dengan kultur yang berbeda, rata-rata minimal 10-15 persen asupan kalori dari lemak pada beberapa populasi di Asia hingga 35-50 persen kalori pada kebanyakan populasi orang barat. Oleh karena itu, pada kebanyakan orang, pemakaian lemak untuk energi adalah sama pentingnya dengan pemakaian karbohidrat. Selain itu, banyak karbohidrat yang dikonsumsi bersama makanan diubah menjadi trigliserida, kemudian disimpan, dan untuk kemudian dalam bentuk asam lemak yang dilepaskan dari trigliserida digunakan sebagai sumber energi.

**HidrolisisTrigliserida.** Tahap pertama dalam penggunaan trigliserida untuk energi adalah hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Kemudian, asam lemak dan gliserol diangkut dalam darah ke jaringan yang aktif tempat oksidasi kedua zat untuk menghasilkan energi. Hampir semua sel dengan pengecualian jaringan otak dan sel darah merah dapat memakai asam lemak sebagai sumber energi.

Gliserol, sewaktu memasuki jaringan yang aktif, Segera diubah oleh enzim intrasel menjadi *gliserol 3-fosfat*, yang memasuki jalur glikolisis untuk pemecahan glukosa dan kemudian dipakai untuk menghasilkan energi. Sebelum asam lemak dapat dipakai untuk energi, asam lemak harus diproses lebih lanjut dengan cara berikut.

**Masuknya Asam Lemak ke dalam Mitokondria**. Degradasi dan oksidasi asam lemak hanya terjadi di mitokondria. Oleh karena itu, langkah pertama pemakaian asam lemak adalah pengangkutan asam lemak ke dalam mitokondria. Transpor ini adalah proses yang diperantarai oleh pembawa yang memakai *karnitin* sebagai zat pembawa. Begitu berada di dalam mitokondria, asam lemak berpisah dari karnitin dan kemudian didegradasi dan dioksidasi.

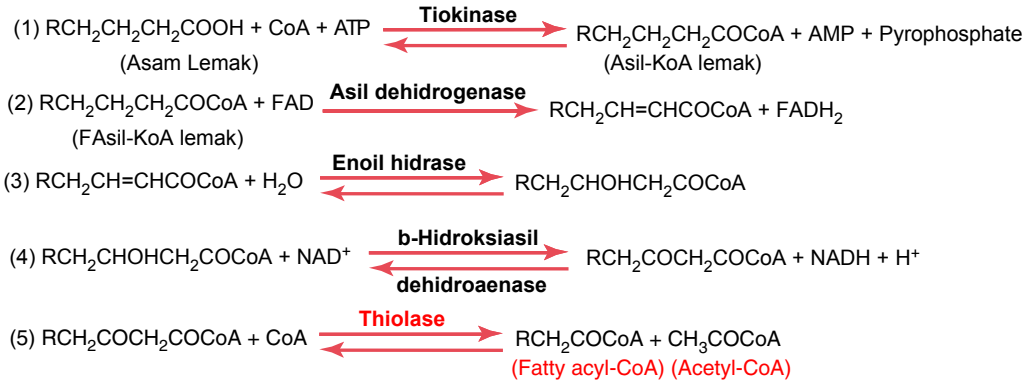
**Degradasi Asam Lemak menjadi Asetil Koenzim A melalui Oksidasi Beta.** Molekul asam lemak didegradasi dalam mitokondria dengan melepaskan segmen berkarbon dua secara progresif dalam bentuk *asetil koenzim A (asetil-KoA).* Proses ini, yang tampak pada Gambar 68-2, disebut proses oksidasi beta untuk degradasi asam lemak.

Untuk memahami langkah-langkah utama dalam proses oksidasi beta, perhatikan pada Persamaan 1 bahwa langkah pertama adalah penggabungan molekul asam lemak dengan koenzim A (KoA) untuk membentuk asil-KoA lemak. Pada Persamaan 2, 3, dan 4, *karbon beta* (karbon kedua dani kanan) dari asil-KoA lemak bergabung dengan satu molekul oksigen artinya, karbon beta menjadi teroksidasi.

Kemudian, pada Persamaan 5, gugus dua-karbon di sebelah kanan dari molekul dipecahkan untuk melepaskan asetil-KoA ke dalam cairan sel. Pada waktu yang sama, molekul koenzim A (KoA) yang lain bergabung pada ujung dan sisa gugus molekul asam lemak, dan membentuk suatu molekul asil-KoA lemak yang baru; tetapi, kali in menjadi dua atom karbon lebih pendek karena hilangnya asetil-KoA pertama dari bagian ujung terminalnya.

Selanjutnya, asil-KoA lemak yang pendek ini masuk ke dalam persamaan 2 dan berlanjut melalui persamaan 3, 4, dan 5 untuk tetap melepaskan molekul asetil-KoA yang lain, sehingga memendekkan molekul asam lemak yang ashi sebanyak dua karbon lagi. Selain melepaskan molekul asetil-KoA, empat atom hidrogen juga dilepaskan dari molekul asam lemak pada saat yang sama, dan berpisah seluruhnya dari asetil-KoA.

**Oksidasi Asetil-KoA.** Molekul asetil-KoA yang dibentuk melalui oksidasi beta asam lemak di mitokondria segera masuk ke dalam *siklus asam sitrat* (lihat Bab 67), yang pertama-tama bergabung de-




Gambar 68-2 Oksidasi beta asam lemak untuk menghasilkan asetil koenzim A

ngan asam oksaloasetat untuk membentuk asam sitrat, yang kemudian didegradasi menjadi karbon dioksida dan atom hidrogen. Hidrogen kemudian berturut-turut dioksidasi oleh *sistem oksidasi kemiosmotik mitokondria*, yang juga dijelaskan di Bab 67. Reaksi akhir dalam siklus asam sitrat untuk tiap molekul asetil-KoA adalah sebagai berikut.

$$CH_3COCoA + \text{Asam oksalosatetat} + 3H_2O + ADP \xrightarrow{\text{Siklus asam sitrat}} 2CO_2 + 8H + HCoA + ATP + \text{Asamk oksalosatetat}$$

Jadi, setelah degradasi awal dari asam lemak menjadi asetil-KoA, pemecahan akhir asam lemak tepat sama dengan pemecahan akhir asetil-KoA yang dibentuk dani asam piruvat selama metabolisme glukosa. Hidrogen ekstra juga dioksidasi dengan cara yang sama melalui *sistem oksidasi kemiosmotik mitokondria* yang digunakan untuk mengoksidasi karbohidrat, yang membebaskan sejumlah besar adenosin trifosfat (ATP).

Sejumlah Besar ATP Dibentuk melalui Oksidasi Asam Lemak. Dalam Gambar 68-2, perhatikan bahwa empat atom hidrogen yang dilepaskan secara terpisah setiap kali satu molekul asetil-KoA dipisahkan dari rantai asam lemak, dilepaskan dalam bentuk $FADH_2$, NADH, dan Oleh karena itu, untuk setiap molekul asam stearat yang dipecahkan untuk membentuk 9 molekul asetil-KoA, dikeluarkan 32 atom hidrogen ekstra. Selain itu, untuk setiap 9 molekul asetil-KoA yang didegradasi oleh siklus asam sitrat, 8 atom hidrogen dikeluarkan, sehingga membentuk tambahan 72 hidrogen. Jumlah tersebut menghasilkan total 104 atom hidrogen yang akhirnya dilepaskan oleh degradasi setiap molekul asam stearat. Dari kelompok ini, 34 dikeluarkan dari pemecahan asam lemak oleh flavoprotein dan 70 dikeluarkan oleh nikotinamid adenin dinukleotida ($NAD^+$) sebagai NADH dan $H^+$.

Dua kelompok atom hidrogen ini dioksidasi di mitokondria, seperti yang telah dibahas di Bab 67, tetapi atom hidrogen tersebut memasuki sistem oksidasi pada tempat-tempat yang berbeda. Oleh karena itu, 1 molekul ATP disintesis untuk setiap hidrogen dari 34 hidrogen flavoprotein dan 1,5 molekul ATP disintesis untuk setiap hidrogen dari 70 hidrogen NADH dan $H^+$. Ini membuat 34 ditambah 105, atau total 139 molekul ATP dibentuk melalui oksidasi hidrogen yang berasal dari masing-masing molekul asam stearat. Sembilan molekul ATP lainnya dibentuk dalam sildus asam sitrat itu sendiri (tak termasuk ATP yang dilepaskan oleh oksidasi hidrogen), satu untuk masing-masing dari sembilan molekul asetil-KoA yang dimetabolisme. Jadi, 148 molekul ATP dibentuk selama oksidasi lengkap dari 1 molekul asam stearat. Akan tetapi, dua ikatan berenergi tinggi dipakai dalam kombinasi awal dari koenzim A dengan molekul asam stearat, membentuk *hasil akhir* 146 molekul ATP.

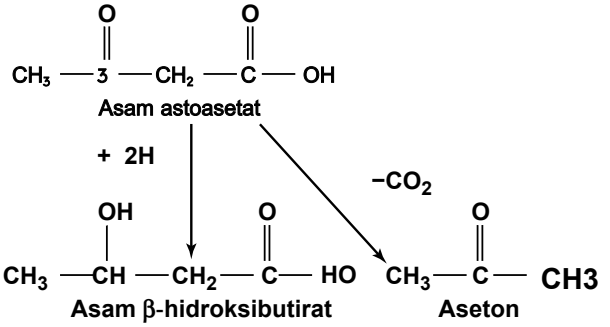
### Pembentukan Asam Asetoasetat di Hatidan Transpornya dalam Darah

Sejumlah besar degradasi awal asam lemak terjadi di hati, terutama bila jumlah lipid yang berlebihan dipakai sebagai sumber energi. Akan tetapi, hati hanya memakai sebagian kecil asam lemak untuk proses metabolisme intrinsiknya. Malahan, bila rantai asam lemak telah dipecah menjadi asetil-KoA, dua molekul asetil-KoA menyatu membentuk satu molekul asam asetoasetat yang kemudian ditranspor di dalam darah ke sel lain di seluruh tubuh tempat asam asetoasetat dipakai sebagai sumber energi. Poses kimianya adalah sebagai berikut.

$$2CH_3COCoA + H_2O \underset{\text{sel-sel lain}}{\overset{\text{sel-sel hati}}{\rightleftharpoons}} CH_3COCH_2COOH + 2HCoA$$

*Asetil-KoA* — *Asam asetoasetat*

Sebagian asam asetoasetat juga diubah menjadi *asam β-hidroksibutirat* dan sejumlah kecil diubah menjadi *aseton* sesuai dengan reaksi berikut ini.




Asam asetoasetat, asam P-hidroksibutirat, dan aseton berdifusi dengan bebas melalui membran sel hati dan ditranspor oleh darah ke jaringan perifer. Di sini asam-asam tersebut berdifusi lagi ke dalam sel, tempat terjadinya reaksi yang berlawanan dan dibentuknya molekul asetil-KoA. Asetil-KoA kemudian memasuki siklus asam sitrat dan dioksidasi untuk energi, seperti yang telah dijelaskan.

Dalam keadaan normal, asam asetoasetat dan asam β hidroksibutirat yang masuk ke dalam darah ditranspor dengan cepat ke jaringan sehingga konsentrasi gabungan keduanya dalam plasma jarang melebihi 3 mg/d1. Namun, dengan *konsentrasi* sekecil itu dalam darah, *sejumlah* besar asam asetoasetat dan asam β hidroksibutirat sebenarnya ditranspor, yang terjadi juga pada transpor asam lemak bebas. Transpor yang cepat dari kedua zat ini adalah akibat dari derajat kelarutannya yang tinggi dalam membran sel sasaran, yang memungkinkan terjadinya difusi yang hampir segera ke dalam sel.

**Ketosis pada Kelaparan, Diabetes, dan Penyakit Lainnya.** Konsentrasi asam asetoasetat, asam β-hidroksibutirat, dan aseton kadang-kadang sangat meningkat beberapa kali dibandingkan keadaan normal dalam darah dan cairan interstisial; keadaan ini disebut *ketosis* sebab asam asetoasetat adalah asam keto. Tiga senyawa tersebut disebut *benda-benda keton*. Ketosis terjadi terutama pada kelaparan, diabetes melitus, dan kadang-kadang bila diet seseorang hampir seluruhnya terdiri atas lemak. Pada semua keadaan ini, pada dasarnya tidak ada karbohidrat yang dimetabolisme pada kelaparan dan diet tinggi lemak karena karbohidrat tidak tersedia dan pada diabetes akibat tidak adanya insulin yang menyebabkan transpor glukosa ke dalam sel.

Bila karbohidrat tidak dipakai untuk energi, hampir semua energi tubuh harus berasal dari metabolisme lemak. Kita akan melihat kemudian dalam bab ini bahwa tidak tersedianya karbohidrat secara otomatis akan meningkatkan kecepatan pengeluaran asam lemak dari jaringan adiposa; selain itu, beberapa faktor hormonal seperti peningkatan sekresi glukokortikoid oleh korteks adrenal, peningkatan sekresi glukagon oleh pankreas, dan penurunan sekresi insulin oleh pankreas lebih lanjut meningkatkan pengeluaran asam lemak dari jaringan lemak. Akibatnya, asam lemak tersedia dalam jumlah yang sangat besar (1) di sel jaringan perifer untuk digunakan sebagai energi dan (2) di sel hati, tempat pengubahan asam lemak dalam jumlah yang banyak menjadi benda-benda keton.

Benda keton dikeluarkan dari hati untuk dibawa ke sel. Untuk beberapa alasan, benda keton yang dapat dioksidasi terbatas jumlahnya di dalam sel; alasan yang terpenting adalah sebagai berikut: Salah satu hasil metabolisme karbohidrat adalah *oksaloasetat* yang dibutuhkan untuk berikatan dengan asetil-KoA sebelum diolah dalam siklus asam sitrat. Oleh karena itu, defisiensi oksaloasetat yang berasal dani karbohidrat membatasi masuknya asetil-KoA ke dalam siklus asam sitrat, dan bila pengeluaran asam asetoasetat dalam jumlah besar dan benda keton lainnya terjadi secara serentak dari hati, konsentrasi asam asetoasetat dan asam β-hidroksibutirat dalam darah kadang-kadang meningkat sampai 20 kali normal, sehingga menimbulkan asidosis yang ekstrem, seperti yang diterangkan di Bab 30.

Aseton yang dibentuk selama ketosis adalah zat yang mudah menguap, yang pada beberapa kasus dihembuskan dalam jumlah kecil dalam udara ekspirasi paru-paru. Hal tersebut menimbulkan bau nafas aseton yang sering kali dipakai sebagai kriteria diagnostik dan ketosis.

**Adaptasi terhadap Diet Tinggi Lemak.** Pada perubahan diet yang perlahan-lahan dari diet karbohidrat menjadi diet lemak yang hampir lengkap, tubuh seseorang akan beradaptasi terhadap pemakaian asam asetoasetat yang lebih banyak daripada biasa, dan pada keadaan in ketosis biasanya tidak terjadi. Misalnya, pada suku Inuit (Eskimo), yang kadang-kadang hidup terutama dari diet lemak, tidak menimbulkan ketosis. Tidak diragukan bahwa ada beberapa faktor, yang tidak satupun jelas diketahui, yang meningkatkan kecepatan metabolisme asam asetoasetat oleh sel. Bahkan setelah beberapa minggu, sel-sel otak yang secara normal mendapatkan hampir semua energinya dari glukosa, dapat memperoleh 50 sampai 75 persen energinya dari lemak.

### Sintesis Trigliserida dari Karbohidrat

Setiap kali karbohidrat yang memasuki tubuh lebih banyak dari yang dapat dipakai segera sebagai energi atau disimpan dalam bentuk glikogen, kelebihan karbohidrat tersebut dengan cepat diubah menjadi trigliserida dan kemudian disimpan dalam bentuk ini dalam jaringan adiposa.

Pada manusia, kebanyakan sintesis trigliserida terjadi di hati, tetapi sejumlah kecil juga dibentuk di jaringan adiposa itu sendiri. Trigliserida yang dibentuk di hati terutama diangkut oleh VLDL ke jaringan adiposa tempat zat tersebut disimpan.

**Konversi Asetil-KoA menjadi Asam Lemak.** Langkah pertama dalam pembentukan trigliserida adalah konversi karbohidrat menjadi asetil-KoA. Seperti yang sudah dijelaskan di Bab 67, proses ini terjadi selama pemecahan normal glukosa oleh sistem glikolisis. Oleh karena asam lemak sebenarnya merupakan polimer besar dari asam asetat, mudah dimengerti bahwa asetil-KoA dapat diubah menjadi asam lemak. Akan tetapi, sintesis asam lemak dari asetil¬KoA tidak dicapai dengan hanya membalikkan pemecahan oksidasi yang dijelaskan sebelumnya. Oleh sebab itu, proses ini terjadi melalui proses dua langkah yang terlihat dalam Gambar 68-3, yang memakai *malonil-KoA* dan NADPH sebagai perantara utama dalam proses pofimerisasi.

**Langkah 1:**

$CH_3COCoA + CO_2 + ATP$ ⇅ (Asetil-KoA karboksilase)

$COOH$
$|$
$CH_2$ $+ ADP + PO_4^{-3}$
$|$
$O = C - CoA$

Malonyl-CoA

**Langkah 2:**

1 Asetil-CoA + Malonil-CoA + 16NADPH + $16H^+$ →
1 Asam strearat + $8CO_2$ + 9CoA + $16NADP^+$ + $7H_2O$

**Gambar 68-3** Sintesis asam lemak.

**Kombinasi Asam Lemak dengan α-Gliserofosfat untuk Membentuk Trigliserida.** Begitu rantai asam lemak yang disintesis mengandung 14 sampai 18 atom karbon, rantai asam lemak tersebut akan berikatan dengan gliserol untuk membentuk trigliserida. Enzim yang menyebabkan konversi ini sangat spesifik untuk asam lemak dengan panjang rantai 14 atom karbon atau lebih, suatu faktor yang mengatur kualitas fisik trigliserida yang disimpan dalam tubuh.

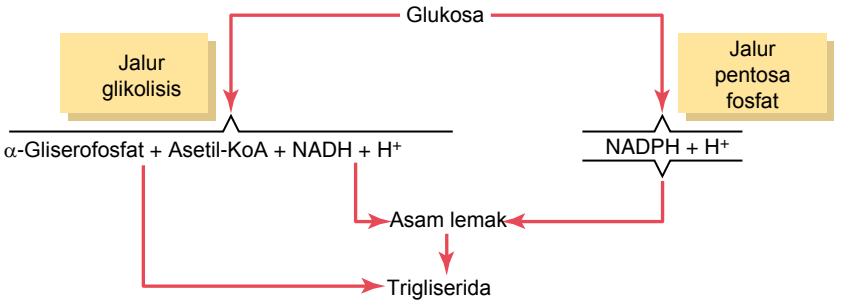
Seperti yang dilukiskan dalam Gambar 68-4, gugus gliserol dan trigliserida dilengkapi dengan αgliserofosfat, yang merupakan produk lain yang dihasilkan dari proses pemecahan glukosa secara glikolisis. Mekanisme ini telah dibicarakan di Bab 67.

### Efisiensi Konversi Karbohidrat menjadi Lemak

Selama pembentukan trigliserida, hanya sekitar 15 persen energi yang berasal dari glukosa hilang dalam bentuk panas; 85 persen sisanya ditransfer untuk disimpan sebagai trigliserida.

**Manfaat Pembentukan dan Penyimpanan Lemak**. Sintesis lemak dan karbohidrat terutama berguna untuk dua hal berikut.

1. Kemampuan berbagai sel tubuh untuk menyimpan karbohidrat dalam bentuk glikogen biasanya kecil; paling banyak hanya beberapa ratus gram glikogen yang dapat disimpan di hati, otot rangka, dan semua jaringan tubuh lainnya secara bersamaan. Sebaliknya, banyak kilogram lemak yang dapat disimpan di jaringan adiposa. Oleh karena itu, pembentukan lemak menyediakan suatu cara penyimpanan energi yang berasal dari kelebihan karbohidrat (dan protein) yang dicerna untuk digunakan kemudian. Bahkan, rata-rata orang menyimpan energi dalam bentuk lemak hampir 150 kali energi yang disimpan dalam bentuk karbohidrat.
2. Tiap gram lemak mengandung hampir dua setengah kali kalori dari energi yang dikandung tiap gram glikogen. Oleh karena itu, untuk menambah berat, seseorang dapat menyimpan lebih banyak energi dalam bentuk lemak daripada dalam bentuk karbohidrat, yang sangat penting bagi seekor binatang yang harus banyak bergerak untuk hidup.




**Gambar 68-4** Garis besar skema sintesis trigliserida dari glukosa.

**Kegagatan Sintesis Lemak dari Karbohidrat akibat Tidak Ada nya Insulin.** Bila insulin tidak cukup, seperti pada penyakit diabetes melitus yang serius, lemak sedikit dibentuk atau tidak sama sekali, karena alasan berikut: Pertama, bila insulin tidak tersedia, glukosa tidak memasuki sel lemak dan sel hati secara memuaskan, sehingga hanya sedikit asetil-KoA dan NADPH yang diperoleh dari glukosa untuk keperluan sintesis lemak. Kedua, kekurangan glukosa dalam sel lemak sangat mengurangi ketersediaan α-gliserofosfat, yang juga menyulitkan jaringan untuk membentuk trigliserida.

### Sintesis Trigliserida dari Protein

Banyak asam amino dapat diubah menjadi asetil-KoA, seperti yang dibicarakan di Bab 69. Asetil-KoA kemudian dapat disintesis menjadi trigliserida. Oleh karena itu, bila seseorang mengonsumsi protein dalam makanannya melebihi jumlah protein yang dapat digunakan jaringannya, sejumlah besar kelebihan ini akan disimpan sebagai lemak.

## Pengaturan Pelepasan Energi dari Trigliserida

**Karbohidrat Lebih Berperan sebagai Sumber Energi daripada Lemak Bita Ketebihan Karbohidrat Tersedia.** Jika terdapat sejumlah karbohidrat yang berlebihan dalam tubuh, karbohidrat lebih dipilih sebagai sumber energi daripada trigliserida. Ada beberapa alasan untuk efek "hemat lemak" dari karbohidrat in Salah satu yang terpenting adalah sebagai berikut: Lemak dalam sel jaringan adiposa terdapat dalam dua bentuk: trigliserida yang disimpan dan sejumlah kecil asam lemak bebas. Keduanya berada dalam keseimbangan yang konstan satu sama lain. Bila terdapat jumlah *a-gliserofosfat* yang berlebihan (yang terjadi bila terdapat kelebihan karbohidrat), *a*-gliserofosfat akan mengikat asam lemak bebas dalam bentuk trigliserida yang disimpan. Akibatnya, keseimbangan antara asam lemak bebas dan trigliserida bergeser ke arah trigliserida; yang menyebabkan, hanya sejumlah kecil asam lemak yang tersedia untuk digunakan sebagai energi. Oleh karena a-gliserofosfat merupakan produk yang penting dari metabolisme glukosa, ketersediaan sejumlah besar glukosa secara otomatis menghambat pemakaian asam lemak untuk energi.

Kedua, bila karbohidrat tersedia dalam jumlah berlebihan, asam lemak dibentuk lebih cepat daripada pemecahannya. Pengaruh ini sebagian disebabkan oleh sejumlah besar asetil-KoA yang dibentuk dari karbohidrat dan oleh konsentrasi asam lemak bebas yang rendah di jaringan adiposa. Dengan demikian, timbul keadaan yang sesuai untuk konversi asetil-KoA menjadi asam lemak.

Suatu efek yang bahkan lebih penting yang membantu konversi karbohidrat menjadi lemak adalah sebagai berikut: Langkah pertama, yang merupakan langkah pembatas kecepatan, dalam pembentukan asam lemak adalah karboksilasi asetil-KoA untuk membentuk malonil-KoA. Kecepatan reaksi ini terutama diatur oleh aktivitas enzim *asetil-KoA karboksilase,* yang dipercepat dengan adanya perantaraan siklus asam sitrat. Bila kelebihan jumlah karhohidrat dipakai, perantaraan ini meningkat, yang secara otomatis menyebabkan peningkatan pembentukan asam lemak.

Jadi, kelebihan jumlah karbohidrat dalam diet tidak hanya bekerja sebagai penghemat lemak tetapi juga meningkatkan penyimpanan lemak. Sesungguhnya, semua kelebihan karbohidrat yang tidak digunakan untuk energi atau disimpan dalam deposit kecil glikogen di tubuh, akan diubah menjadi lemak untuk disimpan.

**Akselerasi Penggunaan Lemak untuk Energi Tanpa Adanya Karbohidrat**. Semua efek penghematan lemak dan karbohidrat akan hilang dan berbalik arah bila karbohidrat tidak tersedia. Keseimbangan bergeser ke arah yang berlawanan, dan lemak dimobilisasi dari sel adiposa dan dipakai sebagai energi menggantikan karbohidrat.

Hal yang juga penting adalah beberapa perubahan hormonal yang terjadi untuk mempercepat mobilisasi asam lemak dari jaringan adiposa. Di antara perubahan hormonal yang terpenting adalah berkurangnya sekresi insulin oleh pankreas secara nyata karena tidak adanya karbohidrat. Keadaan ini tidak hanya mengurangi kecepatan pemakaian glukosa oleh jaringan tetapi juga mengurangi penyimpanan lemak, yang lebih lanjut akan menggeser keseimbangan ke arah metabolisme lemak yang bertindak sebagai pengganti karbohidrat.

**Pengaturan Hormonal terhadap Pemakaian Lemak.** Sedikitnya tujuh hormon yang disekresi oleh kelenjar endokrin berpengaruh nyata terhadap pemakaian lemak. Beberapa efek hormonal penting pada metabolisme lemak selain *kurangnya efek insulin*, yang telah dibicarakan pada paragraf sebelumnya dibahas di paragraf berikut ini.

Mungkin peningkatan paling dramatis yang terjadi dalam pemakaian lemak adalah yang diamati selama kerja berat. Keadaan ini hampir seluruhnya disebabkan oleh pelepasan *epinefrin* dan *norepinefrin* oleh medula adrenal selama kerja, sebagai akibat perangsangan simpatis. Kedua hormon ini secara langsung mengaktifkan *trigliserida lipase peka-hormon* yang terdapat sangat banyak dalam sel lemak, dan hormon-ini menyebabkan pemecahan trigliserida yang sangat cepat dan mobilisasi asam lemak. Kadang-kadang konsentrasi asam lemak bebas dalam darah seseorang yang sedang bekerja, meningkat sampai delapan kali lipat, dan pemakaian asam lemak ini oleh otot untuk energi juga jadi meningkat. Tipe stres lain yang mengaktifkan sistem saraf simpatis dapat juga meningkatkan mobilisasi asam lemak dan pemakaiannya dengan cara yang serupa.

Stres juga menyebabkan sejumlah besar kortikotropin dilepasl kan oleh kelenjar hipofisis anterior, dan hormon ini menyebabkan korteks adrenal menyekresikan sejumlah *glukokortikoid* ekstra. Keduanya, kortikotropin dan glukokortikoid, mengaktifkan trigliserida lipase peka-hormon seperti yang diaktifkan oleh epinefrin dan norepinefrin atau lipase yang serupa. Bila kortikotropin dan glukokortikoid disekresi sangat banyak selama periode yang panjang, seperti terjadi pada penyakit endokrin yang disebut sindroma Cushing, lemak sering kali dimobilisasi sedemikian besar sehingga menimbulkan ketosis. Oleh sebab itu, kortikotropin dan glukokortikoid dikatakan mempunyai efek ketogenik. Hormon pertumbuhan mempunyai pengaruh yang mirip tetapi lebih lemah dibandingkan kortikotropin dan glukokortikoid dalam mengaktifkan lipase peka-hormon. Oleh karena itu, hormon pertumbuhan dapat juga mempunyai efek ketogenik yang ringan.

Akhirnya, *hormon tiroid* menyebabkan mobilisasi lemak yang cepat, yang diyakini terjadi secara tidak langsung dani peningkatan keseluruhan kecepatan metabolisme energi di semua sel tubuh dalam pengaruh hormon in Berkurangnya asetil Ko-A dan zat perantara lainnya dari metabolisme lemak dan karbohidrat dalam sel, merupakan rangsangan yang menyebabkan mobilisasi lemak.

Pengaruh berbagai hormon terhadap metabolisme akan dibicarakan lebih lanjut dalam bab yang berhubungan dengan masing-masing hormon.

### Obesitas

Obesitas berarti penimbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh. Masalah ini akan dibicarakan dalam hubungannya dengan keseimbangan diet di Bab 71, tetapi secara singkat, obesitas disebab-

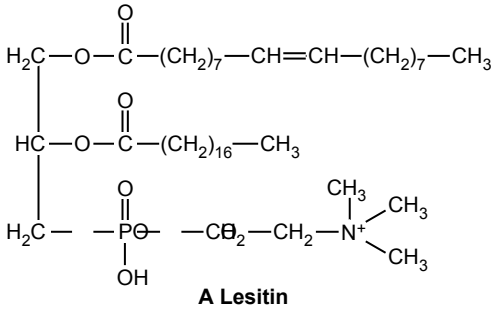
oleh pemasukan jumlah makanan yang lebih besar daripada pemakaiannya oleh tubuh sebagai energi. Makanan yang berlebihan, baik lemak, karbohidrat, maupun protein, kemudian disimpan hampir seluruhnya sebagai lemak di jaringan adiposa, untuk kemudian digunakan sebagai energi..

Beberapa strain rodensia dengan *obesitas herediter* telah ditemukan. Paling sedikit satu di antaranya, obesitas disebabkan oleh mobilisasi lemak yang tidak efektif dani jaringan adiposa oleh lipase jaringan sedangkan pembentukan dan penyimpanan lemak berjalan dengan normal. Proses satu arah semacam ini menyebabkan peningkatan penyimpanan lemak secara progresif, yang menimbulkan obesitas yang berat.

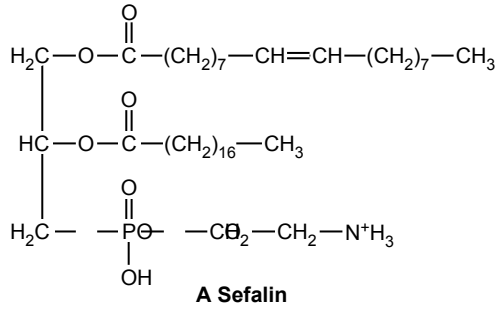
## Fosfolipid dan Kolesterol

### Phospholipids

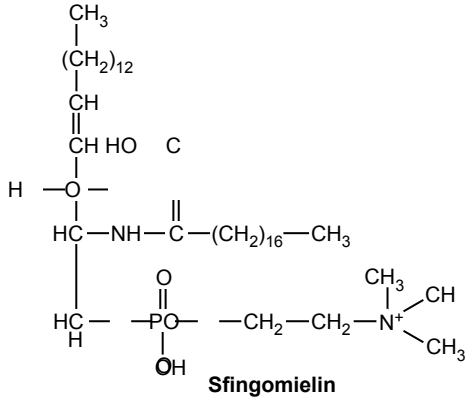
Tipe utama dari fosfolipid tubuh adalah *lesitin, sefalin* dan *sfingomielin:* struktur kimianya yang khas diperlihatkan pada Gambar 68-5. Fosfolipid selalu mengandung satu atau lebih molekul asam lemak dan satu radikal asam fosfor, dan fosfolipid biasanya memiliki basa nitrogen. Meskipun struktur kimia fosfolipid agak bervariasi, sifat fisiknya mirip, karena semua fosfolipid itu larut dalam lemak, yang ditranspor dalam lipoprotein, dan dipakai di seluruh tubuh untuk berbagai tujuan struktural, seperti pada membran sel dan membran intrasel.



A Lesitin



A Sefalin



Sfingomielin

**Gambar 68-5** Fosfolipid khusus

**Pembentukan Fostolipid.** Fosfolipid pada dasarnya dibentuk di semua sel tubuh, walaupun sel tertentu mempunyai kemampuan khusus untuk membentuk fosfolipid dalam jumlah yang besar. Mungkin 90 persen dibentuk di sel hati; jumlah yang cukup banyak juga dibentuk oleh sel epitel usus selama absorpsi lipid dari usus.

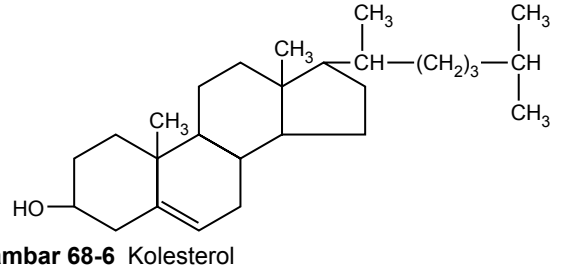
Kecepatan pembentukan fosfolipid sampai tahap tertentu diatur oleh faktor yang biasa mengatur kecepatan metabolisme lemak secara keseluruhan, karena ketika trigliserida disimpan di hati, kecepatan pembentukan fosfolipid meningkat. Zat kimia khusus tertentu juga dibutuhkan untuk pembentuk'an beberapa fosfolipid. *Misalnya*, kolin, yang diperoleh dalam diet atau yang dibentuk dalam tubuh, dibutuhkan untuk pembentukan lesitin, sebab kolin adalah basa nitrogen dari molekul lesitin. *Inositol* juga dibutuhkan untuk pembentukan beberapa sefalin.

**Kegunaan Khusus Fosfolipid.** Beberapa fungsi khusus fosfolipid adalah sebagai berikut: (1) Fosfolipid adalah unsur penting lipoprotein di dalam darah dan penting untuk pembentukan lipoprotein serta fungsi sebagian besar dari lipoprotein; bila fosfolipid tidak ada, dapat terjadi gangguan transpor kolestrol dan lipid lain yang serius. (2) Tromboplastin yang diperlukan untuk memulai proses pembekuan, tersusun terutama dari salah satu sefalin. (3) Sejumlah besar sfingomielin terdapat dalam sistem saraf; zat ini bekerja sebagai insulator listrik dalam selubung mielin di sekeli1ing serabut saraf. (4) Fosfolipid merupakan donor radikal fosfat ketika radikal tersebut diperlukan untuk berbagai reaksi kimia di jaringan. (5) Mungkin fungsi terpenting dari semua fungsi fosfolipid adalah keikutsertaannya dalam pembentukan elemen struktural terutama membran di seluruh sel tubuh, seperti yang akan dibicarakan kemudian dalam hubungannya dengan fungsi kolesterol yang serupa.

### Kolesterol

Kolesterol, yang formulanya diperlihatkan dalam Gambar 68-6, terdapat dalam diet semua orang, dan dapat diabsorbsi dengan lambat dari saluran pencernaan ke dalam limfe usus. Kolesterol sangat larut dalam lemak tetapi hanya sedikit larut dalam air. Kolesterol secara spesifik mampu membentuk ester dengan asam lemak. Hampir 70 persen kolesterol dalam lipoprotein plasma memang dalam bentuk ester kolesterol.

**Pembentukan Kolesterol.** Selain kolestrol yang diabsorbsi setiap hari dari saluran pencernaan, yang disebut kolesterol eksogen, suatu jumlah yang bahkan lebih besar dibentuk dalam sel tubuh, disebut kolesterol endogen. Pada dasarnya semua kolesterol endogen yang beredar dalam lipoprotein plasma dibentuk oleh hati, tetapi semua sel tubuh lain setidaknya membentuk sedikit kolesterol, yang sesuai dengan kenyataan bahwa banyak struktur membran dari seluruh sel sebagian disusun dari zat ini.



**Gambar 68-6** Kolesterol

Struktur dasar kolesterol adalah inti sterol. Inti sterol seluruhnya dibentuk dari molekul asetil-KoA. Selanjutnya, inti sterol dapat dimodifikasi dengan berbagai rantai samping untuk membentuk (1) kolesterol; (2) asam kolat, yang merupakan dasar dari asam empedu yang dibentuk di hati dan (3) beberapa hormon steroid penting yang disekresi oleh korteks adrenal, ovarium, dan testis (hormon-hormon ini akan dibicarakan pada bab-bab berikutnya).

**Faktor-Faktor yang Memengaruhi Konsentrasi Kolesterot Plasma—Pengaturan Umpan Batik Kotesterot Tubuh.** Di antara faktor-faktor penting yang memengaruhi konsentrasi kolesterol plasma adalah sebagai berikut.

1. Peningkatan jumlah *kolesterol yang dicerna* setiap hari sedikit meningkatkan konsentrasi kolesterol plasma. Akan tetapi, bila kolesterol dicernakan, peningkatan konsentrasi kolesterol menghambat enzim terpenting untuk pembentukan kolesterol endogen, 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA reduktase, sehingga tersedia suatu sistem kontrol umpan balik intrinsik untuk mencegah peningkatan konsentrasi kolesterol plasma yang berlebihan. Akibatnya, konsentrasi kolesterol plasma *biasanya* tidak berubah naik atau turun lebih dari ±15 persen dengan mengubah jumlah kolesterol dalam diet, walaupun respons individu sangat berbeda-beda.
2. Diet *lemak yang sangat jenuh* meningkatkan konsentrasi kolesterol darah 15 sampai 25 persen khususnya saat bersamaan dengan penambahan berat badan berlebih dan obesitas. Keadaan ini akibat peningkatan penimbunan lemak dalam hati, yang kemudian menyebabkan peningkatan jumlah asetil-KoA di dalam sel hati untuk menghasilkan kolesterol. Oleh karena itu, untuk menurunkan konsentrasi kolesterol darah, mempertahankan diet rendah lemak jenuh biasanya sama pentingnya dengan mempertahankan diet rendah kolesterol.
3. Pencernaan lemak yang mengandung *asam lemak tak jenuh* yang tinggi biasanya menekan konsentrasi kolesterol darah dari jumlah sedikit sampai sedang. Mekanisme dari efek ini tidak diketahui, walaupun penelitian mengenai efek tersebut adalah dasar dani sebagian besar perencanaan diet saat ini.
4. *Kekurangan insulin atau hormon tiroid* meningkatkan konsentrasi kolesterol darah, sedangkan kelebihan hormon tiroid menurunkan konsentrasinya. Efek ini kemungkinan disebabkan terutama oleh perubahan derajat aktivitas enzim-enzim khusus yang bertanggung jawab terhadap metabolisme zat lipid.
5. Kelainan genetik metabolisme kolesterol dapat sangat meningkatkan kadar kolesterol plasma. Sebagai contoh, mutasi gen reseptor LDL menghambat hati menyingkirkan LDL kaya kolesterol dari plasma. Seperti yang akan dibahas kemudian, hal ini menyebabkan hati menghasilkan kolesterol dalam jumlah berlebihan. Mutasi gen yang mengkode apolipoprotein B, bagian dari LDL yang terikat pada reseptor, juga menyebabkan produksi kolesterol berlebihan oleh hati.

**Manfaat Khusus Kolesterol dalam Tubuh.** Sejauh ini manfaat kolesterol yang terbanyak dalam tubuh selain membentuk membran adalah untuk membentuk asam kolat di hati. Sebanyak 80 persen kolesterol dikonversi menjadi asam kolat. Seperti yang dijelaskan di Bab 70, kolesterol berkonjugasi dengan zat lain untuk membentuk garam empedu, yang akan meningkatkan pencernaan dan absorpsi lemak.

Sejumlah kecil kolesterol dipakai oleh: (1) kelenjar adrenal untuk membentuk *hormon adrenokortikal,* (2) ovarium untuk membentuk progesteron dan estrogen, dan (3) testis untuk *membentuk testosteron*. Kelenjar-kelenjar ini juga dapat membentuk sterol sendiri dan kemudian membentuk hormon dari sterol tersebut, seperti yang dibahas di bab-bab mengenai endokrinologi.

Sejumlah besar kolesterol diendapkan dalam lapisan korneum kulit. Kolesterol in bersama dengan lipid lainnya, membuat kulit lebih resistan terhadap absorpsi zat yang larut-air dan juga kerja dari berbagai zat kimia, karena kolesterol dan lipid kulit lainnya sangat inert terhadap zat-zat seperti asam dan berbagai pelarut yang dapat lebih mudah menembus tubuh. Zat lipid ini juga membantu mencegah evaporasi air dan kulit; tanpa proteksi ini jumlah evaporasi dapat mencapai 5 sampai 10 L setiap hari (seperti yang terjadi pada pasien yang kehilangan kulitnya karena luka bakar) sedangkan kehilangan yang biasa mencapai 300 sampai 400 ml.

### Fungsi Struktural Sel Fosfolipid dan Kolesterol¬Terutama untuk Membran

Manfaat fosfolipid dan kolesterol yang disebutkan sebelumnya kurang penting dibandingkan dengan manfaat keduanya untuk membentuk struktur khusus, terutama membran, di semua sel tubuh. Di Bab 2, sudah ditekankan bahwa sejumlah besar fosfolipid dan kolesterol terdapat di membran sel dan membran organel interna dari semua sel. juga diketahui bahwa rasio kolesterol membran terhadap fosfolipid membran sangat penting untuk menentukan sifat cair membran sel.

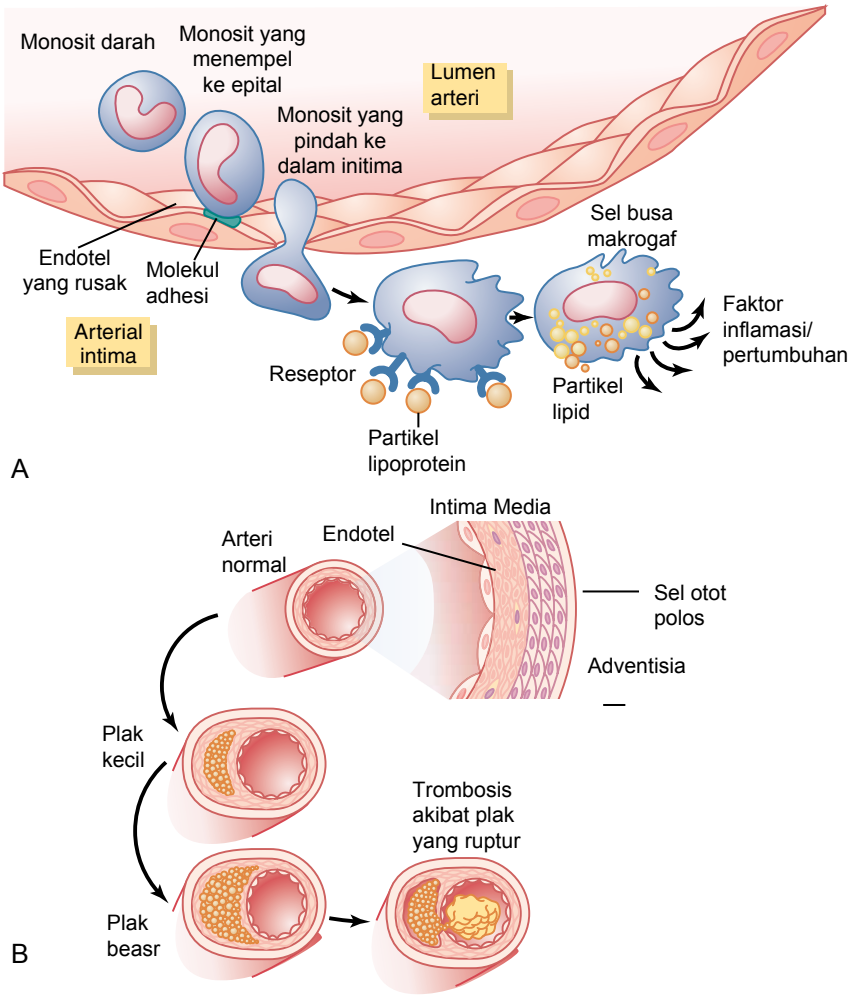
Untuk membentuk membran, harus tersedia zat yang tidak larut dalam air. Umumnya, satu-satunya zat dalam tubuh yang tidak larut dalam air (selain zat inorganik tulang) adalah lipid dan beberapa protein. Jadi, integritas fisik sel di semua tempat dalam tubuh didasarkan terutama pada fosfolipid, kolesterol, dan protein tak larut tertentu. Muatan polar pada fosfolipid juga mengurangi tegangan antara permukaan antara membran sel dan cairan di sekitarnya.

Fakta lain yang menunjukkan pentingnya fosfolipid dan kolesterol untuk pembentukan elemen struktural sel adalah kecepatan penggantian kedua zat ini yang lambat di kebanyakan jaringan nonhepatik kecepatan penggantian yang diukur dalam waktu bulanan atau tahunan. Misalnya, fungsi fosfolipid dan kolesterol di sel otak untuk proses mengingat/memori terutama berhubungan dengan sifat fisik kedua zat tersebut yang tak dapat dirusak.

## Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah suatu penyakit arteri berukuran besar dan sedang akibat terbentuknya lesi lemak yang disebut plak ateromatosa pada permukaan dalam dinding arteri. Arteriosklerosis, sebaliknya, adalah istilah umum yang merujuk pada kekakuan dan penebalan pembuluh darah berukuran apa saja.

Satu kelainan yang dapat diperiksa secara dini di pembuluh darah yang menjadi cikal bakal aterosklerosis adalah *kerusakan endotel vaskular*. Hal ini selanjutnya meningkatkan paparan molekul adhesi pada sel endotel dan menurunkan kemampuan endotel tersebut untuk melepaskan oksida nitrat dan zat lain yang membantu mencegah perlekatan makromolekul, trombosit, dan monosit pada endotel. Setelah kerusakan endotel vaskular terjadi, monosit dan lipid (kebanyakan berupa LDL) yang beredar, mulai menumpuk di tempat yang mengalami kerusakan (Gambar 68- 7A). Monosit melalui endotel, memasuki lapisan *intima* dinding pembuluh, dan berdiferensiasi menjadi *makrofag* yang selanjutnya mencerna serta mengoksidasi tumpukan lipoprotein, sehingga penampilan makrofag menyerupai busa. *Sel*




**Gambar 68-7** Perkembangan plak aterosklerotik. A, Perlekatan monosit ke molekul adhesi pada sel endotel arteri yang rusak. Monosit kemudian bermigrasi metalui endotel masuk ke dalam lapisan intima dinding arteri dan berubah menjadi makrofag. Makrofag kemudian mencerna dan mengok- sidasi molekul lipoprotein, sehingga menjadi sel busa makrofag. Sel busa tersebut melepaskan zat-zat yang menimbulkan infla masi dan pertumbuhan lapisan intima. B, Akumulasi makrofag dan pertumbuhan lapisan intima tambahan menyebabkan ukuran plak semakin besar dan bertumpuknya lipid. Pada akhirnya, plak dapat menyumbat pembuluh atau mengalami ruptur, sehingga darah arteri berkoagutasi dan membentuk suatu trombus. (Dimodifikasi dari Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868,2002.)

*busa makofag ini* kemudian bersatu pada pembuluh darah dan membentuk *fatty streak* yang dapat dilihat.

Dengan berjalannya waktu, fatty streak menjadi lebih besar dan bersatu, dan jaringan otot polos serta jaringan fibrosa di seldtarnya berproliferasi untuk membentuk plak yang makin lama makin besar (lihat Gambar 68-7B). Makrofag juga melepaskan zat yang menimbulkan *inflamasi* dan proliferasi lebih lanjut dari jaringan fibrosa dan otot polos pada permukaan dalam dinding arteri. Penimbunan lipid ditambah proliferasi sel dapat menjadi sangat besar sehingga plak menonjol ke dalam lumen arteri dan sangat mengurangi aliran darah, yang kadang-kadang menyumbat seluruh pembuluh darah. Bahkan tanpa penyumbatan, fibroblas plak akhirnya menimbun sejumlah besar jaringan ikat padat; *sklerosis* (fibrosis) menjadi sangat besar dan arteri menjadi kaku dan tidak lentur. Selanjutnya, garam kalsium sering kali mengendap bersama dengan kolesterol dan lipid yang lain dari plak, yang menimbulkan kalsifikasi sekeras tulang yang dapat membuat arteri seperti saluran kaku. Kedua tahap lanjut dari penyakit ini disebut "pengerasan arteri".

Arteri yang mengalami arterosklerosis kehilangan sebagian besar distensibilitasnya, dan karena daerah di dinding pembuluhnya berdegenerasi, pembuluh menjadi mudah robek. Pada tempat penonjolan plak ke dalam aliran darah, pemukaan plak yang kasar dapat menyebabkan terbentuknya bekuan darah, dengan akibat pembentukan trombus atau embolus (lihat Bab 36), sehingga dapat menyumbat semua aliran darah di dalam arteri dengan tiba-tiba.

Hampir setengah dari semua kematian di Amerika Serikat dan Eropa disebabkan oleh penyakit vaskular. Sekitar dua pertiga dari kematian ini disebabkan oleh trombosis pada satu atau lebih arteri koronaria. Satu pertiga sisanya disebabkan oleh trombosis atau pendarahan pembuluh di organ tubuh lainnya, terutama di otak (yang menyebabkan stroke), serta di ginjal, hati, saluran pencernaan, anggota gerak, dan sebagainya.

### Penyebab-Penyebab Dasar Aterosklerosis—Peran Kolesterol dan Lipoprotein

**Peningkatan Lipoprotein Densitas Rendah.** Faktor penting yang menyebabkan aterosklerosis adalah konsentrasi kolesterol yang tinggi dalam plasma darah dalam bentuk LDL. Konsentrasi plasma dari lipoprotein berdensitas rendah yang tinggi kolesterol ini ditingkatkan oleh beberapa faktor meliputi: tingginya lemak jenuh dalam diet sehari-hari, obesitas dan kurangnya aktivitas fisik. Dalam jumlah yang kecil, konsumsi kolesterol yang berlebi- han juga dapat meningkatkan kadar plasma LDL.

Suatu contoh yang menarik terjadi pada kelinci, yang normalnya memiliki kadar konsentrasi kolesterol plasma yang rendah karena kelinci mengonsumsi sayur-sayuran. Hanya dengan memberi makan hewan ini dengan kadar kolesterol yang banyak sebagai bagian dari diet sehari-harinya, plak aterosklerotik yang serius akan terbentuk di seluruh sistem arteri hewan tersebut.

**Hiperkolesterolemia Familial.** Hiperkolesterolemia familial adalah suatu penyakit herediter yang menyebabkan seseorang mewarisi kelainan gen pembentuk reseptor LDL pada permukaan

membran sel tubuh. Bila reseptor ini tidak ada, hati tidak dapat mengabsorbsi lipoprotein berdensitas sedang atau lipoprotein berdensitas rendah. Tanpa adanya absorpsi tersebut, mesin kolesterol di sel hati menjadi tidak terkontrol dan terus membentuk kolesterol baru; hati tidak lagi memberi respons terhadap inhibisi umpan balik dani jumlah kolesterol plasma yang terlalu besar. Akibatnya, jumlah VLDL yang dilepaskan oleh hati ke dalam plasma menjadi sangat meningkat.

Pasien dengan hiperkolesterolemia familial yang parah memiliki konsentrasi kolesterol darah sebesar 600 sampai 1.000 mg/di, yaitu empat sampai enam kali nilai normal. Banyak pasien seperti ini yang meninggal sebelum usia 20, karena infark miokardium atau gejala sisa penyumbatan aterosklerosis di seluruh pembuluh darah tubuh.

Hiperkolesterolemia familiar heterozigot secara relatif umum ditemukan dan terjadi pada satu dari 500 orang. Jenis yang lebih berat dari kelainan ini yang disebabkan oleh oleh mutasi homozigot sangat jarang, terjadi sekitar hanya satu dari setiap sejuta kelahiran.

**Peranan Lipoprotein Berdensitas Tinggi datam Mencegah Ateroskterosis.** Lebih sedikit fungsi HDL yang diketahui daripada LDL. Diyakini bahwa lipoprotein berdensitas tinggi sebenarnya dapat mengabsorbsi kristal kolesterol yang mulai menumpuk pada dinding arteri. Apakah mekanisme ini benar atau tidak, HDL memang membantu melawan perkembangan aterosklerosis. Akibatnya, bila seseorang memiliki rasio tinggi lipoprotein berdensitas tinggi terhadap lipoprotein densitas rendah yang tinggi, kecenderungan perkembangan aterosklerosis akan sangat berkurang.

## Faktor Risiko Utama Lain yang Menimbutkan Aterosklerosis

Pada beberapa orang dengan kadar kolesterol dan fosfolipid yang sangat normal, aterosklerosis masih dapat terbentuk. Beberapa fakftor risiko yang diketahui sebagai predisposisi aterosklerosis adalah (1) *kurangnya aktivitas fisik* dan *obesitas*, (2) *diabetes melitus*, (3) *hipertensi,* (4) *hiperlipidemia,* dan (5) *merokok.*

Hipertensi, misalnya, meningkatkan risiko aterosIderosis arteri koronaria paling tidak dua kali lipat. Selain itu, seseorang dengan diabetes melitus, rata-rata memiliki peningkatan risiko terkena penyakit arteri koronaria lebih dari dua kali lipat. Bila hipertensi dan diabetes melitus terjadi bersamaan, maka risiko untuk terkena penyakit arteri koronaria meningkat lebih dari delapan kali lipat. Bila ditemui adanya hipertensi, diabetes melitus, dan hiperlipidemia, risiko terkena penyakit aterosklerosis arteri koronaria meningkat hampir dua puluh kali lipat, yang mengindikasikan bahwa faktor-faktor tersebut bekerja secara sinergis untuk meningkatkan risiko timbulnya aterosklerosis. Pada banyak pasien dengan berat badan berlebih dan obesitas, ketiga faktor tersebut terjadi bersamaan, dan sangat meningkatkan risiko pasien tersebut terkena aterosklerosis, yang selanjutnya dapat menyebabkan serangan jantung, stroke, dan penyakit ginjal.

Pada orang dewasa muda atau pertengahan, pria lebih cenderung terkena aterosklerosis daripada perempuan dengan usia yang sebanding, menunjukkan bahwa hormon seks laki-laki mungkin bersifat aterogenik atau, sebaliknya, hormon seks perempuan mungkin bersifat protektif.

Beberapa faktor ini menyebabkan aterosklerosis dengan meningkatkan konsentrasi LDL di dalam plasma. Faktor lainnya, seperti hipertensi, mengakibatkan aterosklerosis dengan menyebabkan kerusakan endotel vaskular dan perubahan lainnya dalam jaringan vaskular yang merupakan predisposisi terjadinya penimbunan kolesterol.

Kompleksitas terjadinya aterosklerosis bertambah dengan adanya studi eksperimental yang menunjukkan bahwa *kelebihan kadar besi dalam darah* dapat menyebabkan aterosklerosis, mungkin melalui pembentukan radikal bebas di dalam darah yang merusak dinding pembuluh. Sekitar seperempat dari semua orang mempunyai LDL tipe khusus yang disebut lipoprotein (a), yang mengandung suatu protein tambahan, *apolipoprotein* (a), yang hampir menggandakan insidens aterosklerosis. Mekanisme yang pasti dari semua efek aterogenik ini masih harus ditelaah lebih lanjut.

## Pencegahan Ateroskterosis

Tindakan terpenting untuk berlindung dari pembentukan aterosklerosis dan perkembangannya ke arah penyakit vaskular yang serius adalah (1) mempertahankan berat badan yang ideal, aktif beraktivitas fisik, dan mengonsumsi diet yang terutama mengandung lemak tak jenuh dengan kadar kolesterol rendah; (2) mencegah hipertensi dengan mempertahankan diet yang sehat dan aktif beraktivitas fisik, atau mengontrol tekanan darah secara efektif dengan obat-obatan antihipertensi bila hipertensi sudah terjadi; (3) mengontrol kadar glukosa darah secara efektif dengan insulin atau obat-obatan lainnya; dan (4) menghindari rokok.

Beberapa jenis obat yang menurunkan kadar lipid dan kolesterol plasma telah terbukti dapat mencegah aterosklerosis. Sebagian besar dari kolesterol yang dibentuk di hati dikonversi menjadi asam empedu dan disekresikan dalam bentuk asam empedu ke dalam duodenum; kemudian lebih dari 90 persen dari asam empedu yang sama direabsorbsi di dalam ileum terminalis dan digunakan berulang kali di dalam empedu. Oleh karena itu, zat apapun yang bergabung dengan asam empedu di dalam traktus gastrointestinal dan mencegah reabsorpsinya ke dalam sirkulasi dapat menurunkan total timbunan asam empedu di dalam sirkulasi darah. Keadaan ini menyebabkan lebih banyak lagi kolesterol hati yang dikonversi menjadi asam empedu yang baru. Jadi, hanya dengan mengonsumsi *kulit gandum,* yang akan mengikat asam empedu dan terkandung dalam banyak jenis bijibijian sebagai sarapan, akan menambah jumlah kolesterol hati yang membentuk asam empedu baru, ketimbang membentuk LDL dan plak aterogenik yang baru. *Zat Resin* juga dapat digunakan untuk mengikat asam empedu dalam usus dan meningkatkan ekskresinya di dalam tinja, sehingga akan mengurangi sintesis kolesterol oleh hati.

Sekelompok obat-obatan lainnya yang disebut statin, secara kompetitif akan menghambat *hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-KoA) reduktase,* yang merupakan enzim pembatas kecepatan sintesis kolesterol. Inhibisi tersebut akan mengurangi sintesis kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL di hati, yang biasanya akan menurunkan kadar LDLdalam plasma sebanyak 25 sampai 50 persen. Statin juga mempunyai efek lain yang menguntungkan yang dapat mencegah aterosklerosis yaitu, mengurangi peradangan pembuluh darah. Obat ini sekarang digunakan secara luas untuk mengobati pasien dengan kadar kolesterol plasma yang meningkat.

Secara umum, beberapa studi menunjukkan bahwa untuk setiap penurunan kolesterol dalam LDL di plasma sebanyak 1 mg/di, terjadi penurunan angka mortalitas penyakit jantung akibat aterosklerosis sekitar 2 persen. Jadi, tindakan pencegahan yang tepat sangat berharga untuk mengurangi terjadinya serangan jantung.

## Daftar Pusataka

Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J: Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic

syndrome, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1225, 2008.

Black DD: Development and Physiological Regulation of Intestinal Lipid Absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G519, 2007.

Brown MS, Goldstein JL: A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:11041, 1999.

Bugger H, Abel ED: Molecular mechanisms for myocardial mitochondrial dysfunction in the metabolic syndrome, *Clin Sci (Lond)* 114:195, 2008.

Hahn C, Schwartz MA: The role of cellular adaptation to mechanical forces in atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:2101, 2008.

of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G645, 2008.

Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NC: Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism, *Obesity (Silver Spring)* 16:1152, 2008.

Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, et al: Regulation of triglyceride metabolism IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G1, 2007.

Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation

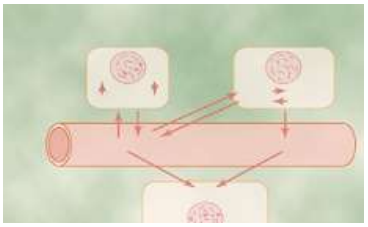
Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle, *News Physiol Sci* 19:92, 2004.

Tabet F, Rye KA: High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress, *Clin Sci (Lond)* 116:87, 2009.

Williams KJ: Molecular processes that handle—and mishandle—dietary lipids, *J Clin Invest* 118:3247, 2008.

Zernecke A, Shagdarsuren E, Weber C: Chemokines in atherosclerosis: an update, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1897, 2008.

# Metabolisme Protein



Kurang lebih tiga perempat bagian tubuh yang padat adalah protein. Protein ini meliputi protein struktural, enzim, nukleoprotein, protein yang mengangkut oksigen, protein otot yang menimbulkan kontraksi-otot, dan banyak jenis lainnya yang melaksanakan fungsi intrasel dan ekstrasel yang spesifik di seluruh tubuh.

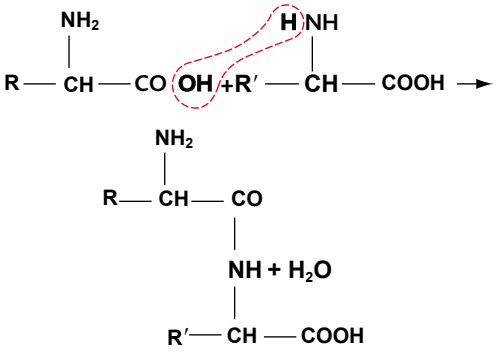
Sifat kimia dasar yang menerangkan berbagai fungsi protein, sedemikian luasnya sehingga sebagian besar dari keseluruhan disiplin ilmu biokimia membahas protein. Oleh sebab itu, pembahasan ini dibatasi pada beberapa aspek khusus metabolisme protein yang penting sebagai dasar diskusi lainnya dalam buku ajar ini.

## Sifat Dasar Protein

### Asam Amino

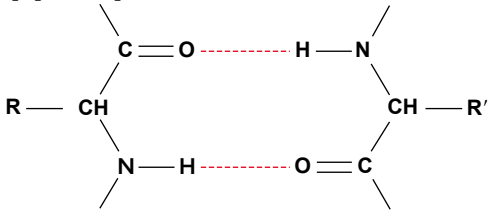
Unsur dasar penyusun protein adalah asam amino, dan 20 di antaranya terdapat dalam protein tubuh dengan jumlah yang cukup banyak. Gambar 69-1 menunjukkan rumus kimia dari 20 asam amino ini, yang memperlihatkan bahwa asam-asam amino tersebut mempunyai dua ciri yang sama: masing-masing asam amino mempunyai satu gugus asam (—COOH) dan satu atom nitrogen yang melekat pada molekul, biasanya berupa gugus amino ($—NH_2$).

**Ikatan Peptida dan Rantai Peptida.** Asam amino-asam amino protein bergabung menjadi rantai panjang melalui *ikatan peptida*. Struktur kimia ikatan ini ditunjukkan oleh reaksi berikut ini.




Perhatikan dalam reaksi ini bahwa nitrogen pada radikal amino dari satu asam amino berikatan dengan karbon dan radikal karboksil asam amino lainnya. Satu atom hidrogen dilepaskan dari radikal amino, dan satu ion hidroksil dilepaskan dari radikal karboksil; keduanya bergabung membentuk molekul air. Setelah ikatan peptida dibentuk, satu radikal amino dan satu radikal karboksil masih terletak pada ujung yang berlawanan di molekul baru yang lebih panjang. Setiap radikal tersebut mampu menggabungkan asam amino tambahan untuk membentuk satu rantai peptida. Beberapa molekul protein yang rumit mempunyai beribu-ribu asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida, dan bahkan pada molekul protein terkecil sekali pun biasanya mempunyai lebih dari 20 asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Rata-rata molekul protein mengandung sekitar 400 asam amino.

**Ikatan Lainnya dalam Molekul Protein.** Beberapa molekul protein terdiri atas beberapa rantai peptida dan bukan rantai tunggal, dan molekul protein ini berikatan satu sama lain oleh ikatan yang lain, sering kali oleh *ikatan hidrogen* antara radikal CO dan NH dari peptida, seperti berikut ini.

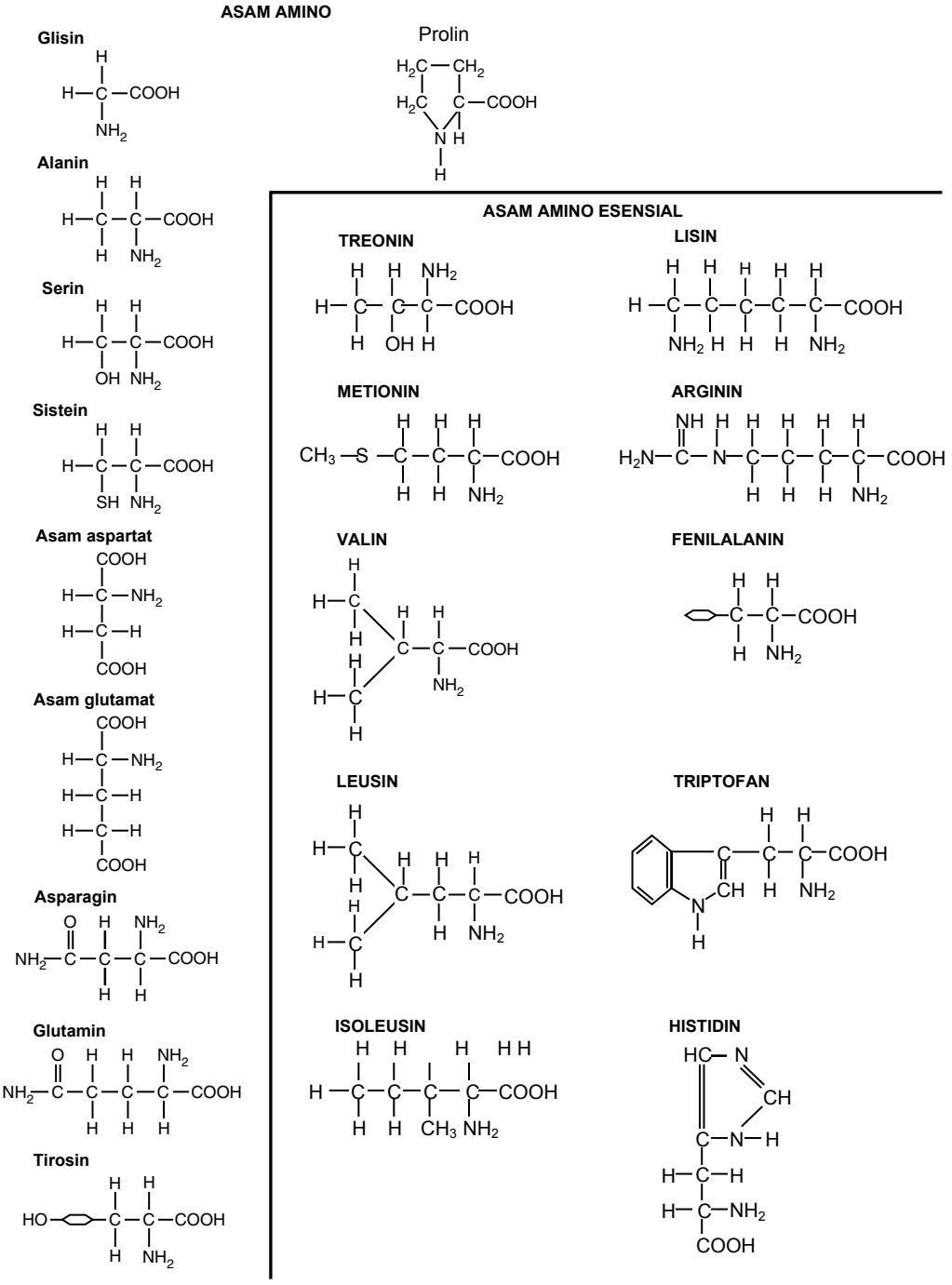



Banyak rantai peptida yang terlilit atau terlipat, dan lilitan atau lipatan selanjutnya dipertahankan dalam bentuk spiral secara kuat atau dalam bentuk lain oleh ikatan hidrogen yang serupa dan daya ikat lainnya.

## Transpor dan Penyimpanan Asam Amino

### Asam Amino Darah

Konsentrasi normal asam amino di dalam darah bernilai antara 35 dan 65 mg/d1. Konsentrasi ini adalah nilai rata-rata dari sekitar 2 mg/dl untuk setiap 20 asam amino, walaupun beberapa asam amino ditemukan dalam jumlah yang lebih besar daripada asam amino lainnya. Oleh karena asam amino adalah asam yang relatif kuat, asam amino terdapat dalam darah terutama dalam bentuk terionisasi, akibat pemindahan satu atom hidrogen dari radikal N142. Asam amino tersebut sebenarnya berkontribusi sebanyak 2 sampai 3 mEq ion negatif dalam darah. Distribusi yang pasti dari berbagai asam amino dalam darah sampai batas tertentu bergantung pada tipe protein yang dikonsumsi, tetapi paling tidak konsentrasi beberapa asam amino diatur oleh sintesis yang selektif di berbagai sel.




**Gambar 69-1** Asam-asam amino. Sepuluh asam amino esensial tidak dapat disintesis dalam jumlah yang cukup di dalam tubuh; asam amino esensial tersebut harus diperoleh, yang sudah terbentuk, dari makanan.

**Nasib Asam Amino yang Diabsorbsi dari Saluran Pencernaan.** Hasil pencernaan protein dan absorpsi protein dalam saluran pencernaan hampir seluruhnya berupa asam amino; jarang sekali berupa polipeptida atau molekul protein utuh yang diabsorbsi dari saluran pencernaan ke dalam darah. Segera setelah makan, konsentrasi asam amino dalam darah meningkat, tetapi peningkatan yang terjadi biasanya hanya beberapa miligram per desiliter karena dua alasan: Pertama, pencernaan dan absorpsi protein biasanya berlangsung lebih dari 2 sampai 3 jam, sehingga hanya sejumlah kecil asam amino yang diabsorbsi secara terpisah. Kedua, setelah memasuki darah, kelebihan asam amino diabsorbsi dalam waktu 5 sampai 10 menit oleh sel di seluruh tubuh, terutama oleh hati. Oleh karena itu, hampir tidak pernah ada sejumlah besar konsentrasi asam amino yang menumpuk di dalam darah dan cairan jaringan. Namun, kecepatan penggantian asam amino begitu cepat sehingga banyak gram protein dapat dibawa dari satu bagian tubuh ke tempat lain dalam bentuk asam amino tiap jam.

**Transpor Aktif Asam Amino ke dalam Sel.** Semua molekul asam amino terlalu besar untuk berdifusi dengan mudah melalui pori-pori membran sel. Oleh karena itu, asam amino dalam jumlah yang bermakna dapat bergerak ke dalam atau ke luar melalui membran hanya dengan cara transpor terfasilitasi atau transpor aktif yang menggunakan mekanisme pembawa (*carrier*). Sifat asli beberapa mekanisme pembawa masih sangat sedikit diketahui, tetapi sebagian dibicarakan di Bab 4.

**Ambang Batas Ginjal untuk Asam Amino.** Di ginjal, berbagai asam amino dapat *direabsorbsi secara aktif* melalui epitel tubulus proksimal, yang akan mengeluarkan asam amino dari filtrat glomerulus dan mengembalikannya ke dalam darah jika asam amino tersebut har.us berfiltrasi ke dalam tubulus ginjal melalui membran glomerulus. Akan tetapi, seperti juga mekanisme transpor aktif lain di tubulus ginjal, terdapat batas atas kecepatan untuk setiap jenis asam amino agar dapat ditranspor. Oleh sebab itu, bila konsentrasi jenis asam amino tertentu meningkat dan menjadi terlalu tinggi dalam plasma dan filtrat glomerulus, kelebihan asam amino yang tidak dapat direabsorbsi secara aktif akan dikeluarkan ke dalam urine.

### Penyimpanan Asam Amino sebagai Protein di dalam Sel

Segera setelah masuk ke dalam sel jaringan, asam amino bergabung satu sama lain dengan ikatan peptida, sesuai petunjuk sistem RNA caraka (*messenger*) dan ribosom sel, untuk membentuk protein sel. Oleh karena itu, konsentrasi asam amino bebas dalam sel biasanya tetap rendah. Dengan demikian, penyimpanan sejumlah besar asam amino bebas tidak terjadi dalam sel; sebaliknya, asam amino terutama disimpan dalam bentuk protein yang sesungguhnya. Namun banyak protein intrasel ini dapat dengan cepat dipecah kembali menjadi asam amino di bawah pengaruh enzim pencernaan lisosom intrasel; asam amino ini selanjutnya dapat ditranspor kembali keluar dari sel dan masuk ke dalam darah. Beberapa pengecualian untuk keadaan yang terbalik ini adalah protein yang terdapat dalam kromosom nukleus dan protein struktural seperti protein kolagen dan protein kontraktil otot; protein-protein seperti ini tidak ikut serta secara bermakna dalam proses pencernaan dan transportasinya keluar sel yang berkebalikan.

Beberapa jaringan tubuh ikut serta dalam penyimpanan asam amino yang lebih besar dari yang lainnya. Misalnya, hati, yang merupakan organ besar dan juga mempunyai sistem khusus untuk mengolah asam amino, dapat menyimpan sejumlah besar protein yang dapat berubah dengan cepat; ginjal dan mukosa usus juga dapat menyimpan protein dalam jumlah yang lebih kecil.

**Pelepasan Asam Amino dari Sel sebagai Alat Pengaturan Konsentrasi Asam Amino Plasma.** Setiap kali konsentrasi asam amino plasma turun di bawah nilai normal, asam amino yang dibutuhkan tersebut akan ditranspor keluar dari sel untuk memenuhi kebutuhannya dalam plasma. Dengan cara ini, konsentrasi plasma masing-masing asam amino dipertahankan pada nilai yang konstan secara beralasan. Lebih lanjut lagi, ditunjukkan bahwa berbagai hormon yang disekresi oleh kelenjar endokrin dapat mengubah keseimbangan antara protein jaringan dan asam amino yang beredar. Contohnya, hormon pertumbuhan dan insulin meningkatkan pembentukan protein jaringan, sedangkan hormon glukokortikoid dari korteks adrenal meningkatkan konsentrasi asam amino plasma.

**Keseimbangan yang Reversibel Antar-protein di Berbagai Bagian Tubuh yang Berbeda.** Oleh karena protein sel di hati (dan di jaringan lain yang jauh lebih sedikit) dapat disintesis dengan cepat dari asam amino plasma, dan karena banyaknya protein tersebut yang dapat dipecahkan hampir secepat pengembaliannya ke dalam plasma, terdapat pertukaran dan keseimbangan yang konstan antara asam amino plasma dan protein yang labil di hampir semua sel tubuh. Misalnya, jika jaringan tertentu membutuhkan protein, jaringan tersebut dapat menyintesis protein baru dari asam amino darah; selanjutnya, asam amino darah tersebut ditambah oleh pemecahan protein dari sel-sel tubuh yang lain, terutama dari sel hati. Pengaruh ini terutama terlihat dalam hubungannya dengan sintesis protein dalam sel kanker. Sel kanker sering kali banyak menggunakan asam amino; oleh karena itu, protein dari sel lain dapat berkurang secara bermakna.

**Batas Atas Penyimpanan Protein.** Masing-masing tipe sel tertentu mempunyai batas atas jumlah protein yang dapat disimpan. Setelah semua sel mencapai batasnya, kelebihan asam amino yang masih ada dalam sirkulasi dipecahkan menjadi produk lain dan dipergunakan untuk energi, seperti yang akan dibicarakan lebih lanjut, atau diubah menjadi lemak atau glikogen dan disimpan dalam bentuk ini.

## Peran Fungsional Protein Plasma

Tipe utama protein yang terdapat dalam plasma adalah *albumin, globulin,* dan *fibrinogen.*

Fungsi utama albumin adalah membentuk *tekanan osmotik koloid* di dalam plasma, yang akan mencegah hilangnya plasma dari kapiler, seperti yang dibicarakan di Bab 16.

*Globulin* melakukan sejumlah *fungsi enzimatik* dalam plasma, tetapi yang sama pentingnya, globulin terutama berperan pada imunitas alamiah tubuh dan imunitas tubuh yang didapat untuk melawan invasi organisme, yang telah dibicarakan di Bab 34.

*Fibrinogen* berpolimerisasi menjadi pilinan fibrin yang panjang selama proses koagulasi darah. Dengan demikian, *terbentuk bekuan darah* yang akan membantu memperbaiki kebocoran sistem sirkulasi, yang sudah dibahas di Bab 36.

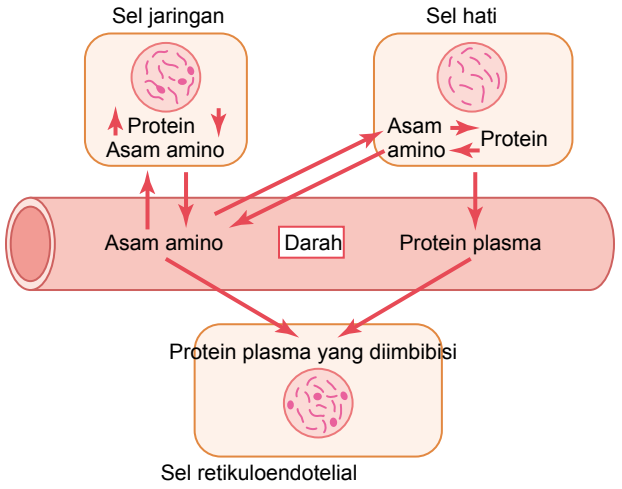
**Pembentukan Protein Plasma.** Pada dasarnya, semua albumin dan fibrinogen plasma dan 50 sampai 80 persen globulin, dibentuk di hati. Sisa globulin dibentuk hampir seluruhnya di jaringan limfoid. Globulin tersebut terutama berupa gamma globulin yang membentuk antibodi yang dipakai oleh sistem imun.

Kecepatan pembentukan protein plasma oleh hati dapat sangat tinggi, sebanyak 30 gram/hari. Keadaan penyakit tertentu menyebabkan hilangnya protein plasma dengan cepat; luka bakar berat yang menghilangkan area permukaan kulit yang luas dapat menyebabkan kehilangan plasma sebanyak beberapa liter tiap hari melalui area yang terbakar. Pembentukan protein plasma yang cepat oleh hati berguna untuk mencegah kematian pada keadaan tersebut. Kadang-kadang, seseorang dengan penyakit ginjal yang berat kehilangan sebanyak 20 gram protein plasma di dalam urine setiap hari selama beberapa bulan, dan kehilangan protein yang dibutuhkan ini akan digantikan secara kontinu terutama oleh hati.

Pada *sirosis hati*, sejumlah besar jaringan fibrosa terbentuk di antara sel-sel parenkim hati, sehingga kemampuannya untuk menyintesis protein plasma menjadi berkurang. Seperti yang dibahas di Bab 25, hal tersebut akan menurunkan tekanan osmotik koloid plasma sehingga akan terjadi edema seluruh tubuh.

**Protein Plasma sebagai Sumber Asam Amino untuk Jaringan.** Sewaktu jaringan kekurangan protein, protein plasma dapat bertindak sebagai sumber untuk menggantikan kembali protein jaringan dengan cepat. Sesungguhnya, seluruh protein plasma dapat diimbibisi in toto oleh makrofag jaringan melalui proses pinositosis; begitu berada dalam sel ini, protein plasma dipecah menjadi asam amino yang ditranspor kembali ke dalam darah dan dipakai di seluruh tubuh untuk membangun protein sel di manapun protein tersebut dibutuhkan. Dengan cara ini, protein plasma berfungsi sebagai media penyimpanan protein yang labil dan merupakan sumber asam amino yang tersedia dengan mudah bila jaringan tertentu membutuhkannya.

**Keseimbangan yang Reversibel antara Protein Plasma dan Protein Jaringan.** Terdapat suatu keadaan keseimbangan yang konstan, seperti yang tampak pada Gambar 69-2, antara protein plasma, asam amino darah, dan protein jaringan. Berdasarkan studi pelacak radioaktif, diperkirakan bahwa pada kleadaan normal,-




**Gambar 69-2** Keseimbangan yang reversibel antara protein jaringan, protein plasma, dan asam amino plasma.

sekitar 400 gram protein tubuh disintesis dan dipecahkan setiap hari sebagai bagian dari aliran asam amino yang kontinu. Hal ini melukiskan prinsip umum pertukaran asam amino yang reversibel di antara protein-protein tubuh yang berbeda. Bahkan selama kelaparan atau selama penyakit berat yang melemahkan, rasio protein jaringan total terhadap protein plasma total dalam tubuh tetap relatif konstan, yaitu sekitar 33:1.

Oleh karena keseimbangan yang reversibel antara protein plasma dan protein tubuh lainnya, salah satu pengobatan yang paling efektif untuk defisiensi protein yang akut dan berat adalah transfusi protein plasma intravena. Dalam beberapa hari, atau kadang-kadang dalam beberapa jam, asam amino dan protein yang diberikan akan didistribusi ke semua sel tubuh untuk membentuk protein baru sesuai yang diperlukan.

### Asam Amino Esensial dan Nonesensial

Sepuluh dari asam amino yang dalam keadaan normal terdapat dalam protein hewani dapat disintesis dalam sel, sedangkan sepuluh yang lainnya tidak dapat disintesis seluruhnya atau disintesis dalam jumlah sangat sedikit untuk menyuplai kebutuhan tubuh. Kelompok kedua asam amino yang tidak dapat disintesis ini disebut *asam amino esensial.* Penggunaan istilah "esensial" tidak berarti bahwa 10 asam amino "nonesensiar lain tidak dibutuhkan untuk pembentukan protein, tetapi hanya menyatakan bahwa asam amino lainnya ini *tidak esensial dalam diet* karena asam amino tersebut dapat disintesis dalam tubuh.

Sintesis asam amino nonesensial bergantung terutama kepada pembentukan asam a-keto yang sesuai, yang merupakan prekursor dari masing-masing asam amino. Misalnya, *asam piruvat,* yang dibentuk dalam jumlah besar selama pemecahan glikolisis dari glukosa, adalah prekursor asam keto dan *asam amino alanin.* Kemudian, melalui proses transaminasi, satu radikal amino ditransfer ke asam a-keto, dan oksigen keto ditransfer ke donor radikal amino. Reaksi ini ditunjukkan pada Gambar 69-3. Perhatikan bahwa pada gambar ini,- radikal amino ditransfer ke asam piruvat dari zat kimia lain yang bersatu dengan erat dengan asam *amino—glutamin.* Glutamin terdapat dalam jumlah besar di jaringan, dan salah satu fungsinya yang utama adalah sebagai tempat penyimpanan radikal amino. Selain itu, radikal amino dapat ditransfer dari *asparagin, asam glutamat,* dan *asam aspartat.*

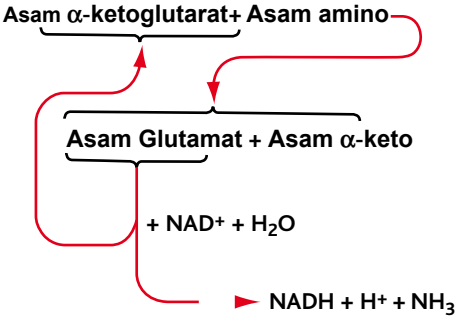
Proses transaminasi dibantu oleh beberapa enzim, yang di antaranya berupa *aminotransferase,* yang merupakan derivat piridoksin, salah satu vitamin B ($B_6$). Tanpa vitamin ini hanya sedikit asam amino yang disintesis, dan pembentukan protein tidak dapat berlangsung secara normal.

### Pemakaian Protein untuk Energi

Begitu sel diisi sampai batasnya dengan protein yang tersimpan, penambahan asam amino tambahan di dalam cairan tubuh akan dipecah dan digunakan untuk energi atau disimpan terutama sebagai lemak atau sebagai glikogen. Pemecahan ini terjadi hampir seluruhnya di dalam hati, dan dimulai dengan proses *deaminasi,* yang akan dijelaskan di bagian berikut ini.

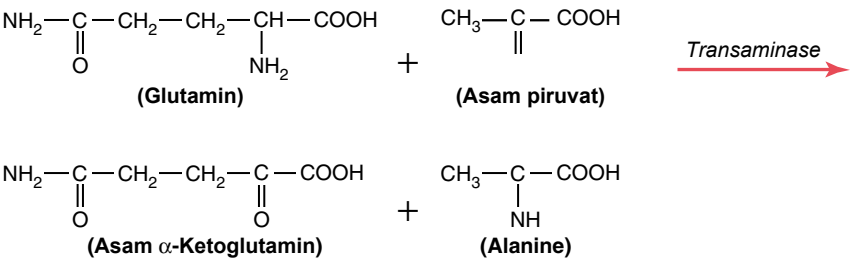
**Deaminasi.** Deaminasi berarti pengeluaran gugus amino dari asam amino. Hal ini terjadi terutama melalui *transaminasi,* yang berarti pemindahan gugus amino ke beberapa zat akseptor, yang merupakan kebalikan dari proses transaminasi yang dijelaskan sebelumnya dalam hubungannya dengan sintesis asam amino.

Bagian terbesar deaminasi terjadi melalui skema transaminasi berikut




Perhatikanlah dari skema ini bahwa gugus amino dan asam amino ditransfer ke asam *a*-ketoglutarat, yang kemudian menjadi asam glutamat. Asam glutamat kemudian dapat mentransfer gugus asam amino ke zat lainnya atau dapat melepaskannya dalam bentuk amonia ($NH_3$). Dalam proses kehilangan gugus amino, asam glutamat sekali lagi menjadi asam a-ketoglutarat, sehingga siklus tersebut dapat berlangsung berulang-ulang. Untuk memulai proses tersebut, kelebihan asam amino di dalam sel, terutama di hati, akan menginduksi aktivasi sejumlah besar *aminotransferase,* yaitu enzim yang bertanggung jawab memulai sebagian besar proses deaminasi.

**Gambar 69-3** Sintesis alanin dari asam piruvat melalui transaminasi.

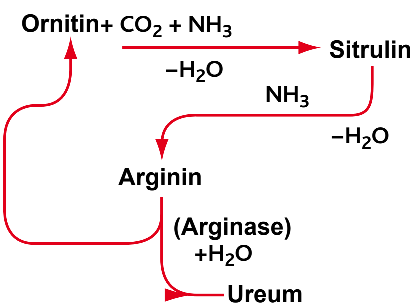


**Pembentukan Ureum oleh Hati.** Amonia yang dilepaskan selama deaminasi asam amino dikeluarkan dari darah hampir seluruhnya melalui konversi menjadi ureum, dua molekul amonia, dan satu molekul karbon dioksida bergabung, sesuai dengan reaksi berikut.

$$2\,NH_3 + CO_2\; H_2N{-}\overset{\overset{\Large O}{\|}}{C}{-}NH2 + H_2O$$

Pada dasarnya, semua ureum dalam tubuh manusia disintesis di hati. Bila tidak ada hati atau pada penyakit hati yang berat, amonia akan menumpuk dalam darah. Keadaan ini sangat toksik, terutama terhadap otak, yang sering kali menimbulkan keadaan yang disebut *koma hepatikum.*

Stadium pembentukan ureum pada dasarnya adalah sebagai berikut.




Setelah ureum terbentuk, ureum berdifusi dari sel hati masuk ke dalam cairan tubuh dan diekskresikan oleh ginjal.

**Oksidasi Asam Amino yang Sudah Mengalami Deaminasi.** Begitu asam amino sudah dideaminasi, asam keto yang dihasilkan, pada banyak keadaan, dioksidasi untuk melepaskan energi guna keperluan metabolisme. Oksidasi ini biasanya melibatkan dua proses yang berurutan: (1) Asam keto diubah menjadi zat kimia yang sesuai, yang dapat masuk ke dalam siklus asam sitrat, dan (2) zat tersebut dipecah oleh siklus asam sitrat dan digunakan sebagai energi dengan cara yang sama seperti penggunaan asetil koenzim A (asetil-KoA) yang dihasilkan dari metabolisme karbohidrat dan lemak, yang dijelaskan di Bab 67 dan 68. Secara umum, jumlah adenosin trifosfat (ATP) yang dibentuk untuk setiap gram protein yang dioksidasi, lebih sedikit daripada jumlah yang dibentuk untuk setiap gram glukosa yang dioksidasi.

**Glukoneogenesis dan Ketogenesis.** Asamamino tertentu yang didea-minasi serupa dengan zat yang digunakan oleh sel pada keadaan nor-mal, terutama sel hati, untuk menyintesis glukosa atau asam lemak. Misalnya, deaminasi alanin adalah asam piruvat. Asam piruvat ini dapat dikonversi menjadi glukosa atau glikogen. Asam piruvat juga dapat dikonversi menjadi asetil-KoA, yang kemudian dapat dipolimerisasikan menjadi asam lemak. Dua molekul asetil-KoA juga dapat menyatu membentuk asam asetoasetat, yang merupakan salah satu benda keton, seperti yang diterangkan di Bab 68.

Konversi asam amino menjadi glukosa atau glikogen disebut *glukoneogenesis*, dan konversi asam amino menjadi asam keto atau asam lemak disebut *ketogenesis*. Dari 20 asam amino yang dideaminasi, 18 di antaranya mempunyai struktur kimia yang memungkinkan asam amino tersebut dikonversi menjadi glukosa, dan 19 di antaranya dapat dikonversi menjadi asam lemak.

### Pemecahan Protein secara Obligat

Bila seseorang tidak makan protein, bagian protein tertentu dari protein tubuh akan dipecah menjadi asam amino dan kemudian dideaminasi dan dioksidasi. Keadaan ini melibatkan 20 sampai 30 gram protein setiap harinya, yang disebut *kehilangan obligat protein.* Oleh karena itu, untuk mencegah kehilangan bersih (net loss) protein dan tubuh, seseorang harus makan sedikitnya 20 sampai 30 gram protein setiap hari; untuk amannya, biasanya dianjurkan sedikitnya 60 sampai 75 gram.

Perbandingan berbagai asam amino dalam protein diet harus kira-kira sama dengan perbandingannya dalam jaringan tubuh jika seluruh protein akan dipergunakan untuk membentuk protein baru di jaringan. Jika konsentrasi salah satu jenis asam amino esensial rendah, yang lainnya menjadi tidak berguna sebab sel menyintesis protein sesuai prinsip gagal atau tuntas *(all or none)*, seperti yang dijelaskan di Bab 3 dalam hubungannya dengan sintesis protein. Asam amino yang tidak berguna akan dideaminasi dan dioksidasi. Protein yang mempunyai rasio asam amino yang berbeda dari rata-rata protein tubuh disebut *protein parsial* atau *protein tidak lengkap*, dan protein semacam itu kurang bernilai untuk nutrisi daripada *protein lengkap*.

**Pengaruh Kelaparan terhadap Pemecahan Protein.** Selain 20 sampai 30 g protein yang dipecahkan secara obligat setiap hari, tubuh memakai hampir semua karbohidrat atau lemak sebagai sumber energi, selama keduanya masih tersedia. Akan tetapi, setelah beberapa minggu mengalami kelaparan, sewaktu jumlah simpanan lemak dan karbohidrat mulai berkurang, asam amino darah akan dideaminasi dan dioksidasi dengan cepat sebagai sumber energi. Dari proses ini, protein jaringan dipecahkan dengan cepat-sebanyak 125 g tiap hari dan akibatnya, fungsi sel menurun dengan cepat. Oleh karena penggunaan karbohidrat dan lemak sebagai sumber energi normalnya lebih disukai daripada penggunaan protein, karbohidrat dan lemak disebut sebagai penghemat protein.

## Pengaturan Hormonal Metabolisme Protein

**Hormon Pertumbuhan Meningkatkan Sintesis Protein Sel.** Hormon pertumbuhan menyebabkan penambahan jumlah protein jaringan. Mekanisme yang pasti mengenai hal tersebut tidak diketahui, tetapi diyakini disebabkan terutama oleh peningkatan transpor asam amino melalui membran sel, percepatan proses transkripsi DNA dan translasi RNA untuk sintesis protein, dan penurunan oksidasi protein-protein jaringan.

**Insulin Diperlukan untuk Sintesis Protein.** Kekurangan total insulin menurunkan sintesis protein hingga menjadi hampir nol. Insulin meningkatkan transpor beberapa asam amino ke dalam sel, yang dapat menjadi rangsangan bagi pembentukan protein. Juga, insulin mengurangi pemecahan protein dan meningkatkan ketersediaan glukosa untuk sel, sehingga kebutuhan asam amino sebagai sumber energi secara bersamaan akan dikurangi.

**Glukokortikoid Meningkatkan Pemecahan Sebagian Besar Protein Jaringan.** Glukokortikoid yang disekresi oleh korteks adrenal *menurunkan* jumlah protein di *sebagian besar* jaringan, sementara meningkatkan konsentrasi asam amino plasma, juga meningkatkan *protein hati serta protein plasma.* Diyakini bahwa glukokortikoid meningkatkan kecepatan pemecahan protein ekstra hepatik, dengan demikian meningkatkan jumlah asam amino yang tersedia dalam cairan tubuh. Hal ini memungkinkan hati untuk menyintesis lebih banyak protein seluler hepatik dan protein plasma.

**Testosteron Meningkatkan Deposit Protein di Jaringan.** Testosteron, hormon seks laki-laki, menyebabkan peningkatan penyimpanan protein di jaringan seluruh tubuh, terutama protein kontraktil otot (30 sampai 50 persen peningkatan). Mekanisme efek tersebut tidak diketahui, tetapi jelas berbeda dari efek hormon pertumbuhan, dalam hal: Hormon pertumbuhan menyebabkan jaringan terus menerus tumbuh hampir tak terbatas, sedangkan tes-

tosteron menyebabkan protein otot, dan dengan efek lebih kecil, protein jaringan lainnya, bertambah hanya dalam waktu beberapa bulan. Begitu protein otot dan jaringan lainnya mencapai jumlah maksimum, deposisi protein selanjutnya akan berhenti meskipun testosteron terus diberikan.

**Estrogen.** Estrogen, hormon seks utama perempuan, juga menyebabkan sedikit penyimpanan protein, tetapi efeknya relatif tidak bermakna dibandingkan dengan testosteron.

**Tiroksin.** Tiroksin meningkatkan laju metabolisme seluruh sel, dan akibatnya, secara tidak langsung akan memengaruhi metabolisme protein. Jika karbohidrat dan lemak tidak cukup tersedia untuk laju energi, tiroksin akan menyebabkan pemecahan protein yang cepat dan menggunakannya sebagai sumber energi. Sebaliknya, jika jumlah karbohidrat dan lemak cukup tersedia dan asam amino yang berlebihan juga tersedia dalam cairan ekstraselular, tiroksin dapat meningkatkan kecepatan sintesis protein. Pada hewan atau manusia yang sedang tumbuh, kekurangan tiroksin menyebabkan pertumbuhan sangat terhambat akibat kurangnya sintesis protein. Pada hakikatnya, diyakini bahwa tiroksin mempunyai sedikit pengaruh yang spesifik terhadap metabolisme protein tetapi mempunyai pengaruh umum yang penting dengan cara meningkatkan kecepatan reaksi anabolisme dan katabolisme protein normal.

## Daftar Pustaka


Altenberg GA: The engine of ABC proteins, *News Physiol Sci* 18:191, 2003. Bröer S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology, *Physiology (Bethesda)* 23:95, 2008.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.

Daniel H: Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport, *Annu Rev Physiol* 66:361, 2004.

Finn PF, Dice JF: Proteolytic and lipolytic responses to starvation, *Nutrition* 22:830, 2006.

Jans DA, Hubner S: Regulation of protein transport to the nucleus: central role of phosphorylation, *Physiol Rev* 76:651, 1996.

Kuhn CM: Anabolic steroids, *Recent Prog Horm Res* 57:411, 2002. Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, et al: Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis, *Biochem Biophys Res Commun* 313:405, 2004.

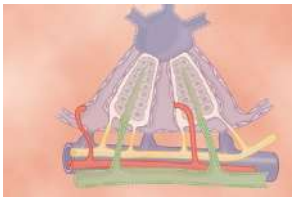
Phillips SM: Dietary protein for athletes: from requirements to metabolic advantage, *Appl Physiol Nutr Metab* 31:647, 2006.

Tang JE, Phillips SM: Maximizing muscle protein anabolism: the role of protein quality, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:66, 2009.

Tavernarakis N: Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act? *Trends Cell Biol* 18:228, 2008.

Wolfe RR, Miller SL, Miller KB: Optimal protein intake in the elderly, *Clin Nutr* 27:675, 2008.

# Hati sebagai Suatu Organ



Meskipun hati adalah suatu organ tersendiri, hati menyelenggarakan banyak fungsi yang berbeda-beda, yang saling berkaitan satu dengan yang lain. Hal ini terutama terbukti pada berbagai kelainan hati, karena banyak fungsinya terganggu secara bersamaan. Bab ini merangkum berbagai fungsi hati, meliputi (1) penyaringan dan penyimpanan darah; (2) metabolisme karbohidrat, protein, lemak, hormon, dan zat kimia asing; (3) pembentukan empedu: (4) penyimpanan vitamin dan besi; dan (5) pembentukan faktor-faktor koagulasi.

## Anatomi Fisiologi Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh, menyumbang sekitar 2 persen berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg (3,3 pon) pada rata-rata manusia dewasa. Unit fungsional dasar hati adalah *lobulus hati,* struktur berbentuk silindris dengan panjang beberapa milimeter dan berdiameter 0,8 sampai 2 ml. Hati manusia mengandung 50.000 sampai 100.000 lobulus.

Lobulus hati, tampak dalam bentuk potongan pada Gambar 70-1, terbentuk mengelilingi sebuah vena sentralis yang bermuara ke vena hepatika dan kemudian ke vena cava. Lobulus tersusun terutama dari banyak lempeng sel hati (dua di antaranya diperlihatkan pada Gambar 70-1) yang menyebar dari vena sentralis seperti jeruji roda. Masing-masing lempeng hati biasanya setebal dua sel, dan di antara sel yang berdekatan terdapat *kanalikuli biliaris* kecil yang bermuara ke *duktus biliaris* di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hati yang berdekatan.

Di dalam septum terdapat *venula porta* kecil yang menerima darah terutama dari vena saluran pencernaan melalui vena porta. Dari venula-venula ini darah mengalir ke *sinusoid hati* gepeng dan bercabang, yang terletak di antara lempeng-lempeng hati dan kemudian mengalir ke vena sentralis. Dengan demikian, sel-sel hepar terus-menerus terpajan pada darah vena porta.

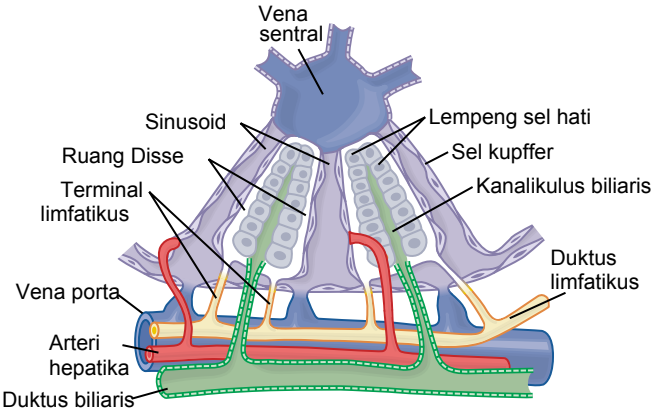
*Arteriola hepatik* juga terdapat di dalam septum interlobularis. Arteriola-arteriola ini menyuplai darah arteri ke jaringan septum di antara lobulus yang berdekatan, dan banyak arteriola kecil juga bermuara langsung ke sinusoid hati, paling sering bermuara ke arteriola yang berlokasi kurang lebih di sepertiga jarak ke septum interlobularis seperti terlihat pada Gambar 70-1.

Selain sel-sel hati, sinusoid vena dilapisi oleh dua tipe sel yang lain: (1) *sel-sel endotel* khusus dan (2) *sel Kupffer* besar (juga disebut *sel-sel retikuloendotel*), yang merupakan makrofag setempat yang melapisi sinusoid dan mampu memfagositosis bakteri dan benda asing lain dalam darah sinus hepatikus.

Lapisan endotel sinusoid vena mempunyai pori-pori yang sangat besar, beberapa di antaranya berdiameter hampir 1 Di bawah lapisan ini, terletak di antara sel endotel dan sel hepar, terdapat ruang jaringan yang sangat sempit yang disebut *ruang Disse* yang juga dikenal sebagal *ruang perisinusoidal.* Jutaan ruang Disse berhubungan dengan pembuluh limfe di dalam septum interlobularis. Oleh karena itu, kelebihan cairan di dalam ruang ini dikeluarkan melalui aliran limfatik. Besarnya pori di endotel menyebabkan zat-zat dalam plasma bergerak bebas ke dalam ruang *Disse.* Bahkan banyak protein plasma berdifusi dengan bebas ke ruang ini.

## Sistem Vaskular dan Limfe Hepar

Fungsi sistem vaskular hepar dibahas di Bab 15 dalam kaitannya dengan vena porta dan dapat dirangkum sebagai berikut.




**Gambar 70-1** Struktur dasar lobulus hati, mem pedi hatkan lempeng sel hati, pembuluh darah, sistem pengumpul-empedu, dan sistem aliran limfe yang terdiri atas ruang-ruang Disse dan saluran limfe interlobularis. (Modifikasi dari Guyton AC, Taylor AE, dan Granger H J: *Circulatory Physiology, Vol. 2: Dynamics of the Body Fluids,* Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1975.)

### Darah Mengalir melalui Hati dari Vena Porta dan Arteri Hepatika

Hati Memiliki Aliran Darah yang Tinggi dan Tahanan Vaskular yang Rendah. Kira-kira 1.050 ml darah mengalir dari vena porta ke sinusoid hati setiap menit, dan tambahan 300 ml lagi mengalir ke sinusoid dari arteri hepatika, dengan total rata-rata 1.350 ml/menit. Jumlah ini adalah sekitar 27 persen dari curah jantung istirahat.

Rata-rata tekanan di dalam vena porta yang bermuara ke dalam hati adalah sekitar 9 mm Hg, dan rata-rata tekanan di dalam vena hepatika yang keluar dari hati menuju ke vena cava normalnya hampir 0 mm Hg. Perbedaan tekanan yang kecil ini, hanya 9 mm Hg, menunjukkan bahwa tahanan aliran darah melalui sinusoid hati normalnya sangat rendah, terutama bila seseorang dapat memperkirakan bahwa sekitar 1.350 ml darah mengalir melalui jalur ini setiap menit.

**Sirosis Hati Sangat Meningkatkan Tahanan Aliran Darah.** Jika sel-sel parenkim hati rusak, sel-sel tersebut digantikan oleh jaringan fibrosa yang akhirnya akan mengerut di sekeliling pembuluh darah, sehingga sangat menghambat darah porta melalui hati. Proses penyakit ini dikenal sebagai *sirosis hati.* Penyakit ini umumnya disebabkan oleh alkoholisme kronis atau dari kelebihan timbunan lemak di hati dan berlanjut dengan peradangan hati, suatu keadaan yang disebut sebagai *steatohepatitis nonalkoholik, atau NASH (non-alcoholic steatohepatitis).* Bentuk yang lebih lemah dari akumulasi lemak dan peradangan hati, *penyakit perlemakan hati nonalkoholik (nonalcoholic liver disease* [NAFLD]), adalah penyebab utama penyakit hati di banyak negara industri, termasuk Amerika Serikat, dan yang biasanya dikaitkan dengan obesitas dan diabetes tipe II.

Sirosis juga dapat akibat dari masuknya racun seperti karbon tetraklorida, penyakit-penyakit virus seperti hepatitis infeksiosa, obstruksi duktus biliaris dan proses infeksi di dalam duktus biliaris.

Sistem portal juga kadang-kadang tersumbat oleh suatu gumpalan besar yang terbentuk di vena porta atau cabang-cabang utamanya. Bila sistem portal tiba-tiba tersumbat, kembalinya darah dari usus dan limpa melalui sistem aliran darah portal hati ke sirkulasi sistemik menjadi sangat terhambat, mengakibatkan *hipertensi portal* dan meningkatkan tekanan kapiler di dalam dinding usus 15 sampai 20 mm Hg di atas normal. Penderita sering kali meninggal dalam beberapa jam karena kehilangan banyak cairan dari kapiler ke dalam lumen dan dinding usus.

### Hati Berfungsi sebagai Penyimpan Darah

Oleh karena hati merupakan suatu organ yang dapat membesar, sejumlah besar darah dapat disimpan di dalam pembuluh darah hati. Volume darah normal hati, meliputi yang di dalam vena hati dan yang di dalam jaringan hati, adalah sekitar 450 ml, atau hampir 10 persen dari total volume darah tubuh. Bila tekanan tinggi di atrium kanan menyebabkan tekanan balik di hati, hati membesar, dan 0,5 sampai 1 L darah tambahan ada kalanya disimpan di dalam vena-vena dan sinus-sinus hepatika. Keadaan ini terjadi terutama pada gagal jantung dengan disertai kongesti perifer, yang telah dibahas di Bab 22. Jadi, sebenarnya, hati adalah suatu organ venosa yang besar, dapat mengembang, yang dapat berperan sebagai tempat penampungan darah yang bermakna di saat volume darah berlebihan dan mampu menyuplai darah ekstra di saat kekurangan volume darah.

### Hati Memiliki Aliran Limfe yang Sangat Tinggi

Oleh karena pori dalam sinusoid hati sangat permeabel dan memungkinkan cairan dan protein dengan mudah masuk ke dalam ruang Disse, limfe yang mengalir dari hati biasanya mengandung protein dengan konsentrasi sekitar 6 g/dl, yang hanya sedikit kurang dari konsentrasi protein plasma. Selain itu, permeabilitas epitelium sinusoid hati yang tinggi memungkinkan terbentuknya limfe dalam jumlah besar. Oleh karena itu, kurang lebih setengah dari limfe yang dibentuk di dalam tubuh pada kondisi istirahat terjadi di hati.

**Tekanan Vaskular Hati yang Tinggi dapat Menimbulkan Transudasi Cairan dari Sinusoid Hati dan Kapiler Portal ke Rongga Abdomen—Asites.** Ketika tekanan vena hepatika meningkat hanya 3 sampai 7 mm Hg di atas normal, sejumlah besar cairan mulai bertransudasi ke saluran limfe dan bocor menembus permukaan luar kapsul hati langsung masuk ke rongga abdomen. Cairan tersebut hampir semuanya plasma, mengandung 80 sampai 90 persen protein plasma normal. Pada tekanan vena cava 10 sampai 15 mm Hg, aliran limfe hati meningkat sampai 20 kali dari normal, dan "menetesnya" cairan dari permukaan hati dapat sangat besar sehingga membentuk sejumlah besar cairan bebas di dalam rongga abdomen, yang disebut asites. Hambatan aliran portal melalui hepar juga menyebabkan tekanan kapiler tinggi di seluruh sistem pembuluh portal saluran pencernaan, menimbulkan edema pada dinding usus dan transudasi cairan melalui serosa usus ke dalam rongga abdomen. Hal ini dapat juga menyebabkan asites.

### Pengaturan Massa Hati—Regenerasi

Hati mempunyai kemampuan yang menakjubkan untuk mengembalikan dirinya sendiri setelah kehilangan jaringan hati yang bermakna akibat hepatektomi parsial atau cedera hati akut, selama cedera tersebut tidak diperparah oleh infeksi virus atau peradangan. Hepatektomi parsial, yang mengambil sampai 70 persen bagian hati, menyebabkan lobus yang tersisa membesar dan mengembalikan hati ke ukuran sebelumnya. Regenerasi ini berlangsung sangat cepat dan membutuhkan waktu hanya 5 sampai 7 hari pada tikus. Selama regenerasi hati, hepatosit diperkirakan mengalami replikasi sebanyak satu atau dua kali, dan setelah tercapai ukuran dan volume hati sebelumnya, hepatosit kembali kepada keadaannya semula.

Pengaturan regenerasi hati yang cepat ini masih belum jelas diketahui, namun *faktor pertumbuhan hepatosit (hepatocyte growthfactor [HGF])* tampaknya penting sebagai penyebab pembelahan dan pertumbuhan sel hati. HGF diproduksi oleh sel mesenkimal di dalam hati dan jaringan lain, namun bukan hepatosit. Kadar HGF darah meningkat lebih dari 20 kali lipat setelah hepatektomi parsial, namun respons mitogenik biasanya ditemukan hanya di dalam hati setelah operasi ini, menunjukkan bahwa HGF mungkin teraktifkan hanya pada sel yang bersangkutan. Faktor pertumbuhan lain, terutama epidermal growth factor, dan sitokin seperti *tumor necrosis factor* dan *interleukin* 6 dapat juga terlibat dalam merangsang regenerasi sel hati.

Setelah hati kembali kepada ukuran sebelumnya, proses pembelahan sel hati berakhir. Sekali lagi, faktor-faktor yang terlibat dalam hal ini belum diketahui, walau *transforming growth factor-fi,* suatu sitokin yang disekresi oleh sel hati, merupakan penghambat kuat proliferasi sel hati dan telah diperkirakan berfungsi sebagai pengakhir regenerasi hati.

Percobaan fisiologi menunjukkan bahwa pertumbuhan hati sangat diatur oleh beberapa sinyal yang tidak diketahui yang berkaitan dengan ukuran tubuh, sehingga perbandingan berat badan-hati yang optimal dipertahankan untuk fungsi metabolik optimal. Namun, pada penyakit hati yang berhubungan dengan fibrosis, peradangan, atau infeksi virus, proses regenerasi hati sangat terganggu, dan fungsi hati memburuk.

### Sistem Makrofag Hepatik Berfungsi sebagai Pembersih Darah

Darah yang mengalir melalui kapiler usus mengangkut banyak bakteri dari usus. Sesungguhnya, suatu contoh darah yang diambil dari vena porta sebelum masuk ke hati hampir selalu menumbuhkan kuman basilus kolon bila dibiakkan, sedangkan pertumbuhan kuman basilus kolon dalam darah sirkulasi sistemik sangat jarang terjadi.

Film-film khusus berkecepatan tinggi tentang kerja sel Kupffer, makrofag fagositik besar yang melapisi sinus venosus hati, menunjukkan bahwa sel-sel ini secara efisien membersihkan darah sewaktu darah melewati sinus; bila satu bakteri bersentuhan sesaat dengan sel Kupffer, dalam waktu kurang dari 0,01 detik bakteri akan masuk menembus dinding sel Kupffer dan menetap permanen di dalam sampai bakteri tersebut dicerna. Mungkin kurang dari 1 persen bakteri yang masuk ke darah portal dari usus berhasil melewati hati masuk ke dalam sirkulasi sistemik.

## Fungsi Metabolik Hati

Hati merupakan sekumpulan besar sel, yang bereaksi secara kimiawi dengan laju metabolisme yang tinggi, saling memberikan substrat dan energi dari satu sistem metabolisme ke sistem metabolisme yang lain, mengolah dan menyintesis berbagai zat yang diangkut ke daerah tubuh lain, dan menyelenggarakan sejumlah sangat besar fungsi metabolisme lain. Oleh karena alasan ini, bagian terbesar disiplin ilmu biokimia menulis mengenai reaksi metabolisme dalam hati. Tetapi di sini, dirangkumkan fungsi-fungsi metabolisme yang terutama penting dalam memahami fisiologi tubuh yang terintegrasi.

### Metabolisme Karbohidrat

Dalam metabolisme karbohidrat, hati melakukan fungsi berikut ini, seperti yang dirangkum dalam Bab 67.

1. Menyimpan glikogen dalam jumlah besar
2. Konversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa
3. Glukoneogenesis
4. Pembentukan banyak senyawa kimia dari produk antara metabolisme karbohidrat

Hati terutama penting untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah normal. Penyimpanan glikogen memungkinkan hati mengambil kelebihan glukosa dari darah, menyimpan, dan kemudian mengembalikannya kembali ke darah bila konsentrasi glukosa darah mulai turun terlalu rendah. Fungsi ini disebut *fungsi penyangga glukosa* hati. Pada orang dengan fungsi hati yang buruk, konsentrasi glukosa darah setelah memakan makanan tinggi karbohidrat dapat meningkat dua atau tiga kali lebih tinggi dibandingkan pada orang dengan fungsi hati yang normal.

*Glukoneogenesis* dalam hati juga penting untuk mempertahankan konsentrasi normal glukosa darah, karena glukoneogenesis hanya terjadi secara bermakna apabila konsentrasi glukosa darah mulai menurun di bawah normal. Selanjutnya sejumlah besar asam amino dan gliserol dari trigliserida diubah menjadi glukosa, dengan demikian membantu mempertahankan konsentrasi glukosa darah yang relatif normal.

### Metabolisme Lemak

Walaupun sebagian besar sel tubuh memetabolisme lemak, aspek tertentu dari metabolisme lemak terutama terjadi di hati. Beberapa spesifik hati dalam metabolisme lemak seperti dirangkum dari Bab 68 mengenai lipid adalah sebagai berikut.

1. Oksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain
2. Sintesis kolesterol, fosfolipid, dan sebagian besar lipoprotein
3. Sintesis lemak dari protein dan karbohidrat

Untuk memperoleh energi dari lemak netral, lemak mula-mula dipecah menjadi gliserol dan asam lemak; kemudian asam lemak dipecah oleh *oksidasi beta* menjadi radikal asetil berkarbon 2 yang membentuk *asetil-koenzim A* (asetil-KoA). Asetil-KoA dapat memasuki siklus asam sitrat dan dioksidasi untuk membebaskan sejumlah energi yang sangat besar. Oksidasi beta dapat terjadi di semua sel tubuh, namun terutama terjadi dengan cepat dalam sel hati. Hati tidak dapat menggunakan semua asetil-KoA yang dibentuk; sebaliknya, asetil-KoA diubah melalui kondensasi dua molekul asetil-KoA menjadi *asam asetoasetat,* yaitu asam dengan kelarutan tinggi yang lewat dari sel hati masuk ke cairan ekstraselular dan kemudian ditranspor ke seluruh tubuh untuk diabsorbsi oleh jaringan lain. Jaringan ini kemudian mengubah kembali asam asetoasetat menjadi asetil-KoA dan kemudian mengoksidasinya dengan cara biasa. Jadi, hati berperan pada sebagian besar metabolisme lemak.

Kira-kira 80 persen kolesterol yang disintesis di dalam hati diubah menjadi garam empedu, yang kemudian disekresi kembali ke dalam empedu; sisanya diangkut dalam lipoprotein dan dibawa oleh darah ke semua sel jaringan tubuh. Fosfolipid juga disintesis di hati dan terutama ditranspor dalam lipoprotein. Keduanya, fosfolipid dan kolesterol, digunakan oleh sel untuk membentuk membran, struktur intrasel, dan bermacam-macam zat kimia yang penting untuk fungsi sel.

Hampir semua sintesis lemak dalam tubuh dari karbohidrat dan protein juga terjadi di hati. Setelah lemak disintesis di hati, lemak ditranspor dalam lipoprotein ke jaringan lemak untuk disimpan.

### Metabolisme Protein

Tubuh tidak dapat meniadakan kontribusi hati pada metabolisme protein lebih dari beberapa hari tanpa terjadi kematian. Fungsi hati yang paling penting dalam metabolisme protein, seperti yang diringkas dari Bab 69, adalah sebagai berikut.

1. Deaminasi asam amino
2. Pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh
3. Pembentukan protein plasma
4. Interkonversi beragam asam amino dan sintesis senyawa lain dari asam amino

Deaminasi asam amino dibutuhkan sebelum asam amino dapat digunakan untuk energi atau diubah menjadi karbohidrat atau lemak. Sejumlah kecil deaminasi dapat terjadi di jaringan tubuh lain, terutama di ginjal, tetapi hal ini tidak penting dibandingkan deaminasi asam amino di dalam hati.

Pembentukan ureum oleh hati menyingkirkan amonia dari cairan tubuh. Sejumlah besar amonia dibentuk melalui proses deaminasi, dan sejumlah tambahan dibentuk secara kontinu di dalam usus oleh bakteri dan kemudian diabsorbsi ke dalam darah. Oleh karena itu, bila hati tidak membentuk ureum, konsentrasi amonia plasma meningkat dengan cepat dan menimbulkan koma hepatik dan kematian. Memang, penurunan yang besar pada

aliran darah melalui hati yang kadang terjadi bila timbul pintasan antara vena porta dan vena cava dapat menyebabkan jumlah amonia yang berlebihan dalam darah, suatu keadaan yang sangat toksik.

Pada dasarnya semua protein plasma, kecuali sebagian dari gamma globulin, dibentuk oleh sel hati. Ini berarti sekitar 90 persen dari seluruh protein plasma. Sisa gamma globulin adalah antibodi yang dibentuk terutama oleh sel plasma dalam jaringan limfe tubuh. Hati dapat membentuk protein plasma dengan kecepatan maksimum 15 sampai 50 gram/hari. Oleh karena itu, meskipun tubuh kehilangan sebanyak separuh protein plasma, jumlah ini dapat diganti dalam waktu 1 atau 2 minggu.

Hal ini khususnya menarik bahwa kehilangan protein plasma menimbulkan mitosis sel hati yang cepat dan menyebabkan pertumbuhan hati menjadi lebih besar; efek ini seiring dengan cepatnya pengeluaran protein plasma sampai konsentrasi plasma kembali normal. Pada penyakit hati kronis (contohnya sirosis), protein plasma, seperti albumin, dapat turun ke nilai yang sangat rendah, menyebabkan edema generalisata dan asites, seperti yang telah djelaskan di Bab 29.

Di antara fungsi hati yang paling penting adalah kemampuan hati untuk membentuk asam amino tertentu dan juga membentuk senyawa kimia lain yang penting dari asam amino. Misalnya, yang disebut asam amino non-esensial dapat disintesis semua dalam hati. Untuk itu, mula-mula dibentuk asam keto yang mempunyai komposisi kimia yang sama (kecuali pada oksigen keto) dengan asam amino yang akan dibentuk. Kemudian, satu radikal amino ditransfer melalui beberapa tahap *transaminasi* dari asam amino yang tersedia ke asam keto untuk menggantikan oksigen keto.

### Fungsi Metabolik Hati yang Lain

**Hati merupakan Tempat Penyimpanan Vitamin.** Hati mempunyai kecenderungan tertentu untuk menyimpan vitamin dan telah lama diketahui sebagai sumber vitamin tertentu yang baik pada pengobatan pasien. Vitamin yang paling banyak disimpan dalam hati adalah vitamin A, tetapi biasanya juga disimpan sejumlah besar vitamin D dan vitamin $B_{12}$. Jumlah vitamin A yang cukup dapat disimpan selama 10 bulan untuk mencegah kekurangan vitamin A. Vitamin D dalam jumlah yang cukup dapat disimpan untuk mencegah defisiensi selama 3 sampai 4 bulan, dan vitamin Buyang cukup dapat disimpan untuk bertahan paling sedikit 1 tahun dan mungkin beberapa tahun.

**Hati Menyimpan Besi dalam Bentuk Ferritin.** Kecuali besi dalam hemoglobin darah, sebagian besar besi di dalam tubuh biasanya disimpan di hati dalam bentuk *ferritin.* Sel hati mengandung sejumlah besar protein yang disebut *apoferritin,* yang dapat bergabung dengan besi baik dalam jumlah sedikit ataupun banyak. Oleh karena itu, bila besi banyak tersedia dalam cairan tubuh, maka besi akan berikatan dengan apoferritin membentuk ferritin dan disimpan dalam bentuk ini di dalam sel hati sampai diperlukan. Bila besi dalam sirkulasi cairan tubuh mencapai kadar yang rendah, maka ferritin akan melepaskan besi. Dengan demikian, sistem apoferritin-ferritin hati bekerja sebagai *penyangga besi darah* dan juga sebagai media penyimpanan besi. Fungsi lain hepar dalam hubungannya dengan metabolisme besi dan pembentukan sel darah merah dibicarakan di Bab 32.

**Hati Membentuk Zat-Zat Darah yang Digunakan untuk Koagulasi.** Zat-zat yang dibentuk di hati yang digunakan pada proses koagulasi meliputi f*ibrinogen, protrombin, globulin akselerator, Faktor VII,* dan beberapa faktor koagulasi penting lain. Vitamin K dibutuhkan oleh proses metabolisme hati, untuk membentuk protrombin dan Faktor VII, IX, dan X. Bila tidak terdapat vitamin K, maka konsentrasi zat-zat zat ini akan turun secara bermakna, dan keadaan ini mencegah koagulasi darah.

**Hati Menyingkirkan atau Mengekskresi Obat-obatan, Hormon, dan Zat-zat Lain.** Medium kimia yang aktif dari hati dikenal kemampuannya dalam mendetoksifikasi atau mengekskresi ke dalam empedu berbagai obat-obatan, meliputi sulfonamid, penisilin, ampisilin, dan eritromisin ke dalam empedu.

Dengan cara yang serupa, beberapa hormon yang disekresi oleh kelenjar endokrin diubah secara kimia atau diekskresi oleh hati, termasuk tiroksin dan terutama semua hormon steroid seperti estrogen, kortisol, dan aldosteron. Kerusakan hati dapat mengakibatkan penimbunan berlebihan dari satu atau lebih hormon ini di dalam cairan tubuh dan oleh karena itu menyebabkan aktivitas berlebihan sistem hormon.

Akhirnya, salah satu jalan utama untuk ekskresi kalsium dari tubuh adalah sekresi oleh hati ke dalam empedu, lalu diangkut ke usus dan hilang dalam feses.

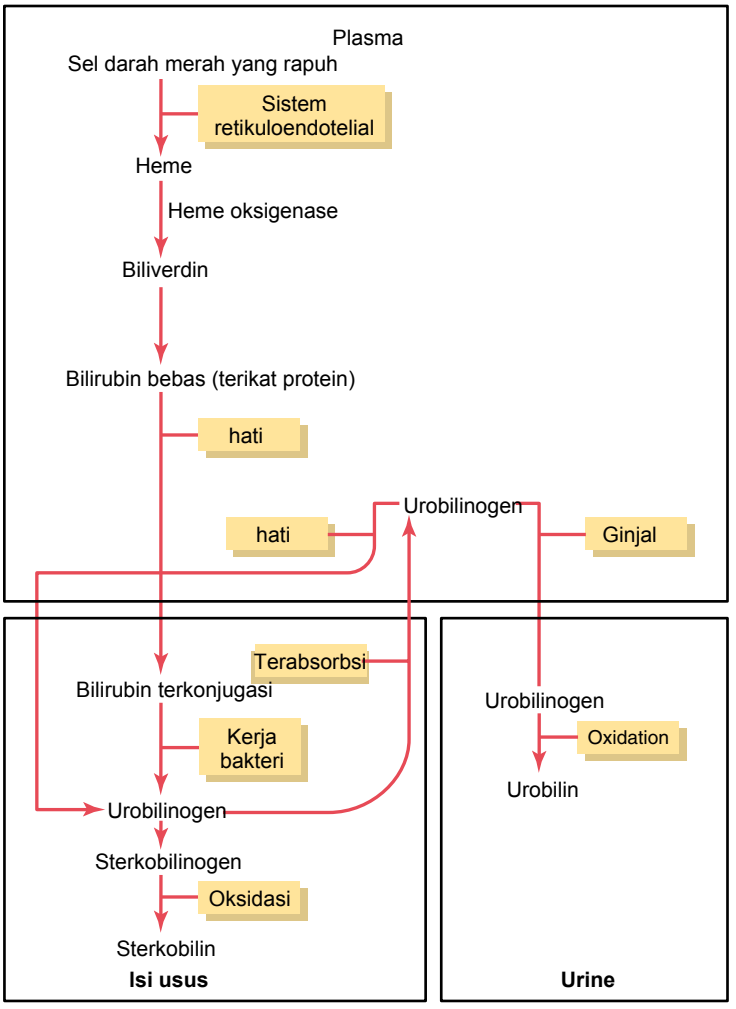
## Pengukuran Bilirubin di dalam Empedu sebagai Alat Diagnostik Klinis

Pembentukan empedu oleh hati dan fungsi garam empedu dalam proses pencernaan serta proses absorpsi dalam saluran pencernaan telah dibicarakan di Bab 64 dan 65. Penyebab Selain itu, banyak zat diekskresi ke dalam empedu dan kemudian dikeluarkan dalam feses. Salah satunya adalah pigmen *bilirubin* yang berwarna kuning-kehijauan. Bilirubin merupakan hasil akhir pemecahan hemoglobin yang utama, seperti yang dinyatakan di Bab 32. Namun, bilirubin juga merupakan *suatu alat yang sangat bernilai dalam mendiagnosis penyakit darah hemolitik maupun berbagai jenis penyakit hati.* Oleh sebab itu, sambil melihat Gambar 70-2, ikutilah penjelasan berikut.

Singkatnya, bila sel darah merah sudah habis masa hidupnya (rata-rata 120 hari) dan menjadi terlalu rapuh untuk bertahan dalam sistem sirkulasi, membran selnya pecah dan hemoglobin yang lepas difagositosis oleh jaringan makrofag (disebut juga sistem retikuloendotelial) di seluruh tubuh. Hemoglobin mula-mula dipecah menjadi *globin* dan *heme,* dan cincin heme dibuka untuk melepaskan (1) besi bebas yang ditranspor ke dalam darah oleh transferin, dan (2) suatu rantai lurus terdiri atas empat inti pirol yaitu substrat yang nantinya akan dibentuk menjadi pigmen empedu. Pigmen pertama yang dibentuk adalah *biliverdin,* tetapi pigmen ini dengan cepat direduksi menjadi *bilirubin bebas,* juga disebut *bilirubin tidak terkonjugasi,* yang secara bertahap dilepaskan dari makrofag ke dalam plasma. Bentuk bilirubin ini dengan segera bergabung sangat kuat dengan albumin plasma dan ditranspor dalam kombinasi ini melalui darah dan cairan interstisial.

Dalam beberapa jam, bilirubin tidak terkonjugasi diabsorbsi melalui membran sel hati. Sewaktu memasuki sel hati, bilirubin dilepaskan dari albumin plasma dan segera setelah itu sekitar 80 persen berkonjugasi dengan asam glukuronat untuk membentuk *bilirubin glukuronida,* kira-kira 10 persen berkonjugasi dengan sulfat membentuk bilirubin sulfat, dan sekitar 10 persen berkonjugasi dengan berbagai zat lainnya. Dalam bentuk ini, bilirubin dikeluarkan melalui proses transpor aktif ke dalam kanalikuli empedu dan kemudian masuk ke usus.

**Pembentukan dan Nasib Urobilinogen**. Segera setelah berada dalam usus, kira-kira setengah dari bilirubin "konjugasi" diubah oleh kerja bakteri menjadi *urobilinogen* yang mudah larut. Sebagian urobilinogen direabsorbsi melalui mukosa usus kembali ke dalam darah. Sebagian besar diekskresi kembali oleh hati ke dalam usus,




**Gambar 70-2** Pembentukan dan ekskresi bilirubin.

tetapi kira-kira 5 persen diekskresi oleh ginjal ke dalam urine. Setelah terpajan udara dalam urine, urobilinogen teroksidasi menjadi *urobilin;* sedangkan dalam feses, urobilinogen diubah dan dioksidasi menjadi *sterkobilin.* Hubungan antara bilirubin dan produk bilirubin yang lain ditunjukkan pada Gambar 70-2.

### Ikterus—Bilirubin Berlebihan pada Cairan Ekstraselular

*Ikterus* adalah warna kekuningan pada jaringan tubuh, termasuk warna kekuningan pada kulit dan jaringan dalam. umum ikterus adalah adanya sejumlah besar bilirubin dalam cairan ekstraselular, baik bilirubin tidak terkonjugasi maupun bilirubin terkonjugasi. Konsentrasi normal bilirubin plasma, yang hampir seluruhnya berbentuk tidak terkonjugasi, rata-rata 0,5 mg/dl plasma. Pada keadaan abnormal tertentu, nilainya dapat meningkat sampai 40 mg/dl, dan banyak dari bilirubin ini dapat menjadi tipe konjugasi. Kulit biasanya mulai tampak kuning bila konsentrasinya meningkat kira-kira tiga kali normal yaitu, di atas 1,5 mg/dl.

Penyebab ikterus yang umum adalah (1) meningkatnya pemecahan sel darah merah, dengan pelepasan bilirubin yang cepat ke dalam darah, dan (2) sumbatan duktus biliaris atau kerusakan sel hati sehingga jumlah bilirubin yang biasa sekalipun tidak dapat diekskresi ke dalam saluran pencernaan. Kedua jenis ikterus ini disebut, berturut-turut, *ikterus hemolitik* dan *ikterus obstrukif.* Keduanya berbeda satu sama lain dalam cara berikut ini.

**Ikterus Hemolitik Disebabkan Hemolisis Sel Darah Merah.** Pada ikterus hemolitik, fungsi ekskretorik hati tidak terganggu, tetapi sel darah merah dihemolisis begitu cepat sehingga sel hati tidak dapat mengekskresi bilirubin secepat pembentukannya. Oleh karena itu, konsentrasi bilirubin bebas plasma meningkat di atas nilai normal. Selain itu, kecepatan pembentukan *urobilinogen* dalam usus sangat meningkat, dan sebagian besar urobilinogen diabsorbsi ke dalam darah dan akhirnya diekskresi ke dalam urine.

**Ikterus Obstruktif Disebabkan oleh Obstruksi Duktus Biliaris atau Penyakit Hati.** Pada ikterus obstruktif yang disebabkan oleh obstruksi duktus biliaris (yang sering terjadi bila batu empedu atau kanker menyumbat duktus koledokus) atau kerusakan sel-sel hati (yang terjadi pada hepatitis), kecepatan pembentukan bilirubinnya normal, tetapi bilirubin yang terbentuk tidak dapat lewat dari darah ke dalam usus. Bilirubin tidak terkonjugasi masih masuk ke sel hati dan dikonjugasi dengan cara yang biasa. Bilirubin terkonjugasi ini kemudian kembali ke dalam darah, kemungkinan melalui robeknya kanalikuli biliaris yang terbendung dan pengosongan langsung ke saluran limfe yang meninggalkan hati. Jadi, sebagian besar bilirubin dalam plasma menjadi bilirubin terkonjugasi dan bukan bilirubin tidak terkonjugasi.

**Perbedaan Diagnostik antara Ikterus Hemolitik dan Ikterus Obstruktif.** Uji laboratorium kimia dapat dipakai untuk membedakan bilirubin tidak terkonjugasi dan bilirubin

bilirubin dalam bentuk "tidak terkonjugasi."; Pada ikterus obstruktif, bilirubin terutama dalam bentuk "konjugasi": Suatu uji yang disebut *reaksi van* den Bergh dapat digunakan untuk membedakan keduanya.

Bila terdapat obstruksi total aliran empedu, tidak ada bilirubin yang dapat mencapai usus untuk diubah menjadi urobilinogen oleh bakteri. Oleh karena itu, tidak ada urobilinogen yang diabsorbsi ke dalam darah dan tidak ada yang dikeluarkan oleh ginjal ke dalam urine. Akibatnya, pada ikterus obstruksi *total,* uji untuk urobilinogen dalam urine adalah negatif. Selain itu, feses berwarna seperti dempul karena kurangnya sterkobilin dan pigmen empedu lainnya.

Perbedaan penting lain antara bilirubin tidak terkonjugasi dan terkonjugasi adalah bahwa ginjal dapat mengeluarkan sejumlah kecil bilirubin terkonjugasi yang mudah larut tetapi bukan bilirubin tidak terkonjugasi yang terikat albumin. Oleh karena itu, pada ikterus obstruktif berat terdapat sejumlah bermakna bilirubin terkonjugasi dalam urine. Keadaan ini dapat diperlihatkan hanya dengan mengocok urine dan mengamati busanya, yang menjadi berwarna sangat kuning. Jadi, dengan memahami fisiologi ekskresi bilirubin oleh hati dan dengan menggunakan beberapa uji yang sederhana, maka sering dapat dibedakan antara berbagai tipe penyakit hemolitik dan penyakit hati, di samping menentukan derajat keparahan penyakit.

## Daftar Pustaka


Anderson N, Borlak J: Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis, *Pharmacol Rev* 60:31, 2008.

Ankoma-Sey V: Hepatic regeneration—revisiting the myth of Prometheus, *News Physiol Sci* 14:149, 1999.

Bhutani VK, Maisels MJ, Stark AR, Buonocore G: Expert Committee for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia; European Society for Pediatric Research; American Academy of Pediatrics. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants >or=35 weeks gestation, *Neonatology* 94:63, 2008.

Fevery J: Bilirubin in clinical practice: a review, *Liver Int* 28:592, 2008.

Friedman SL: Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver, *Physiol Rev* 88:125, 2008.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation, *Physiol Rev* 89:147, 2009.

Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice, *N Engl J Med* 358:920, 2008.

Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G: Obesity-associated liver disease, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S74, 2008.

Postic C, Girard J: Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice, *J Clin Invest* 118:829, 2008.

Preiss D, Sattar N: Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations, *Clin Sci (Lond)* 115:141, 2008.

Reichen J: The role of the sinusoidal endothelium in liver function, *News Physiol Sci* 14:117, 1999.

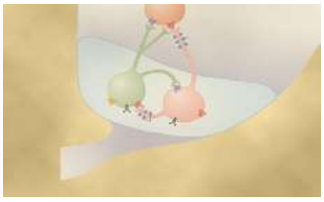
Roma MG, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EA: Hepatocellular transport in acquired cholestasis: new insights into functional, regulatory and therapeutic aspects, *Clin Sci (Lond)* 114:567, 2008.

Ryter SW, Alam J, Choi AM: Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications, *Physiol Rev* 86(2):583–650, 2006.

Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V: Portal hypertension and its complications, *Gastroenterology* 134:1715, 2008.

Sozio M, Crabb DW: Alcohol and lipid metabolism, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E10, 2008.

# Keseimbangan Diet; Pengaturan Asupan Makanan; Obesitas dan Kelaparan; Vitamin dan Mineral



**Masukan dan Pengeluaran Energi Seimbang dalam Keadaan Stabil**

Asupan karbohidrat, lemak, dan protein menyediakan energi yang dapat digunakan untuk menjalankan berbagai fungsi tubuh atau disimpan untuk penggunaan selanjutnya. Kestabilan berat badan dan komposisinya selama waktu yang lama membutuhkan keseimbangan masukan energi dan pengeluarannya. Bila seseorang makan berlebihan dan masukan energi melebihi pengeluarannya, kebanyakan energi berlebih tersebut akan disimpan sebagai lemak, dan berat badan akan meningkat; sebaliknya, kehilangan massa tubuh dan kelaparan terjadi bila masukan energi tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh.

Oleh karena berbagai jenis makanan mengandung proporsi protein, karbohidrat, lemak, mineral, dan vitamin yang berbeda-beda, maka keseimbangan yang tepat antara berbagai kandungan makanan ini juga harus dipertahankan agar semua segmen sistem metabolisme tubuh dapat dipasok dengan bahan yang dibutuhkan. Bab ini membahas mekanisme pengaturan asupan makanan sesuai dengan kebutuhan metabolisme tubuh dan beberapa masalah dalam mempertahankan keseimbangan antara berbagai jenis makanan.

## Keseimbangan Diet

### Energi yang Tersedia dalam Makanan

Energi yang dibebaskan dari setiap gram karhohidrat setelah dioksidasi menjadi karbon dioksida dan air adalah 4,1 Kalori (1 Kalori sebanding dengan 1 kilokalori), dan yang dibebaskan dari lemak adalah 9,3 Kalori. Energi yang dibebaskan dari metabolisme rata-rata protein makanan setelah setiap gramnya dioksidasi menjadi karbon dioksida, air, dan ureum adalah 4,35 Kalori. Juga, zat-zat ini berbeda dalam persentase rata-rata yang diabsorbsi dari traktus gastrointestinal: kira-kira 98 persen karbohidrat, 95 persen lemak, dan 92 persen protein. Oleh karena itu, rata-rata *energi yang secara fisiologis* tersedia dalam setiap gram ketiga jenis makanan yang tersedia pada diet, adalah sebagai berikut.

| | Kalori |
|---|---|
| Karbohidrat | 4 |
| Lemak | 9 |
| Protein | 4 |

Rata-rata orang Amerika memperoleh sekitar 15 persen energinya dari protein, 40 persen dari lemak, dan 45 persen dari karbohidrat. Di sebagian besar negara non-Barat, jumlah energi yang dihasilkan dari karbohidrat jauh melebihi yang dihasilkan, baik oleh protein maupun lemak. Memang, di beberapa bagian dunia yang ketersediaan dagingnya sangat jarang, energi yang diperoleh dari gabungan lemak dan protein mungkin tidak lebih besar dari 15 sampai 20 persen.

Tabel 71-1 memperlihatkan komposisi makanan tertentu, yang menggambarkan terutama proporsi lemak dan protein yang tinggi pada produk daging, dan proporsi tinggi karbohidrat pada sebagian besar sayur dan produk biji-bijian. Lemak dapat keliru diartikan dalam diet karena biasanya terdapat sebanyak hampir 100 persen lemak, sedangkan protein dan karbohidrat keduanya tercampur dalam media berair sehingga setiap zat ini biasanya mewakili kurang dari 25 persen berat makanan. Oleh karena itu, lemak sebagai segumpal bagian mentega yang dicampurkan dengan keseluruhan kentang, sering kali berisi energi sejumlah kentang itu sendiri.

**Rata-Rata Kebutuhan Harian Protein adalah 30 sampai 50 g.** Dua puluh sampai 30 gram protein tubuh diuraikan dan digunakan untuk menghasilkan zat kimia tubuh lainnya setiap hari. Oleh sebab itu, semua sel harus terus-menerus membentuk protein baru untuk menggantikan protein yang telah diuraikan, dan suplai protein dalam makanan dibutuhkan untuk memenuhi tujuan ini. Seorang manusia rata-rata dapat mempertahankan cadangan protein normal, asalkan *asupan hariannya di atas 30 sampai 50 gram.*

Sebagian protein tidak mempunyai asam amino esensial yang cukup dan oleh karena itu tidak dapat digunakan untuk mengganti protein yang terurai. Protein seperti itu disebut *protein parsial*, dan bila jumlahnya banyak dalam diet, maka kebutuhan harian protein akan lebih besar dari normal. Umumnya, protein yang dihasilkan dari bahan makanan hewani lebih lengkap daripada protein yang dihasilkan dari sumber sayuran dan biji-bijian. Contohnya, protein jagung hampir tidak mengandung triptofan; salah satu dari asam amino esensial. Oleh sebab itu, orang-orang dari negara yang berpenghasilan rendah yang mengonsumsi jagung sebagai sumber protein utama kadang mengalami sindrom defisiensi protein yang disebut sebagai kwasiorkor, yang berupa kegagalan pertumbuhan, letargi, depresi mental, dan edema yang disebabkan konsentrasi protein plasma yang rendah.

**Karbohidrat dan Lemak sebagai "Penghemat Protein".** Jika diet mengandung sejumlah besar karbohidrat dan lemak, hampir semua energi tubuh dihasilkan dari kedua jenis zat ini, dan sedikit yang dihasilkan dari protein

Oleh karena itu, balk karbohidrat maupun lemak dianggap sebagai *penghemat protein*. Sebaliknya, pada saat kelaparan,

Tabet 71-1 Kandungan Protein, Lemak, dan Karbohidrat dalam Berbagai Jenis Makanan

| Jenis Makanan | persen Protein | persen Fat | persen Karbohidrat | Nilai Energi per 100 Gram (Kalori) |
|---|---|---|---|---|
| Apel | 0.3 | 0.4 | 14.9 | 64 |
| Asparagus | 2.2 | 0.2 | 3.9 | 26 |
| Daging babi yang dikukus (bacon) | 6.2 | 76.0 | 0.7 | 712 |
| berlemak direbus | 25.0 | 55.0 | 1.0 | 599 |
| Daging sapi(rata-rata) | 17.5 | 22.0 | 1.0 | 268 |
| Bit, segar | 1.6 | 0.1 | 9.6 | 46 |
| Roti, putih | 9.0 | 3.6 | 49.8 | 268 |
| Mentega | 0.6 | 81.0 | 0.4 | 733 |
| Kubis | 1.4 | 0.2 | 5.3 | 29 |
| Wortel | 1.2 | 0.3 | 9.3 | 45 |
| Kacang mede | 19.6 | 47.2 | 26.4 | 609 |
| Keju, *cheddar*, Amerika | 23.9 | 32.3 | 1.7 | 393 |
| Daging ayam, keseluruhan yang dimakan | 21.6 | 2.7 | 1.0 | 111 |
| Cokelat | 5.5 | 52.9 | 18.0 | 570 |
| Jagung (tepung maizena) | 10.0 | 4.3 | 73.4 | 372 |
| Ikan laut | 17.2 | 0.3 | 0.5 | 72 |
| Daging domba, paha (rata-rata) | 18.0 | 17.5 | 1.0 | 230 |
| Susu lengkap, segar | 3.5 | 3.9 | 4.9 | 69 |
| Sirup gula putih | 0.0 | 0.0 | 60.0 | 240 |
| Tepung oat, kering, tidak dimasak | 14.2 | 7.4 | 68.2 | 396 |
| Jeruk | 0.9 | 0.2 | 11.2 | 50 |
| Kacang tanah | 26.9 | 44.2 | 23.6 | 600 |
| Ercis, segar | 6.7 | 0.4 | 17.7 | 101 |
| Daging babi, ham | 15.2 | 31.0 | 1.0 | 340 |
| Kentang | 2.0 | 0.1 | 19.1 | 85 |
| Bayam | 2.3 | 0.3 | 3.2 | 25 |
| Strawberri | 0.8 | 0.6 | 8.1 | 41 |
| Tomat | 1.0 | 0.3 | 4.0 | 23 |
| Tuna, kalengan | 24.2 | 10.8 | 0.5 | 194 |
| Walnut, inggris | 15.0 | 64.4 | 15.6 | 702 |

setelah karbohidrat dan lemak menipis maka cadangan protein tubuh akan digunakan dengan cepat untuk menghasilkan energi, kadang-kadang hampir beberapa ratus gram per hari, tidak seperti kecepatan normal sehari-hari yang berkisar 30 sampai 50 gram

### Metode untuk Menentukan Penggunaan Metabolik Karbohidrat, Lemak dan Protein

"Kuosien Respiratorik" adalah Rasio Produksi $CO_2$ terhadap Penggunaan $O_2$ dan Dapat Digunakan untuk Memperkirakan Penggunaan Lemak dan Karbohidrat. Saat karbohidrat dimetabolisme dengan oksigen, dihasilkan tepat satu molekul karbon dioksida untuk setiap molekul oksigen yang digunakan. Rasio pengeluaran karbon dioksida terhadap penggunaan oksigen ini disebut *kuosien respiratorik*, jadi, koefisien respiratorik untuk karbohidrat adalah 1,0.

Jika lemak dioksidasi dalam sel-sel tubuh, rata-rata 70 molekul karbon dioksida terbentuk untuk setiap 100 molekul oksigen yang digunakan. Dengan demikian, *kuosien r espiratorik* untuk metabolisme lemak adalah sekitar 0,70. Jika protein dioksidasi oleh sel, maka kuosien respiratorik rata-rata adalah 0,80. Penyebab nilai kuosien respiratorik untuk lemak dan protein lebih rendah daripada untuk karbohidrat adalah karena sebagian dari oksigen yang dimetabolisme dengan zat-zat makanan ini diperlukan untuk mengikat kelebihan atom hidrogen yang ada di dalam molekul-molekul makanan itu, sehingga lebih sedikit karbon dioksida yang terbentuk sehubungan dengan oksigen yang digunakan.

Kini kita bahas bagaimana kuosien respiratorik dapat digunakan untuk menentukan pemakaian relatif berbagai jenis makanan oleh tubuh. Pertama, kita ingat kembali dari Bab 39, bahwa pengeluaran karbon dioksida oleh paru dibagi dengan ambilan oksigen dalam waktu yang sama, disebut sebagai *rasio pertukaran respiratorik*. Dalam waktu satu jam atau lebih, rasio pertukaran respiratorik akan tepat setara dengan rata-rata kuosien respiratorik dari reaksi metabolik di seluruh tubuh. Jika seseorang mempunyai kuosien respiratorik 1,0, maka ia dapat memetabolisme hampir seluruh

karbohidrat karena kuosien respiratorik untuk metabolisme lemak dan protein kurang dari 1,0. Demikian pula jika kuosien respiratorik sekitar 0,70; tubuh memetabolisme hampir seluruh lemak, tanpa karbohidrat dan protein. Dan akhirnya, jika kita mengabaikan metabolisme protein yang biasanya dalam jumlah kecil, maka kuosien respiratorik antara 0,70 dan 1,0 menggambarkan kurang lebih rasio metabolisme karbohidrat terhadap lemak. Tepatnya, seseorang dapat mula-mula menentukan pemakaian protein dengan mengukur ekskresi nitrogen seperti yang dibahas pada bagian berikut ini. Kemudian, dengan menggunakan rumus matematika yang sesuai, dapat dihitung secara hampir tepat pemakaian ketiga jenis bahan makanan.

Beberapa temuan penting dari kajian mengenai kuosien respiratorik adalah sebagai berikut.

1. Segera setelah makan, hampir semua makanan yang dimetabolisme adalah karbohidrat, sehingga kuosien respiratorik pada saat tersebut mendekati 1,0.
2. Kurang lebih 8 sampai 10 jam setelah makan, tubuh telah menggunakan semua cadangan karbohidratnya, dan koefisien respiratoriknya mendekati koefisien untuk metabolisme lemak, yaitu sekitar 0,70.
3. Pada diabetes melitus tidak terkontrol, sedikit karbohidrat yang dapat digunakan oleh sel tubuh pada keadaan apa pun, karena insulin dibutuhkan untuk hal ini. Oleh karena itu, pada diabetes yang parah, setiap saat kuosien respiratorik tetap mendekati koefisien metabolisme lemak, yaitu 0,70.

**Ekskresi Nitrogen dapat Digunakan untuk Menilai Metabolisme Protein.** Rata-rata protein memiliki kandungan nitrogen sebesar kurang lebih 16 persen. Selama metabolisme protein kurang lebih 90 persen dari nitrogen ini dieksresikan di urine dalam bentuk urea, asam urat, kreatinin dan produk nitrogen lainnya. Sisanya 10 persen dikeluarkan bersama feses. Oleh karena itu, kecepatan pemecahan protein di dalam tubuh dapat diperkirakan dengan mengukur jumlah nitrogen di urine, selanjutnya ditambahkan 10 persen untuk nitrogen yang dikeluarkan bersama feses, lalu dikalikan dengan 6,25 (yaitu 100/16) untuk menentukan jumlah protein total yang dimetabolisme per hari dalam gram. Dengan demikian, ekskresi 8 gram nitrogen di urine setiap hari menunjukkan bahwa kurang lebih 55 gram protein dipecah. Apabila masukan protein lebih rendah dari pemecahan protein tubuh, orang tersebut dikatakan mempunyai *keseimbangan nitrogen negatif*, yang berarti bahwa cadangan protein tubuhnya berkurang setiap hari.

## Pengaturan Asupan makanan dan Penyimpanan Energi

Stabilitas komposisi dan massa total tubuh dalam jangka waktu yang lama membutuhkan kesesuaian masukan energi dengan pengeluaran energi. Seperti yang dibahas di Bab 72, hanya sekitar 27 persen energi yang diperoleh mencapai sistem fungsional sel pada keadaan normal. Banyak dari energi tersebut yang akhirnya diubah menjadi panas, yang dihasilkan dari metabolisme protein, aktivitas otot, dan aktivitas berbagai organ dan jaringan tubuh. Kelebihan masukan energi disimpan terutama sebagai lemak, sedangkan defisit masukan energi menyebabkan berkurangnya massa total tubuh sampai pengeluaran energi akhirnya sebanding dengan masukan energi atau sampai terjadi kematian.

Walaupun terdapat variasi yang bermakna dalam jumlah simpanan energi (yaitu, massa lemak) pada berbagai individu, mempertahankan suplai energi yang adekuat sangat penting untuk ketahanan hidup. Oleh karena itu, tubuh dilengkapi dengan sistem kontrol fisiologis yang luar biasa untuk membantu mempertahankan masukan energi yang adekuat. Contohnya, defisit simpanan energi, dengan cepat akan mengaktivasi berbagai mekanisme yang menimbulkan rasa lapar dan mendorong seseorang untuk mencari makanan. Pada atlet dan buruh, pengeluaran energi untuk aktivitas otot yang tinggi dapat mencapai 6.000 sampai 7.000 kalori/hari, dibandingkan dengan jumlah yang hanya sebesar 2.000 kalori/hari pada orang dengan aktivitas sangat ringan. Jadi, sejumlah besar pengeluaran energi yang disebabkan kerja fisik biasanya akan merangsang sejumlah besar peningkatan asupan kalori yang sebanding.

Mekanisme fisiologis apa saja yang menimbulkan perubahan pada keseimbangan energi dan memengaruhi keinginan untuk mencari makanan? Mempertahankan suplai energi yang adekuat di tubuh sangat penting sehingga terdapat berbagai sistem pengaturan jangka pendek dan jangka panjang yang tidak hanya mengatur asupan makanan namun juga mengatur pengeluaran dan penyimpanan energi. Pada beberapa bagian berikut, kita akan menjabarkan sebagian sistem pengaturan tersebut dan kerja sistem ini pada keadaan fisiologis, dan juga kerjanya pada obesitas dan kelaparan.

### Pusat Saraf yang Mengatur Asupan Makanan

Sensasi *lapar* disebabkan oleh keinginan akan makanan dan beberapa pengaruh fisiologis lainnya, seperti kontraksi ritmis lambung dan kegelisahan, yang menyebabkan seseorang mencari suplai makanan yang adekuat. *Nafsu makan adalah keinginan untuk mendapatkan makanan* pada seseorang, sering kali untuk jenis makanan tertentu dan berguna untuk membantu memilih kualitas makanan yang akan dimakan. Jika proses pencarian makanan berhasil, rasa kenyang akan timbul. Setiap sensasi tersebut dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan budaya, serta oleh pengaturan fisiologis yang memengaruhi pusat-pusat spesifik di otak, terutama hipotalamus.

**Hipotalamus Memiliki Pusat Makan dan Pusat Kenyang.** Beberapa pusat saraf di hipotalamus ikut serta dalam pengaturan asupan makanan. *Nukleus lateral hipotalamus berfungsi sebagai pusat makan,* dan perangsangan area ini menyebabkan seekor hewan makan dengan rakus (*hiperfagia*). Sebaliknya, kerusakan hipotalamus lateral menyebabkan hilangnya nafsu makan, pengurusan dan pelemahan tubuh (*manis*) yang progresif, suatu keadaan yang ditandai dengan pengurangan berat badan yang nyata, kelemahan otot, dan penurunan metabolisme. Pusat makan di hipotalamus lateral beroperasi dengan membangkitkan dorongan motorik untuk mencari makanan.

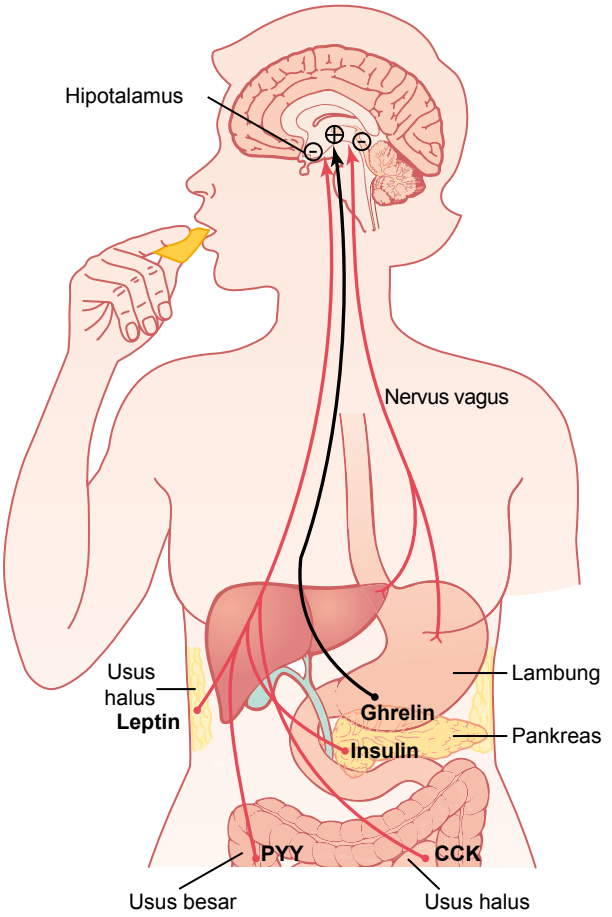
*Nukleus ventromedial hipotalamus* berperan sebagai pusat kenyang. Pusat ini dipercaya memberikan suatu sensasi kepuasan makanan yang menghambat pusat makan. Rangsangan listrik di daerah ini dapat menimbulkan rasa kenyang yang penuh, dan bahkan dengan adanya makanan yang sangat menggiurkan, binatang menolak untuk makan (*afagia*). Sebaliknya, kerusakan nukleus ventromedial menyebabkan hewan makan dengan rakus dan terus-menerus sampai hewan tersebut menjadi sangat gemuk, kadang-kadang beratnya empat kali normal.

*Nukleus paraventrikular*, dorsomedial, dan arkuata di hipotalamus juga berperan penting dalam pengaturan asupan makanan. Contohnya, lesi nukleus paraventrikular sering kali menimbulkan proses makan yang berlebihan, sedangkan lesi nukleus dorsomedial biasanya menekan perilaku makan. Seperti yang akan dibahas kemudian, nukleus arkuata merupakan bagian hipotalamus tempat berbagai hormon yang dilepaskan dari saluran pencernaan dan jaringan adiposa berkumpul untuk mengatur asupan makanan dan pengeluaran energi.

Terdapat banyak interaksi kimiawi antar-neuron di hipotalamus dan pusat-pusat tersebut, secara bersama-sama mengoordinasi berbagai proses yang mengatur perilaku makan dan persepsi rasa kenyang. Nukleus-nukleus hipotalamus tersebut juga memengaruhi sekresi beberapa hormon yang penting dalam mengatur keseimbangan energi dan metabolisme, termasuk sekresi yang berasal dari kelenjar tiroid dan adrenal, serta sel-sel pulau pankreas.

Hipotalamus menerima sinyal saraf dari saluran pencernaan yang memberikan informasi sensorik mengenai isi lambung, sinyal kimia dan zat nutrisi dalam darah (glukosa, asam amino, dan asam lemak) yang menandakan rasa kenyang, sinyal dari hormon gastrointestinal, sinyal dari hormon yang dilepaskan oleh jaringan lemak, dan sinyal dari korteks serebri (penglihatan, penghidu, dan pengecapan) yang memengaruhi perilaku makan. Sebagian input saraf ke hipotalamus diperlihatkan pada Gambar 71-1.

Pusat makan dan kenyang di hipotalamus memiliki kepadatan reseptor yang tinggi untuk neurotransmiter dan hormon yang memengaruhi perilaku makan. Sebagian dari banyak zat yang telah terbukti mampu mengubah perilaku nafsu makan dan rasa lapar pada beberapa percobaan dicantumkan pada Tabel 71-2 dan secara garis besar dibagi atas (1) *zat oreksigenik* yang menstimulasi rasa lapar, atau (2) *zat anoreksigenik* yang menghambat rasa lapar.




**Gambar 71-1** Mekanisme umpan balik dalam pengaturan asupan makanan. Reseptor regang di datam lambung mengaktifkan jaras sensorik aferen di datam saraf vagus dan menghambat asupan makanan. Peptida YY *(PYY)*, kolesistokinin *(CCK)*, dan insulin merupakan hormon gastrointestinal yang dilepaskan oleh proses mencerna makanan dan menekan asupan makanan tebih lanjut. Ghrelin dilepaskan oleh tambung, terutama selama keadaan berpuasa, dan merangsang setera. Leptin merupakan hormon yang produksinya meningkat sejatan dengan semakin meningkatnya ukuran sel-sel temak; sehingga, leptin menghambat asupan makanan.

**Neuron dan Neurotransmiter di Hipotalamus yang Merangsang atau Menghambat Perilaku Makan.** Terdapat dua jenis neuron di nukleus arkuatus yang sangat penting sebagai pengatur nafsu makan dan pengeluaran energi (Gambar 71-2): (1) *neuron proopiomelanokortin (POMC)* yang memproduksi α- *melanocytestimulating hormon* (α- MSH) bersama dengan *cocaine and amphetamine related transcript (CART)*, dan (2) *neuron yang memproduksi zat oreksigenik neuropeptida Y (NPY) dan agouti-related protein (AGRP).* Aktivasi neuron POMC akan mengurangi asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi, sedangkan aktivasi neuron NPY-AGRP akan meningkatkan asupan makanan dan mengurangi pengeluaran energi. Seperti yang akan dibahas kemudian, neuron-neuron tersebut agaknya menjadi target utama bagi kerja beberapa hormon yang mengatur nafsu makan, meliputi *leptin, insulin, kolesistokinin (CCK)*, dan *ghrelin.* Kenyataannya, neuron-neuron nukleus arkuatus menjadi tempat berkumpulnya sejumlah besar saraf dan sinyal perifer yang mengatur penyimpanan energi.

Neuron POMC melepaskan α-MSH, yang kemudian bekerja pada *reseptor melanokortin* yang terutama ditemukan di neuron *nukleus paraventrikular.* Meskipun terdapat sedikitnya lima subtipe reseptor melanokortin (MCR) MCR-3, dan MCR-4 terutama penting dalam pengaturan asupan makanan dan keseimbangan energi. Aktivasi reseptor-reseptor tersebut akan mengurangi asupan makanan dan pada saat yang sama juga akan meningkatkan pengeluaran energi. Sebaliknya, inhibisi MCR-3 dan MCR-4 akan sangat meningkatkan asupan makanan dan mengurangi pengeluaran energi. Pengaruh aktivasi MCR untuk meningkatkan pengeluaran energi kelihatannya diperantarai, paling tidak sebagian, oleh aktivasi jaras saraf yang berjalan dari nukleus paraventrikel ke *nukleus traktus solitarius* dan menstimulasi aktivitas sistem saraf simpatis.

Sistem melanokortin hipotalamus sangat berperan penting dalam pengaturan penyimpanan energi tubuh, dan defek penghantaran sinyal di jaras melanokortin terjadi pada obesitas yang ekstrem. Bahkan, mutasi MCR-4 menjadi penyebab monogenik (gen tunggal) pada obesitas manusia yang paling umum dijumpai, dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa mutasi MCR-4 dapat menjadi penyebab sebanyak 5 sampai 6 persen kasus obesitas parah dengan onset dini pada anak-anak. Sebaliknya, aktivasi berlebihan pada sistem melanokortin akan mengurangi nafsu makan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aktivasi yang berlebihan tersebut

**Tabel 71-2** Neurotransmiter dan Hormon yang Memengaruhi Pusat Makan dan Pusat Kenyang di Hipotalamus

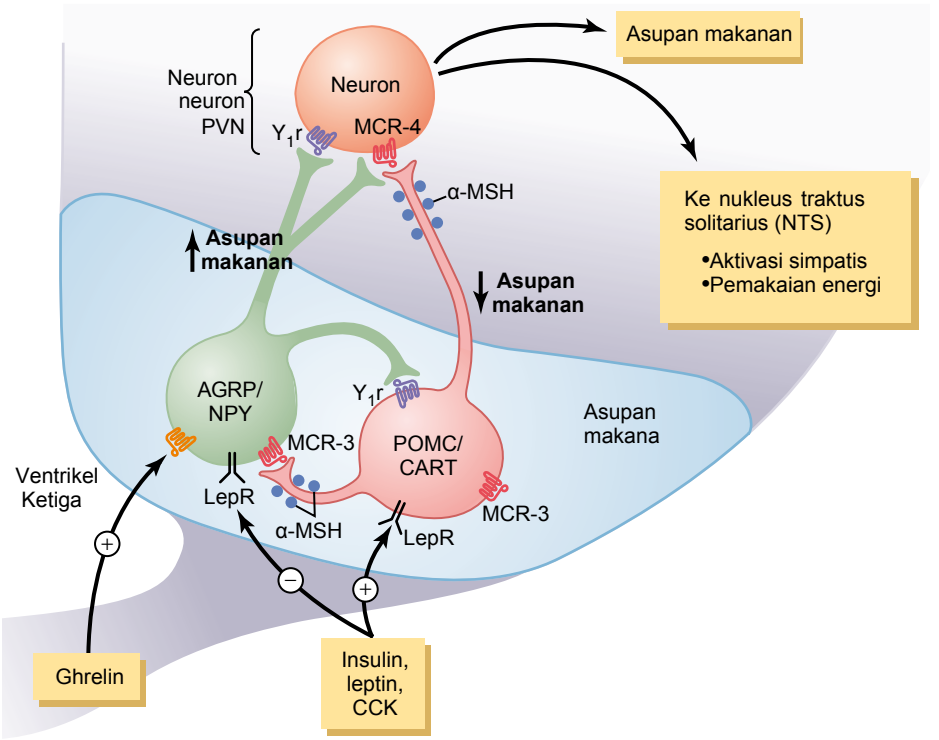
| Menurunkan Nafsu Makan (Anoreksigenik) | Meningkatkan Nafsu makan (Oreksigenik) |
|---|---|
| α-Melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) | Neuropeptida Y (NPY) |
| Leptin | *Agouti-related protein* (AGRP) |
| Serotonin | *Melanin-concentrating hormone* (MCH) |
| Norepinefrin | Oreksin A dan B |
| Hormon petepas kortikotropin | Endorfin |
| Insulin | Galanin (GAL) |
| Kolesistokinin (CCK) | Asam amino (asam glutamate γ- aminobutirat) |
| Peptida mirip glukagon (GLP) | Kortisol |
| *Cocaine- and amphetamine-regulated transcript* (CART) | Ghrelin |
| Peptida YY (PYY) | *Endocannabinoid* |

dapat berperan pada timbulnya anoreksia yang terkait dengan infeksi berat dan tumor kanker atau uremia.

AGRP yang dilepaskan dari neuron oreksigenik di hipotalamus merupakan antagonis alamiah terhadap MCR-3 dan MCR-4, dan kemungkinan akan meningkatkan perilaku makan dengan cara menghambat pengaruh MSH-a untuk menstimulasi reseptor melanokortin (lihat Gambar 71-2). Meskipun peran AGRP dalam pengaturan flsiologis asupan makanan belum jelas diketahui, pembentukan AGRP yang berlebihan pada tikus dan manusia, akibat mutasi gen, berkaitan dengan peningkatan asupan makanan dan obesitas.

NPY juga dilepaskan dari neuron oreksigenik di nuklei arkuatus. Bila simpanan energi tubuh rendah, neuron oreksigenik akan teraktivasi untuk melepaskan NPY, yang akan merangsang nafsu makan. Pada saat yang sama, pemicuan neuron POMC dikurangi, sehingga akan mengurangi aktivitas jaras melanokortin dan merangsang nafsu makan lebih lanjut.

**Pusat Saraf yang Memengaruhi Proses Mekanik Perilaku Makan.** Aspek lain dari perilaku makan adalah kerja mekanik dari proses makan itu sendiri. Bila otak dipotong di bawah hipotalamus namun masih di atas mesensefalon, hewan tersebut masih dapat melakukan kerja mekanik dasar dari proses makan. Hewan tersebut masih dapat mengeluarkan liur, menjilat bibirnya, mengunyah makanan, dan




*Gambar 71-2* Pengaturan keseimbangan energi oleh dua jenis neuron nukleus arkuatus: (1) neuron pro-opiometanokortin *(POMC)* yang melepaskan *α-melanocyte-stimulating hormon* (α- *MSH*) dan *cocaine and amphetamine-related transcript (CART),* menurunkan asupan makanan dan meningkatkan pemakaian energi; dan (2) neuron yang membentuk agouti related protein (AGRP) dan neuropeptida Y (NPY), meningkatkan asupan makanan dan menurunkan pemakaian energi α- yang dilepaskan oleh neuron POMC merangsang reseptor melanokortin (MCR-3 dan MCR-4) pada nuklei paraventrikular (PVN), yang kemudian mengaktifkan jaras neuron yang menjulur ke nukleus traktus solitarius (NTS) dan meningkatkan aktivitas simpatis dan pemakaian energi. AGRP beraksi sebagai antagonis MCR-4. Insulin,dan kotesistokinin (CCK) merupakan hormon yang menghambat neuron-neuron AGRP-NPY dan merangsang neuron-neuron POMC-CART yang berdekatan, sehingga menurunkan asupan makanan. Ghretin, suatu hormon yang disekresikan dari lambung, mengaktifkan neuron¬neuron AGRP-NPY dan merangsang asupan makanan. LepR, reseptor leptin; Y,R, reseptor neuropeptida Y1. (Digambar ulang dari Barsh GS, Schwartz MW: *Nature Rev Genetics* 3:589, 2002.)

menelan. Oleh karena itu, *mekanika proses makan yang sesungguhnya diatur oleh pusat saraf di batang otak.* Fungsi pusat makan yang lain, selanjutnya, adalah untuk mengatur jumlah asupan makanan dan membangkitkan pusat-pusat makan tersebut agar kerja mekanik proses makan dapat dilakukan.

Pusat saraf yang lebih tinggi dari hipotalamus juga berperan penting dalam pengaturan perilaku makan, terutama dalam pengaturan nafsu makan. Pusat-pusat ini meliputi *amigdala* dan *korteks prefrontal*, yang berdekatan dengan hipotalamus. Harus diingat kembali mengenai pembahasan sensasi bau di Bab 53 bahwa sebagian amigdala merupakan bagian utama dari sistem nervus olfaktorius. Lesi destruktif pada amigdala telah menunjukkan bahwa sebagian daerah amigdala merangsang perilaku makan, sedangkan daerah yang lain menghambat perilaku makan. Selain itu, rangsangan beberapa area amigdala akan membangkitkan kerja mekanik proses makan. Pengaruh penting dari perusakan amigdala pada kedua sisi otak adalah suatu "kebutaan psikis" dalam pemilihan makanan. Dengan kata lain, hewan (dan mungkin juga manusia) kehilangan atau paling tidak kehilangan sebagian pengaturan nafsu makan yang menentukan jenis dan kualitas makanan yang dimakan.

## Faktor-Faktor yang Mengatur Jumlah Asupan makanan

Pengaturan jumlah asupan makanan dapat dibagi menjadi *pengaturan jangka pendek*, yang terutama mencegah perilaku makan yang berlebihan di setiap waktu makan, dan *pengaturan jangka panjang*, yang terutama berperan untuk mempertahankan energi yang disimpan dalam tubuh dalam jumlah normal.

## Pengaturan Jangka Pendek Asupan makanan

Ketika seseorang mengalami dorongan yang kuat untuk makan dalam jumlah yang banyak dan makan secara cepat, hal apakah yang menghentikan proses makan bila orang tersebut sudah makan dalam jumlah yang cukup? Terjadinya perubahan pada penyimpanan energi membutuhkan waktu yang lama, dan absorbsi zat-zat nutrisi ke dalam darah membutuhkan waktu beberapa jam untuk menimbulkan inhibisi pada proses makan. Namun seseorang tidak boleh makan berlebihan dan harus makan dalam jumlah yang cukup yang mendekati jumlah kebutuhannya. Paragraf-paragraf berikut menjelaskan beberapa jenis sinyal umpan-balik yang cepat untuk tercapainya maksud tersebut.

**Pengisian Saturan Cerna Menghambat Perilaku Makan.** Bila saluran cerna menjadi teregang, terutama lambung dan duodenum, sinyal inhibisi yang teregang akan dihantarkan terutama melalui nervus vagus untuk menekan pusat makan, sehingga nafsu makan akan berkurang (lihat Gambar 71-1).

**Faktor Hormonal Saluran Cerna Menekan Perilaku Makan.** *Kolestokinin* (CCK) terutama dilepaskan sebagai respons masuknya lemak dan protein ke dalam duodenum, masuk ke dalam darah dan bekerja sebagai hormon untuk memengaruhi beberapa fungsi gastrointestinal seperti kontraksi kandung empedu, pengosongan lambung, motilitas usus, dan sekresi asam lambung seperti yang telah dibahas di Bab 62, 63, dan 64. Akan tetapi, CCK juga mengaktifkan reseptor pada saraf sensoris lokal di duodenum, mengirim pesan kepada otak melalui nervus vagus yang berkontribusi terhadap rasa kenyang dan berhenti makan. Efek CCK bersifat singkat dan pemberian CCK terus-menerus tidak berefek besar terhadap berat badan. Oleh karena itu, fungsi utama CCK adalah mencegah makan berlebihan di saat makan tetapi mungkin tidak berperan besar dalam hal frekuensi makan atau dalam energi total yang dikonsumsi.

*Peptida YY (PYY)* disekresikan di seluruh saluran cerna, namun terutama di ileum dan kolon. Asupan makanan akan merangsang pelepasan PYY, dan kadarnya dalam darah mencapai puncak dalam waktu 1 sampai 2 jam setelah makan. Kadar puncak PYY dipengaruhi oleh jumlah kalori yang masuk dan komposisi makanan, dengan kadar PYY yang lebih tinggi setelah mengonsumsi makanan yang banyak mengandung lemak. Meskipun PYY yang disuntikkan ke tikus dapat mengurangi asupan makanan sampai 12 jam atau lebih, kegunaan hormon saluran cerna ini dalam pengaturan nafsu makan masih belum jelas.

Untuk alasan yang tidak diketahui sepenuhnya, adanya makanan dalam usus akan merangsang usus tersebut untuk menyekresi *peptida mirip-glukagon* (GLP), yang selanjutnya akan meningkatkan produksi insulin terkait glukosa dan sekresi dari pankreas. Peptida mirip-glukagon serta *insulin* cenderung menekan nafsu makan. Jadi, dengan memakan sejumlah makanan, akan merangsang pelepasan sejumlah hormon-hormon gastrointestinal yang dapat menimbulkan rasa kenyang dan mengurangi asupan makanan lebih lanjut (lihat Gambar 71-1).

**Ghrelin— Suatu Hormon Gastrointestinal Meningkatkan Perilaku Makan.** Ghrelin merupakan suatu hormon yang dilepaskan terutama oleh sel oksintik lambung tetapi juga dilepaskan di usus dalam jumlah yang lebih sedikit. Kadar ghrelin dalam darah meningkat selama puasa, meningkat sesaat sebelum makan, dan menurun drastis setelah makan, yang mengisyaratkan bahwa hormon ini mungkin berperan untuk merangsang keinginan makan. Pemberian ghrelin juga meningkatkan asupan makanan pada hewan percobaan, yang lebih lanjut memperkuat dugaan bahwa hormon ini bersifat oreksigenik. Akan tetapi, peran fisiologis yang pasti dari hormon ini pada manusia belum pasti.

**Reseptor Mulut Mengukur Jumlah Asupan makanan.** Bila hewan dengan fistula esofagus diberi sejumlah besar makanan, meskipun makanan ini dengan cepat terbuang keluar, rasa lapar hewan tersebut akan berkurang jika makanan telah memasuki mulut dengan jumlah yang bermakna. Efek tersebut terjadi meskipun saluran cerna tidak terisi penuh. Oleh karena itu, muncul dugaan bahwa berbagai "faktor mulut" yang berkaitan dengan perilaku makan, seperti mengunyah, salivasi, menelan, dan mengecap, akan "mengukur" makanan sewaktu makanan tersebut memasuki mulut, dan bila makanan dalam jumlah tertentu sudah masuk, pusat makan di hipotalamus akan dihambat. Namun, inhibisi yang dihasilkan mekanisme pengukuran tersebut kurang kuat dan hanya berlangsung singkat, yang biasanya hanya berlangsung selama 20 sampai 40 menit, dibandingkan dengan mekanisme inhibisi yang ditimbulkan oleh pengisian saluran cerna.

## Pengaturan Asupan Makanan Jangka Menengah dan Panjang

Seekor hewan yang mengalami kelaparan berkepanjangan dan kemudian diberikan jumlah makanan yang besar akan makan dalam jumlah yang lebih banyak daripada hewan yang sudah terbiasa makan dengan diet yang teratur. Sebaliknya, hewan yang

telah dipaksa makan selama beberapa minggu akan makan dalam jumlah yang lebih sedikit ketika dibiarkan makan dalam jumlah yang diinginkannya. Jadi, mekanisme pengaturan perilaku makan ditentukan oleh status nutrisi tubuh.

**Efek Kadar Glukosa, Asam Amino, dan Lipid dalam Darah terhadap Rasa Lapar dan Keinginan Makan** Telah diketahui bahwa penurunan kadar gula darah akan menimbulkan rasa lapar, yang menimbulkan suatu hal yang disebut *teori glukostatik* pengaturan rasa lapar dan perilaku makan. Beberapa penelitian serupa juga menunjukkan bahwa efek yang sama dihasilkan dari kadar asam amino dan produk pemecahan lipid seperti asam keto dan beberapa asam lemak dalam darah, yang kemudian menghasilkan teori pengaturan *lipostatik* dan *aminostatik*. Yaitu, bila ketersediaan salah satu dari ketiga zat makanan tersebut berkurang, nafsu makan akan meningkat, yang akhirnya akan mengembalikan kadar zat tersebut menjadi normal dalam darah.

Beberapa penelitian neurofisiologis di area spesifik otak juga mendukung teori glukostatik, aminostatik, dan lipostatik, dengan beberapa temuan berikut ini: (1) Peningkatan kadar *gula* darah akan *meningkatkan kecepatan bangkitan neuron glukoreseptor di pusat kenyang di nukleus ventromedial dan paraventrikular hipotalamus.* (2) Peningkatan kadar gula tersebut juga secara bersamaan *menurunkan* bangkitan *neuron glukosensitif di pusat lapar hipotalamus lateral.* Selain itu, beberapa asam amino dan lipid memengaruhi kecepatan bangkitan neuron-neuron tersebut atau neuron lain yang terkait erat.

**Pengaturan Suhu dan Asupan Makanan.** Bila hewan terpapar oleh udara dingin, hewan tersebut cenderung meningkat keinginan makannya; bila terpapar oleh udara panas, cenderung untuk mengurangi asupan kalorinya. Hal ini disebabkan oleh interaksi antara sistem pengaturan suhu (lihat Bab 73) dan sistem pengaturan asupan makanan di dalam hipotalamus. Hal ini penting, karena peningkatan asupan makanan pada hewan yang kedinginan akan (1) meningkatkan kecepatan metabolisme hewan dan (2) menyediakan banyak lemak yang berfungsi sebagai penahan panas, sehingga kedua hal tersebut akan mengurangi rasa dingin pada hewan tersebut.

**Sinyal Umpan Balik dari Jaringan Adiposa Mengatur Asupan Makanan.** Sebagian besar energi yang disimpan dalam tubuh terdiri atas lemak, dan jumlahnya dapat bervariasi pada berbagai individu. Apa yang mengatur penyimpanan energi dan mengapa hal tersebut sangat bervariasi antar individu?

Beberapa penelitian pada manusia dan percobaan pada hewan menunjukkan bahwa hipotalamus mendeteksi adanya proses penyimpanan energi melalui kerja *leptin*, yaitu suatu hormon peptida yang dilepaskan dari sel-sel lemak (adiposit). Bila jumlah jaringan lemak meningkat (yang mengisyaratkan adanya kelebihan simpanan energi), adiposit akan menghasilkan leptin lebih banyak lagi, yang akan dilepaskan ke dalam darah. Leptin kemudian bersirkulasi ke otak, yang selanjutnya menembus sawar darah otak melalui difusi terfasilitasi dan menempati reseptor leptin pada berbagai tempat di hipotalamus, terutama neuron POMC di nukleus arkuatus dan neuron di nukleus paraventrikular.

Stimulasi reseptor leptin di nukleus hipotalamus tersebut akan mengawali berbagai peristiwa yang akan mengurangi penyimpanan lemak, meliputi (1) penurunan produksi zat perangsang nafsu makan seperti *NPY* dan *AGRP*; (2) *aktivasi neuron POMC,* yang menimbulkan pelepasan α-MSH dan aktivasi reseptor melanokortin; (3) peningkatan produksi zat di hipotalamus seperti *corticotropin-releasing hormone*, yang akan mengurangi asupan makanan; (4) *peningkatan aktivitas saraf* simpatis (melalui jaras saraf dari hipotalamus ke pusat vasomotor), yang akan meningkatkan kecepatan metabolisme dan pengeluaran energi; dan (5) *penurunan sekresi insulin* dari sel beta pankreas, yang akan mengurangi simpanan energi. Jadi, leptin berperan penting dengan cara mengirimkan sinyal dari jaringan lemak ke otak bahwa energi telah disimpan dalam jumlah yang cukup dan asupan makanan tidak lagi diperlukan saat itu.

Pada tikus dan manusia dengan mutasi yang membuat sel lemaknya tidak mampu untuk memproduksi leptin atau mutasi yang menimbulkan defek reseptor leptin di hipotalamus, akan muncul hiperfagia berat dan obesitas yang parah. Akan tetapi, pada sebagian besar orang dengan obesitas, defisiensi produksi leptin sepertinya tidak ditemukan karena kadar leptin dalam plasma meningkat sebanding dengan penambahan jaringan adiposa. Oleh Sebab itu, sebagian ahli fisiologi meyakini bahwa obesitas mungkin disebabkan oleh *resistansi leptin*; yaitu, reseptor leptin atau jaras sinyal pascareseptor yang normalnya diaktivasi oleh leptin, mengalami gangguan pada orang dengan obesitas, yang terus-menerus makan meski kadar leptin sangat tinggi.

Penjelasan lain mengenai kegagalan leptin dalam pencegahan peningkatan jumlah adiposit pada orang dengan obesitas adalah terdapat banyak sistem penting yang mengatur perilaku makan, dan faktor sosial serta budaya yang dapat menyebabkan masukan makan yang berkelanjutan meskipun kadar leptin sangat tinggi.

**Ringkasan Pengaturan Jangka Panjang.** Meskipun pengetahuan kita mengenai berbagai faktor-faktor umpan balik pada pengaturan jangka panjang perilaku makan masih terbatas, kita dapat membuat pernyataan umum sebagai berikut: Ketika simpanan energi tubuh turun di bawah normal, pusat makan di hipotalamus dan di area otak yang lain akan sangat teraktivasi, dan orang tersebut akan mengalami rasa lapar dan mencari makanan. Sebaliknya, jika simpanan energi (terutama simpanan lemak) sudah cukup banyak, orang tersebut biasanya akan kehilangan rasa laparnya dan merasa kenyang.

## Manfaat Pengaturan Perilaku Makan Jangka Pendek dan Jangka Panjang

Sistem pengaturan perilaku makan jangka panjang, yang meliputi semua mekanisme umpan balik energi nutrisi, membantu mempertahankan penyimpanan energi yang konstan di jaringan, agar tidak berlebihan atau kekurangan. Rangsangan pada sistem pengaturan jangka pendek mempunyai dua maksud. Pertama, sistem tersebut cenderung membuat orang makan dalam jumlah yang lebih sedikit pada setiap waktu makan, yang memungkinkan sejumlah makanan dapat melewati saluran cerna dengan kecepatan yang stabil, sehingga mekanisme pencernaan dan absorbsi dapat bekerja pada kecepatan yang optimal dan tidak secara periodik terbebani oleh jumlah yang berlebihan. Kedua, sistem tersebut mencegah seseorang agar tidak makan dengan jumlah yang melebihi kapasitas sistem penyimpanan energi begitu semua makanan telah diabsorbsi.

## Obesitas

Obesitas dapat didefinisikan sebagai kelebihan lemak tubuh. Penanda kandungan lemak tubuh yang digunakan adalah indeks massa tubuh (IMT), yang dapat dihitung sebagai berikut.

**IMT = Berat badan dalam kg/Tinggi badan dalam $m^2$**

Secara klinis, IMT yang bernilai antara 25 dan 29,9 kg/ $m^2$ disebut *overweight*, dan nilai IMT lebih dari 30 kg/$m^2$ disebut *obese.* IMT bukan merupakan suatu pengukuran langsung terhadap adipositas dan tak dapat dipakai pada individu dengan IMT yang tinggi akibat besarnya massa otot. Cara yang lebih baik untuk mendefinisikan obesitas adalah dengan mengukur persentase lemak tubuh total. Obesitas biasanya dinyatakan dengan adanya 25 persen lemak tubuh total atau lebih pada pria dan sebanyak 35 persen atau lebih pada wanita. Meskipun persentase lemak tubuh dapat diperkirakan dengan berbagai cara, seperti pengukuran tebal lipatan kulit, impedansi bioelektrik, atau pengukuran berat badan di dalam air, metode-metode tersebut jarang digunakan, karena IMT lebih sering digunakan untuk menilai obesitas.

Prevalensi obesitas pada anak dan dewasa di Amerika Serikat dan di banyak negara maju lainnya sangat meningkat, yang bertambah lebih dari 30 persen selama dekade terakhir. Kira-kira 65 persen orang dewasa di Amerika Serikat mengalami *overweight* dan hampir 33 persennya mengalami obesitas.

**Obesitas Timbul sebagai akibat Masukan Energi yang Melebihi Pengeluaran Energi**. Bila energi dalam jumlah besar (dalam bentuk makanan) masuk ke dalam tubuh melebihi jumlah yang dikeluarkan, berat badan akan bertambah, dan sebagian besar kelebihan energi tersebut akan disimpan sebagai lemak. Oleh karena itu, kelebihan adipositas (obesitas) disebabkan oleh masukan energi yang melebihi pengeluaran energi. Untuk setiap kelebihan energi sebanyak 9,3 kalori yang masuk ke tubuh, kira-kira 1 gram lemak akan disimpan.

Lemak disimpan terutama di adiposit pada jaringan subkutan dan pada rongga intraperitoneal, walaupun hati dan jaringan tubuh lainnya sering kali menimbun cukup lemak pada orang obese. Proses metabolisme yang terlibat dalam penyimpanan lemak telah dibahas di Bab 68.

Sebelumnya diyakini bahwa jumlah adiposit dapat bertambah hanya selama masa balita dan kanak-kanak dan bahwa kelebihan masukan energi pada anak dapat menimbulkan *obesitas hiperplastik*, yang ditandai dengan peningkatan jumlah adiposit dan hanya terjadi sedikit peningkatan ukuran adiposit. Sebaliknya, obesitas pada orang dewasa diyakini timbul sebagai akibat peningkatan ukuran adiposit, yang menimbulkan obesitas hipertrofik. Akan tetapi, beberapa penelitian terkini menunjukkan bahwa adiposit yang baru dapat berkembang dari fibroblas yang mirip dengan preadiposit di segala usia, dan perkembangan obesitas pada orang dewasa juga terjadi akibat penambahan jumlah adiposit dan peningkatan ukurannya. Seseorang dengan obesitas yang ekstrem dapat memiliki adiposit sebanyak empat kali normal, dan setiap adiposit memiliki lipid dua kali lebih banyak dari orang yang kurus.

Begitu seseorang menjadi *obese* dan berat badannya stabil, masukan energi sekali lagi akan seimbang dengan pengeluaran energi. Agar seseorang dapat mengurangi berat badannya, masukan energi harus *lebih kecil* dari pengeluaran energi.

### Penurunan Aktivitas Fisik dan Pengaturan Makan yang Tidak Baik sebagai Penyebab Obesitas

Penyebab obesitas sangat kompleks. Meskipun gen berperan penting dalam memprogram kuat mekanisme fisiologis yang mengatur asupan makanan dan metabolisme energi, gaya hidup serta faktor lingkungan dapat berperan dominan pada banyak orang dengan obesitas. Peningkatan prevalensi obesitas yang cepat dalam kurun waktu 20 sampai 30 tahun terakhir, memperkuat pentingnya peran faktor lingkungan dan gaya hidup, karena perubahan genetik tidak dapat timbul secepat itu.

**Gaya Hidup Tidak Aktif merupakan Penyebab** Utama Obesitas. Aktivitas fisik dan latihan fisik yang teratur dapat meningkatkan massa otot dan mengurangi massa lemak tubuh, sedangkan aktivitas fisik yang tidak adekuat dapat menyebabkan pengurangan massa otot dan peningkatan adipositas. Contohnya, beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan yang erat antara obesitas dan perilaku tidak aktif seperti menonton televisi dalam waktu lama.

Sekitar 25 sampai 30 persen energi yang digunakan setiap hari oleh rata-rata orang ditujukan untuk aktivitas otot, dan pada seorang pekerja kasar, sebanyak 60 sampai 70 persen digunakan untuk aktivitas ini. Pada orang *obese*, peningkatan aktivitas fisik biasanya akan meningkatkan pengeluaran energi melebihi asupan makanan, yang berakibat penurunan berat badan yang bermakna. Bahkan sebuah episode sekali beraktivitas berat saja dapat meningkatkan pengeluaran energi basal selama beberapa jam setelah aktivitas tersebut dihentikan. Oleh karena aktivitas otot adalah cara terpenting untuk mengeluarkan energi dari tubuh, peningkatan aktivitas fisik sering kali menjadi cara yang efektif untuk mengurangi simpanan lemak.

**Perilaku Makan yang Tidak Baik menjadi Penyebab Penting Terjadinya Obesitas.** Walaupun beberapa mekanisme fisiologis dapat mengatur asupan makanan, faktor lingkungan dan psikologis juga dapat menimbulkan perilaku makan yang tidak normal, masukan energi yang berlebih, serta obesitas.

**Faktor Lingkungan, Sosial dan Psikologis Menyebabkan Perilaku Makan yang Abnormal.** Seperti yang dibahas sebelumnya, pengaruh faktor lingkungan sangat nyata, dengan adanya peningkatan prevalensi obesitas yang cepat di sebagian besar negara maju, yang dibarengi dengan berlimpahnya makanan berenergi tinggi (terutama makanan berlemak) dan gaya hidup tidak aktif.

Faktor psikologis juga dapat menyebabkan obesitas pada beberapa individu. Misalnya, berat badan orang sering kali meningkat selama atau setelah orang tersebut mengalami stres, seperti kematian orang tua, penyakit yang parah, atau bahkan depresi. Perilaku makan agaknya dapat menjadi sarana penyaluran stres.

**Nutrisi Berlebih pada Masa Kanak-kanak Dapat menjadi Penyebab Obesitas.** Salah satu faktor yang dapat menjadi penyebab obesitas adalah adanya suatu kepercayaan bahwa kebiasaan makan yang sehat harus dilakukan tiga kali sehari dan setiap makanan yang dimakan harus mengenyangkan. Banyak anak yang dipaksa melakukan kebiasaan ini oleh orang tuanya yang sangat otoriter, dan anak tersebut terus melakukan kebiasaan tersebut sampai sisa umurnya.

Kecepatan pembentukan sel-sel lemak yang baru terutama meningkat pada tahun-tahun pertama kehidupan, dan makin besar kecepatan penyimpanan lemak, makin besar pula jumlah sel lemak. Jumlah sel lemak pada anak *obese* tiga kali lebih banyak dari jumlah sel lemak pada anak dengan berat badan normal. Oleh karena itu, dianggap bahwa nutrisi yang berlebih pada anak terutama pada bayi dan yang lebih jarang pada masa kanak-kanak berikutnya dapat menimbulkan obesitas di kemudian hari.

**Kelainan Neurogenik Menyebabkan Obesitas.** Kita sudah membahas bahwa lesi di nuldeus ventromedial hipotalamus dapat menyebabkan seekor binatang makan secara berlebihan dan menjadi *obese*. Orang dengan tumor hipofisis yang menginvasi hipotalamus sering kali mengalami obesitas yang progresif, hal ini menunjukkan bahwa obesitas pada manusia juga dapat timbul akibat kerusakan pada hipotalamus.

Walaupun kerusakan hipotalamus hampir tak pernah dijumpai pada orang *obese,* susunan fungsional hipotalamus atau pusat makan neurogenik

lainnya pada orang obese dapat berbeda dengan susunan yang terdapat pada orang normal. Abnormalitas neurotransmiter atau mekanisme reseptor lain juga dapat dijumpai di jaras saraf hipotalamus yang mengatur perilaku makan. Untuk mendukung teori ini, seseorang dengan obesitas yang berat badannya menjadi normal karena diet ketat biasanya mengalami rasa lapar yang lebih hebat daripada orang normal. Hal tersebut berarti bahwa "*set-point*" sistem pengaturan perilaku makan pada orang obese diatur pada tingkat penyimpanan zat nutrisi yang lebih tinggi daripada tingkat "*set-point"* pada orang non-obese.

Beberapa penelitian pada hewan percobaan juga menunjukkan bahwa bila asupan makanan dibatasi pada hewan yang *obese*, terjadi perubahan yang nyata pada neurotransmiter di hipotalamus yang akan menimbulkan rasa lapar yang hebat dan penurunan berat badan yang drastis. Sebagian dari perubahan ini meliputi peningkatan produksi neurotransmiter oreksigenik seperti NPY dan penurunan pembentukan zat anoreksigenik seperti leptin dan $\alpha$- MSH.

**Faktor Genetik sebagai Penyebab Obesitas.** Obesitas jelas menurun dalam keluarga. Namun peran genetik yang pasti untuk menimbulkan obesitas masih sulit ditentukan, karena anggota keluarga umumnya memiliki kebiasaan makan dan pola aktivitas fisik yang sama. Akan tetapi, bukti terkini menunjukkan bahwa 20 sampai 25 persen kasus obesitas dapat disebabkan faktor genetik.

Gen dapat berperan dalam obesitas dengan menyebabkan kelainan (1) satu atau lebih jaras yang mengatur pusat makan dan (2) pengeluaran energi dan penyimpanan lemak. Ketiga penyebab monogenik (gen tunggal) dan obesitas adalah (1) *mutasi MCR-4*, yaitu penyebab monogenik tersering untuk obesitas yang ditemukan sejauh ini; (2) *defisiensi leptin kongenital* yang diakibatkan mutasi gen, yang sangat jarang dijumpai; dan (3) *mutasi reseptor leptin*, yang juga jarang ditemui. Semua bentuk penyebab monogenik tersebut hanya terjadi pada sejumlah kecil persentase dari seluruh kasus obesitas. Banyak variasi gen sepertinya berinteraksi dengan faktor lingkungan untuk memengaruhi jumlah dan distribusi lemak.

### Pengobatan Obesitas

Pengobatan obesitas bergantung pada penurunan masukan energi di bawah pengeluaran energi dan keseimbangan energi negatif yang dipertahankan sampai tercapainya penurunan berat badan yang diinginkan. Dengan kata lain, hal tersebut berarti pengurangan masukan energi atau peningkatan pengeluaran energi. Pedoman terkini dari National Institutes of Health (NIH) merekomendasikan pengurangan asupan kalori sebanyak 500 kkal/hari pada orang dengan overweight dan obesitas derajat sedang (orang dengan IMT > 25 namun < 35 kg/m2) untuk mencapai penurunan berat badan kira-kira sebanyak 1 pon setiap minggunya. Penurunan masukan energi yang lebih agresif sebanyak 500-1.000 kkal/hari direkomendasikan untuk orang dengan IMT lebih dari 35 kg/m2. Bila upaya penurunan masukan energi tersebut dapat dilakukan dan dipertahankan, penurunan berat badan sebanyak 1 sampai 2 pon/minggu akan terjadi, atau sekitar 10 persen penurunan berat badan yang dicapai setelah enam bulan. Untuk kebanyakan orang yang sedang mencoba menurunkan berat badan, peningkatan aktivitas fisik juga menjadi komponen yang penting untuk tercapainya keberhasilan jangka panjang penurunan berat badan.

Untuk mengurangi masukan energi, sebagian besar diet mengandung sejumlah besar "penambah massa atau bulk", yang biasanya dibuat dari zat selulosa yang tidak dapat tercerna. Penambah massa ini akan meregangkan lambung sehingga akan mengurangi rasa lapar. Pada kebanyakan hewan percobaan, prosedur-prosedur semacam itu hanya akan membuat hewan mengonsumsi makanan lebih banyak lagi, namun manusia sering kali terkecoh karena jumlah asupan makanannya kadang-kadang dikendalikan oleh faktor kebiasaan selain oleh rasa lapar. Pencegahan defisiensi vitamin perlu dilakukan selama orang menjalani program diet, seperti yang dibahas kemudian dalam hubungannya dengan kondisi kelaparan.

Berbagai *obat penurun nafsu makan* telah digunakan untuk mengatasi obesitas. Obat yang paling sering digunakan adalah *amfetamin* (atau derivat amfetamin), yang secara langsung menghambat pusat makan di otak. Salah satu obat untuk mengobati obesitas adalah *sibutramin*, yaitu suatu simpatomimetik yang mengurangi asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi. Bahaya dari penggunaan obat tersebut adalah obat ini dapat merangsang sistem saraf simpatis secara berlebihan, dan meningkatkan tekanan darah. Orang tersebut juga akan mengalami toleransi terhadap obat tersebut, sehingga penurunan berat badan yang dicapai biasanya tidak lebih dari 5 sampai 10 persen.

Kelompok obat-obatan lain bekerja dengan mengubah metabolisme lipid. Contohnya, *orlistat*, *suatu inhibitor lipase, akan mengurangi pencernaan lemak oleh usus.* Hal ini akan mengakibatkan sebagian lemak terbuang ke dalam feses sehingga akan mengurangi absorpsi energi. Akan tetapi, lemak yang terbuang dalam feses dapat menimbulkan efek samping saluran cerna yang menganggu, dan hilangnya vitamin larut-lemak dalam feses.

Penurunan berat badan yang bermakna dapat dicapai pada orang *obese* dengan cara meningkatkan aktivitas fisik. Makin banyak aktivitas yang dilakukan, makin besar pula pengeluaran energi yang dicapai dan obesitas lebih cepat menghilang. Oleh karena itu, aktivitas yang berat sering kali menjadi bagian penting dari pengobatan. Pedoman klinis terkini untuk pengobatan obesitas merekomendasikan bahwa tahap pertama pengobatan adalah dengan mengubah gaya hidup yang meliputi peningkatan aktivitas fisik yang disertai dengan pengurangan asupan kalori. Untuk orang obese dengan IMT lebih dari 40, atau orang dengan IMT lebih dari 35 dan mengalami penyakit seperti hipertensi dan diabetes tipe II yang menjadi predisposisi untuk penyakit yang lebih serius, berbagai prosedur pembedahan dapat dilakukan untuk mengurangi massa lemak tubuh atau untuk mengurangi jumlah makanan yang dimakan di setiap waktu makan.

Dua prosedur pembedahan tersering di Amerika Serikat untuk mengatasi obesitas adalah operasi *gastric bypass* dan *operasi gastric banding. Operasi gastric bypass* membentuk kantong kecil di bagian proksimal lambung yang kemudian dihubungkan dengan yeyunum dengan panjang yang bervariasi; kantong tersebut dipisahkan dari bagian lambung lain oleh *staples.* Pada *operasi gastric banding* suatu pengikat yang dapat diatur diletakkan di sekitar ujung lambung; hal ini juga membentuk suatu kantong kecil yang akan membatasi jumlah makanan yang masuk di setiap waktu makan. Walaupun prosedur-prosedur pembedahan ini umumnya menghasilkan penurunan berat badan yang berarti pada orang *obese,* pembedahan tersebut merupakan operasi besar, dan efek jangka panjangnya terhadap kesehatan secara keseluruhan dan mortalitasnya masih belum pasti.

## Inanisi, Anoreksia, dan Kaheksia

*Inanisi* merupakan kebalikan dari obesitas dan ditandai dengan penurunan berat badan yang ekstrem. Keadaan ini dapat disebabkan oleh kurangnya ketersediaan makanan atau oleh keadaan patofisiologis yang sangat mengurangi nafsu makan, meliputi gangguan psikogenik, kelainan hipotalamus, dan beberapa faktor yang dilepaskan dari jaringan perifer. Pada banyak keadaan, terutama pada penyakit-penyakit yang serius seperti kanker, pengurangan nafsu makan dapat disebabkan oleh peningkatan pengeluaran energi, yang mengakibatkan penurunan berat badan yang serius.

*Anoreksia* dapat dinyatakan sebagai *pengurangan asupan makanan yang terutama disebabkan oleh hilangnya nafsu makan,*

sesuai dengan istilahnya yang secara harfiah berarti "tidak makan". Definisi ini menekankan pentingnya peran mekanisme saraf pusat dalam patofisiologi anoreksia pada penyakit-penyakit seperti kanker, saat keadaan-keadaan lain seperti nyeri dan mual, dapat juga menyebabkan seseorang mengonsumsi makanan dalam jumlah yang lebih sedikit. *Anoreksia nervosa* adalah suatu keadaan psikis abnormal yang menyebabkan hilangnya nafsu makan dan bahkan menjadi mual oleh makanan; akibatnya, terjadi inanisi yang parah.

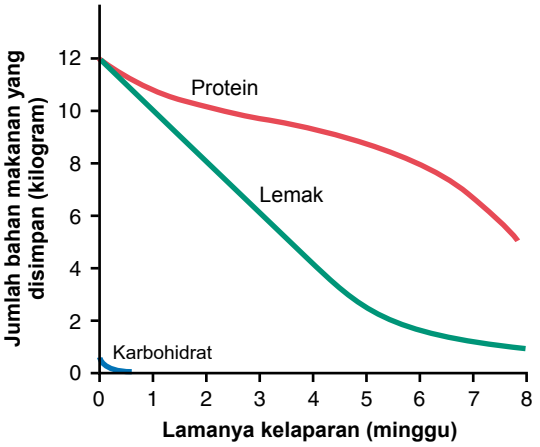
*Kaheksia* adalah suatu kelainan metabolisme disertai peningkatan pengeluaran energi yang menyebabkan penurunan berat badan yang lebih banyak dari penurunan yang diakibatkan kurangnya asupan makanan. Anoreksia dan kaheksia sering kali terjadi bersamaan pada banyak jenis kanker atau pada "sindrom penyusutan (*wasting syndrome*)" yang dijumpai pada pasien AIDS dan penyakit radang menahun. Hampir semua jenis kanker menyebabkan anoreksia dan kaheksia, dan lebih dari setengah pasien-pasien kanker mengalami sindrom anoreksia-kaheksia selama perjalanan penyakitnya.

*Faktor perifer dan saraf sentral diyakini menimbulkan anoreksia-kaheksia yang terkait kanker. Beberapa sitokin inflamasi, yang mencakup tumor necrosis factor-α, interleukin-6, interleukin-1β,* dan suatu *faktor pemicu proteolisis,* telah terbukti dapat menyebabkan anoreksia dan kaheksia. Sebagian besar sitokin inflamasi ini agaknya ikut memerantarai anoreksia melalui aktivasi *sistem melanokortin* di hipotalamus. Mekanisme yang pasti mengenai interaksi antara sitokin atau produk tumor dan jaras melanokortin untuk mengurangi asupan makanan masih belum jelas, namun blokade reseptor melanokortin hipotalamus agaknya hampir sepenuhnya menghambat efek anoreksia dan kaheksia pada beberapa hewan percobaan. Akan tetapi, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk lebih memahami mekanisme patofisiologis anoreksia dan kaheksia pada pasien kanker dan untuk mengembangkan obat-obatan sehingga status nutrisi dan ketahanan hidup pasien-pasien tersebut dapat membaik.

## Kelaparan

**Penyusutan Cadangan Makanan di dalam JaringanTubuh selama Kelaparan.** Walaupun jaringan lebih mengutamakan penggunaan karbohidrat untuk energi daripada lemak maupun protein, jumlah cadangan karbohidrat yang biasanya disimpan oleh tubuh hanya beberapa ratus gram (terutama glikogen di dalam hati dan otot), dan cadangan ini dapat menyediakan energi yang dibutuhkan untuk fungsi tubuh, mungkin hanya untuk setengah hari. Oleh sebab itu, kecuali untuk beberapa jam pertama kelaparan, efek yang utama adalah penyusutan progresif jaringan lemak dan protein. Oleh karena lemak merupakan sumber utama energi (energi lemak yang tersimpan dalam tubuh orang normal 100 kali lebih banyak dari energi karbohidrat), kecepatan penyusutan lemak selanjutnya tidak terelakkan, seperti ditunjukkan pada Gambar 71-3, sampai sebagian besar cadangan lemak dalam tubuh hilang.

Protein mengalami tiga fase penyusutan yang berbeda: mula-mula penyusutan cepat, lalu penyusutan amat lambat, dan akhirnya penyusutan cepat lagi sesaat sebelum kematian. Penyusutan cepat yang pertama disebabkan oleh penggunaan protein yang secara mudah dimobilisasi untuk metabolisme langsung atau untuk konversi protein menjadi glukosa, dan kemudian terjadi metabolisme glukosa terutama oleh otak. Setelah cadangan protein yang mudah dimobilisasi berkurang selama fase awal kelaparan, sisa protein menjadi sulit dikeluarkan. Pada waktu ini, kecepatan glukoneogenesis menurun menjadi sepertiga sampai seperlima dari kecepatan awal, dan kecepatan penyusutan protein menjadi sangat berkurang. Persediaan glukosa yang berkurang kemudian menyebabkan serangkaian kejadian yang mengarah kepada




Gambar 71-3 Pengaruh kelaparan terhadap cadangan makanan.

penggunaan lemak yang berlebihan dan konversi beberapa produk pemecahan lemak menjadi badan keton, menghasilkan keadaan *ketosis,* yang telah dibahas di Bab 68. Badan keton, seperti glukosa, dapat melintasi sawar darah-otak, dan dapat dipergunakan sebagai energi oleh sel otak. Oleh karena itu, kurang lebih dua pertiga energi otak kini dihasilkan dari badan keton, terutama dari beta-hidroksibutirat. Rangkaian kejadian ini menyebabkan penghematan parsial cadangan protein tubuh.

Akhirnya, ada saatnya cadangan lemak hampir semuanya menyusut, dan sumber energi satu-satunya yang tersisa adalah protein. Pada saat itu, cadangan protein sekali Iagi memasuki masa penyusutan cepat. Oleh karena protein juga penting untuk mempertahankan fungsi selular, maka kematian biasanya terjadi jika protein tubuh telah menyusut sampai sekitar setengah kadar normal.

**Defisiensi Vitamin pada Kelaparan.** Cadangan beberapa vitamin, terutama vitamin yang larut air kelompok vitamin B dan vitamin C tidak akan bertahan lama selama kelaparan. Akibatnya, setelah kelaparan selama satu minggu atau lebih, maka defisiensi vitamin yang ringan biasanya mulai timbul, dan setelah beberapa minggu, dapat terjadi defisiensi vitamin yang berat. Defisiensi ini dapat menambah kelemahan yang menimbulkan kematian.

## Vitamin

**Kebutuhan Harian Vitamin.** Vitamin adalah senyawa organik yang dibutuhkan dalam jumlah kecil untuk metabolisme normal yang tidak dapat dibuat di dalam sel tubuh. Kekurangan vitamin dalam diet dapat menyebabkan defisit metabolik yang penting. Tabel 71-3 mencantumkan jumlah vitamin penting yang dibutuhkan sehari-hari oleh seorang manusia rata-rata. Kebutuhan ini bervariasi sekali, bergantung pada faktor-faktor seperti ukuran tubuh, kecepatan pertumbuhan, jumlah latihan, dan kehamilan.

**Cadangan Vitamin dalam Tubuh.** Vitamin disimpan dalam jumlah kecil di dalam semua sel. Sebagian vitamin disimpan dalam jumlah besar di hati. Misalnya, jumlah vitamin A yang disimpan di hati mungkin cukup untuk mempertahankan kebutuhan seseorang selama 5 sampai 10 bulan tanpa perlu asupan vitamin A. Biasanya jumlah vitamin D yang disimpan di hati cukup untuk mempertahankan kebutuhan seseorang selama 2 sampai 4 bulan tanpa asupan tambahan vitamin D.

Penyimpanan sebagian besar vitamin larut air relatif sangat kecil. Hal ini terutama berlaku bagi sebagian besar senyawa-senyawa vitamin B. Jika diet seseorang kekurangan senyawa vitamin B, maka

**Tabel 71-3** Jumlah Kebutuhan Vitamin Harian

| Vitamin | Jumlah |
|---|---|
| A | 5000 IU |
| Tiamin | 1.5 mg |
| Riboflavin | 1.8 mg |
| Niasin | 20 mg |
| Asam askorbat | 45 mg |
| D | 400 IU |
| E | 15 IU |
| K | 70 µg |
| Asam folat | 0.4 mg |
| $B_{12}$ | 3 µg |
| Piridoksin | 2 mg |
| Asam pantotenat | Tidak diketahui |

gejala klinis defisiensi kadang-kadang baru diketahui dalam waktu beberapa hari (kecuali vitamin $B_{12}$, yang dapat tersimpan di hati sampai satu tahun atau lebih). Bila vitamin C tidak ada, yaitu vitamin lain yang larut dalam air, maka dapat menyebabkan gejala kekurangan dalam waktu beberapa minggu dan menyebabkan kematian karena defisiensi vitamin C dalam waktu 20 sampai 30 minggu.

### Vitamin A

Vitamin A terdapat dalam jaringan binatang sebagai *retinol*. Vitamin ini tidak terdapat dalam makanan yang berasal dari sayuran, tetapi *provitamin* untuk pembentukan vitamin A banyak sekali terdapat dalam sebagian besar sayur-sayuran. Provitamin tersebut berupa *pigmen karotenoid* kuning dan merah, yang, karena struktur kimiawinya mirip dengan vitamin A, dapat diubah menjadi vitamin A di hati.

**Defisiensi Vitamin A Menyebabkan "Rabun Senja" dan Pertumbuhan Sel Epitel yang Abnormal.** Fungsi dasar vitamin A adalah kegunaannya dalam pembentukan pigmen retina mata, yang telah dibahas di Bab 50. Vitamin A diperlukan untuk membentuk pigmen penglihatan dan, oleh sebab itu, mencegah rabun senja.

Vitamin A juga penting untuk pertumbuhan normal sebagian besar sel tubuh, khususnya pertumbuhan dan proliferasi normal berbagai jenis sel epitel yang berbeda. Jika terjadi kekurangan vitamin A, maka struktur epitel tubuh cenderung menjadi bertingkat dan berkeratin. Gejala defisiensi vitamin A adalah (1) kulit bertanduk, dan kadang-kadang jerawat; (2) kegagalan pertumbuhan hewan berusia muda, termasuk terhentinya pertumbuhan tulang; (3) kegagalan reproduksi, khususnya yang berkaitan dengan atrofi epitel germinal testis, dan kadang-kadang dengan terganggunya daur menstruasi wanita; serta (4) keratinisasi kornea yang menimbulkan kekeruhan kornea dan kebutaan.

Pada defisiensi vitamin A, struktur epitel yang rusak sering kali menjadi terinfeksi, misalnya, konjungtiva pada mata, sel yang melapisi traktus urinarius, dan saluran pernapasan. Vitamin A disebut sebagai vitamin "anti-infeksi:'

### Tiamin (Vitamin B1)

Tiamin bekerja pada sistem metabolisme tubuh terutama dalam bentuk *tiamin pirofosfat;* senyawa ini berfungsi sebagai *kokarboksilase*, yang terutama bekerja dalam kaitan dengan dekarboksilase protein untuk dekarboksilasi asam piruvat dan asam a-keto lain, seperti yang dibahas di Bab 67.

Defisiensi tiamin (*beriberi*) menyebabkan penurunan penggunaan asam piruvat dan sebagian asam amino oleh jaringan, tetapi terjadi peningkatan penggunaan lemak. Jadi, tiamin secara khusus diperlukan untuk metabolisme akhir karbohidrat dan banyak asam amino. Mungkin berkurangnya penggunaan nutrisi ini bertanggung jawab pada banyak gangguan yang berhubungan dengan defisiensi tiamin.

**Defisiensi Tiamin Menyebabkan Lesi pada Sistem Saraf Pusat dan Perifer.** Sistem saraf pusat biasanya hampir seluruhnya bergantung pada metabolisme karbohidrat untuk energinya. Pada defisiensi tiamin, penggunaan glukosa oleh jaringan saraf dapat berkurang sampai 50 hingga 60 persen dan digantikan oleh penggunaan badan keton yang dihasilkan dari metabolisme lemak. Sel neuron sistem saraf pusat sering kali memperlihatkan adanya kromatolisis dan pembengkakan selama defisiensi tiamin, kelainan yang merupakan ciri khas sel neuron dengan nutrisi yang buruk. Perubahan seperti ini dapat mengganggu hubungan banyak bagian di dalam sistem saraf pusat.

Defisiensi tiamin dapat menyebabkan degenerasi *selubung mielin serabut* saraf baik pada saraf-saraf perifer maupun sistem saraf pusat. Lesi pada saraf perifer sering kali menyebabkan saraf-saraf ini menjadi sangat teriritasi, sehingga terjadi "polineuritis", ditandai dengan nyeri yang menjalar sepanjang satu atau banyak jalur serabut saraf perifer. Jalur serabut di medula spinalis juga dapat berdegenerasi sampai kadang-kadang terjadi paralisis; bahkan bila tidak terjadi paralisis, otot menjadi atrofi, yang mengakibatkan kelemahan yang berat.

**Defisiensi Tiamin Melemahkan Jantung dan Menyebabkan Vasodilitasi perifer.** Orang dengan defisiensi tiamin yang berat akhirnya dapat mengalami *gagal jantung* karena kelemahan otot jantung. Lebih jauh, kembalinya darah ke jantung dapat meningkat sampai dua kali dari normal. Keadaan ini. terjadi karena defisiensi tiamin menyebabkan *vasodilatasi perifer* di sepanjang sistem sirkulasi, mungkin sebagai akibat menurunnya pelepasan energi metabolisme dalam jaringan, menimbulkan dilatasi pembuluh setempat. Efek kardiak pada defisiensi tiamin sebagian disebabkan oleh tingginya aliran darah yang kembali ke jantung, dan sebagian karena kelemahan primer otot jantung. *Edema perifer* dan asites juga terjadi dengan hebat pada sebagian orang dengan defisiensi tiamin, terutama karena gagal jantung.

**Defisiensi Tiamin Menyebabkan Gangguan Saluran Cerna.** Gejala-gejala saluran cerna pada defisiensi tiamin adalah gangguan pencernaan, konstipasi berat, anoreksia, atoni usus, dan hipoklorhidria. Semua gejala ini mungkin disebabkan oleh kegagalan otot polos dan kelenjar traktus gastrointestinal untuk menghasilkan energi yang cukup dari metabolisme karbohidrat.

Gambaran keseluruhan defisiensi tiamin, yang terdiri atas polineuritis, gejala-gejala kardiovaskular, dan gangguan saluran cerna, sering kali disebut sebagai beriberi terutama jika gejala kardiovaskularnya mencolok.

### Niasin

Niasin, yang juga disebut *asam nikotinat*, bekerja di dalam tubuh sebagai koenzim dalam bentuk nikotinamida adenin dinukleotida (NAD), dan nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADP). Koenzim-koenzim ini adalah akseptor hidrogen; koenzim ini ber-

ikatan dengan atom hidrogen pada saat dikeluarkan dari zat makanan oleh banyak jenis dehidrogenase. Kerja khusus koenzim-koenzim tersebut dibahas pada Bab 67. Jika terjadi defisiensi niasin, maka kecepatan dehidrogenasi normal tidak dapat dipertahankan; sehingga penghantaran energi secara oksidatif dari bahan makanan menjadi unsur fungsional sel juga tidak akan berlangsung dengan kecepatan yang normal.

Pada stadium awal defisiensi niasin, kelainan fisiologis yang sederhana seperti kelemahan otot dan sekresi kelenjar yang buruk dapat terjadi, tetapi pada defisiensi niasin yang berat, dapat terjadi kematian jaringan yang nyata. Tampak lesi patologis di banyak bagian sistem saraf pusat, dan dapat terjadi demensia permanen atau mungkin muncul beragam jenis psikosis. Selain itu, kulit mengalami penebalan yang berdeskuamasi, berpigmen pada bagian-bagianyang terpapar iritasi mekanis atau terkena radiasi sinar matahari; sehingga, kelihatannya orang dengan defisiensi niasin, kulitnya tidak mampu memperbaiki kerusakan akibat iritasi.

Defisiensi niasin menyebabkan iritasi dan inflamasi selaput lendir mulut dan bagian saluran cerna lain secara hebat, menimbulkan banyak kelainan pencernaan yang menyebabkan pendarahan saluran cerna yang luas pada kasus yang parah. Mungkin keadaan di atas disebabkan oleh depresi metabolisme epitel saluran cerna yang umum dan kegagalan perbaikan epitel yang wajar.

Keadaan klinis yang disebut *pelagra* dan penyakit pada anjing yang disebut *lidah hitam*, disebabkan terutama oleh defisiensi niasin. Pelagra sering berulang pada orang yang makanan pokoknya jagung, karena jagung sangat sedikit mengandung asam amino triptofan, yang hanya dapat sedikit diubah menjadi niasin di dalam tubuh.

### Riboflavin (Vitamin $B_2$)

Riboflavin biasanya berikatan dengan asam fosfat di dalam jaringan untuk membentuk dua koenzim, *flavin mononukleotida* (FMN), dan *flavin adenin dinukieotida* (FAD). Kedua koenzim ini bekerja sebagai pembawa hidrogen dalam sistem oksidatif mitokondria yang penting. NAD, bekerja sehubungan dengan dehidrogenase spesifik, biasanya menerima hidrogen yang dipindahkan dari berbagai zat makanan dan kemudian menghantarkan hidrogen pada FMN atau FAD; akhirnya, hidrogen dilepaskan sebagai ion ke dalam matriks mitokondria untuk dioksidasi oleh oksigen (dijelaskan di Bab 67).

Defisiensi riboflavin pada binatang percobaan menyebabkan dermatitis yang parah, muntah-muntah, diare, spastisitas otot yang berat, yang akhirnya menjadi kelemahan otot, koma, dan penurunan suhu tubuh, lalu kematian. Jadi, defisiensi riboflavin yang berat dapat menyebabkan banyak gejala yang sama dengan kekurangan niasin dalam diet; kemungkinan, kelemahan yang terjadi pada setiap kasus disebabkan oleh proses oksidasi di dalam sel tubuh yang secara umum tertekan.

Pada manusia, tidak diketahui terdapat kasus defisiensi riboflavin yang cukup berat sehingga mengakibatkan kelemahan yang nyata seperti diperlihatkan pada binatang percobaan, tetapi defisiensi riboflavin ringan mungkin sering terjadi. Defisiensi seperti itu dapat menyebabkan gangguan pencernaan, rasa terbakar pada kulit dan mata, pecahnya sudut mulut, nyeri kepala, depresi mental, mudah lupa, dan lain-lain.

Walaupun manifestasi defisiensi riboflavin biasanya relatif ringan, defisiensi ini sering terjadi berhubungan dengan defisiensi tiamin, niasin, atau keduanya. Banyak sindrom defisiensi, meliputi *pelagra*, *beriberi, sprue,* dan *kwasiorkor*, mungkin disebabkan oleh kombinasi defisiensi sejumlah vitamin, serta aspek malnutrisi yang lain.

### Vitamin $B_{12}$

Beberapa senyawa *kobalamin* yang mempunyai gugus prostetik umum, seperti digambarkan di bawah, menunjukkan apa yang disebut sebagai aktivitas vitamin B12. Perhatikan bahwa gugus prostetik berisi kobalt, yang mempunyai ikatan yang serupa dengan besi di dalam molekul hemoglobin. Tampaknya atom kobalt berfungsi dalam cara yang hampir sama dengan fungsi atom besi yaitu berikatan secara reversibel dengan zat lain.

**Defisiensi Vitamin $B_{12}$ Menyebabkan Anemia Pernisiosa.** Vitamin $B_{12}$ menjalankan beberapa fungsi metabolisme, bertindak sebagai koenzim akseptor hidrogen. Fungsi vitamin ini yang paling utama adalah bekerja sebagai koenzim untuk mereduksi ribonukleotida menjadi deoksiribonukleotida, satu langkah yang dibutuhkan dalam replikasi gen. Hal ini dapat menjelaskan fungsi utama vitamin $B_{12}$: (1) meningkatkan pertumbuhan serta (2) meningkatkan pembentukan dan pematangan sel darah merah. Fungsi sel darah merah ini dijelaskan secara terperinci di Bab 32 sehubungan dengan anemia pernisiosa, satu jenis anemia yang disebabkan oleh kegagalan pematangan sel darah merah, jika terjadi kekurangan vitamin $B_{12}$.

**Defisiensi Vitamin $B_{12}$ Menyebabkan Demielinasi Serabut Saraf Besar pada Medula Spinalis.** Demielinasi serabut saraf pada orang dengan defisiensi vitamin $B_{12}$ terjadi terutama di kolumna posterior, dan kadang-kadang kolumna lateral medula spinalis. Akibatnya, banyak pasien anemia pernisiosa menderita kehilangan sensasl perifer, dan pada kasus yang berat, bahkan menjadi lumpuh.

Penyebab defisiensi vitamin $B_{12}$ yang umum bukan karena kurangnya vitamin ini dalam makanan, melainkan karena defisiensi pembentukan *faktor intrinsik*, yang biasanya disekresi oleh sel parietal kelenjar lambung dan penting untuk absorpsi vitamin $B_{12}$ oleh mukosa ileum. Hal ini dibahas di Bab 32 dan Bab 66.

### Asam Folat (Asam Pteroilglutamat)

Beberapa asam pteroilglutamat menunjukkan "efek asam folat:" Asam folat berfungsi sebagai pembawa gugus hidroksimetil dan formil. *Barangkali manfaat asam folat yang paling penting dalam tubuh adalah dalam sintesis purin dan timin, yang dibutuhkan untuk pembentukan DNA.* Oleh sebab itu, asam fulat, seperti vitamin B12, dibutuhkan untuk repilika gen seluler. Hal ini dapat menjelaskan salah satu fungsi paling penting asam folat untuk menunjang pertumbuhan. Memang, jika asam folat tidak dalam makanan, maka hewan hanya tumbuh sedikit.

Asam folat bahkan merupakan penunjang pertumbuhan yang lebih kuat daripada vitamin $B_{12}$, dan seperti vitamin $B_{12}$, juga penting untuk pematangan sel darah merah, seperti dibahas di Bab 32. Akan tetapi, vitamin Budan asam folat masing-masing melakukan fungsi kimia yang spesifik dan berbeda dalam menunjang pertumbuhan dan pemetengan set darah merah. Salah satu efek yang paling nyata pada defisiensi asam folat adalah terjadinya anemia makrositik yang hampir identik dengan anemia pernisiosiosa. Anemia ini sering dapat diobati secara efektif dengan asam folat saja.

### Piridoksin (Vitamin B6)

Piridoksin terdapat dalam bentuk fosfat piridoksin di dalam sel dan berfungsi sebagai koenzim pada banyak reaksi kimia yang berhubungan dengan metabolisme asam amino dan protein. Peran piridoksin yang paling penting yaitu sebagai koenzim dalam proses transaminasi untuk sintesis asam amino. Sebagai akibatnya, piridoksin memainkan banyak peranan penting dalam metabolisme, tenutama dalam metabolisme protein. Selain itu, diyakini bahwa piridoksin bekerja pada pengangkutan beberapa asam amino melintasi membran sel.

Kekurangan piridoksin dalam makanan pada hewan tingkat rendah dapat menyebabkan dermatitis, penurunan laju pertumbuhan,

berkembangnya perlemakan hati, anemia, dan adanya deteriorasi mental. Pada anak, kadang-kadang defisiensi piridoksin menyebabkan kejang, dermatitis, dan gangguan saluran cerna seperti mual dan muntah

### Asam Pantotenat

Asam pantotenat terutama diubah menjadi *koenzim A* di tubuh, yang mempunyai banyak peran metabolisme dalam sel. Dua peran tersebut dibahas panjang lebar dalam Bab 67 dan 68, yaitu (1) konversi asam piruvat dekarboksilasi menjadi asetil-KoA sebelum masuk ke dalam sildus asam sitrat, dan (2) degradasi molekul asam lemak menjadi banyak molekul asetil-KoA. *Jadi, kekurangan asam pantotenat dapat menyebabkan baik metabolisme karbohidrat maupun lemak menjadi tertekan.*

Defisiensi asam pantotenat pada hewan tingkat rendah dapat menyebabkan hambatan pertumbuhan, kegagalan reproduksi, pemutihan rambut, dermatitis, perlemakan hati, dan nekrosis adrenokorteks hemoragis. Pada manusia, tidak pernah dibuktikan adanya sindrom defisiensi yang pasti, diperkirakan karena hampir dalam setiap jenis makanan ditemukan vitamin ini, dan karena sejumlah kecil vitamin ini mungkin dapat disintesis di dalam tubuh. Hal ini tidak berarti bahwa asam pantotenat tidak penting dalam sistem metabolisme tubuh; tentu saja, barangkali vitamin ini sama pentingnya dengan vitamin yang lain.

### Asam Askorbat (Vitamin C)

**Defisiensi Asam Askorbat Melemahkan Serabut Kolagen Seluruh Tubuh.** Asam askorbat penting untuk mengaktifkan enzim *prolil hidroksilase*, yang menunjang tahap hidroksilasi dalam pembentukan hidroksiprolin, suatu unsur integral kolagen. Tanpa asam askorbat, maka serabut kolagen yang terbentuk di semua jaringan tubuh menjadi cacat dan lemah. Oleh sebab itu, vitamin ini penting untuk pertumbuhan dan kekuatan serabut di jaringan subkutan, kartilago, tulang, dan gigi.

**Defisiensi Asam Askorbat Menyebabkan Skorbut.** Defisiensi asam askorbat selama 20 sampai 30 minggu, seperti yang sering terjadi dalam pelayaran yang lama di masa lalu, dapat menyebabkan skorbut. Salah satu efek *skorbut* yang paling penting adalah *kegagalan penyembuhan luka.* Hal ini disebabkan oleh kegagalan sel, untuk menyimpan fibril kolagen dan zat perekat interselular. Sebagai akibatnya, penyembuhan luka yang biasanya hanya memerlukan waktu beberapa hari, mungkin jadi memerlukan waktu beberapa bulan.

Kekurangan asam askorbat juga menyebabkan *terhentinya pertumbuhan tulang.* Sel dari epifise yang sedang tumbuh terus berproliferasi, tetapi tidak ada kolagen baru yang terdapat di antara sel, dan tulang mudah fraktur pada titik pertumbuhan karena kegagalan tulang untuk berosifikasi. Juga, bila terjadi fraktur pada tulang yang sudah terosifikasi pada pasien dengan defisiensi asam askorbat, maka osteoblas tidak dapat membentuk matriks tulang yang baru. Akibatnya, tulang yang fraktur tidak dapat sembuh.

*Dinding pembuluh darah menjadi sangat rapuh pada skorbut*, karena (1) kegagalan sel endotel untuk saling merekat satu sama lain dengan baik, dan (2) kegagalan untuk terbentuknya fibril kolagen yang biasanya terdapat di dinding pembuluh darah. Kapiler terutama mudah sekali mengalami ruptur, dan sebagai akibatnya, terjadi banyak perdarahan petekie kecil di seluruh tubuh. Perdarahan di bawah kulit dapat menyebabkan bercak purpura, kadang-kadang di seluruh permukaan tubuh. Untuk memeriksa defisiensi asam askorbat, seseorang dapat memperlihatkan perdarahan petekie dengan cara memompa manset tekanan darah di lengan atas; hal ini akan menyumbat aliran balik darah, meningkatkan tekanan kapiler, dan terjadi bercak merah pada lengan bawah, jika terjadi kekurangan asam askorbat yang cukup berat.

Pada skorbut yang hebat, kadang-kadang terjadi fragmentasi sel otot; terjadi lesi pada gusi yang disertai dengan gigi goyang; timbul infeksi mulut; dan muntah darah, feses berdarah, dan dapat terjadi perdarahan otak. Akhirnya, sering kali terjadi demam tinggi sebelum timbul kematian.

### Vitamin D

*Vitamin D meningkatkan absorpsi kalsium dari saluran cerna dan juga membantu mengontrol penyimpanan kalsium di tulang.* Mekanisme bagaimana vitamin D meningkatkan absorpsi kalsium terutama dengan menunjang transpor aktif kalsium melalui epitel ileum. Vitamin D terutama meningkatkan pembentukan protein pengikat-kalsium di sel epitel usus yang membantu absorpsi kalsium. Fungsi spesifik vitamin D berkaitan dengan keseluruhan metabolisme kalsium tubuh dan pembentukan tulang, dibahas di Bab 79.

### Vitamin E

Beberapa senyawa yang terkait memperlihatkan apa yang disebut sebagai aktivitas vitamin E. Jarang sekali ditemukan kasus defisiensi vitamin E pada manusia. Pada hewan percobaan, kekurangan vitamin E dapat menyebabkan degenerasi epitel germinal pada testis, sehingga dapat menyebabkan sterilitas pada hewan jantan. Kekurangan vitamin E juga dapat menyebabkan resorpsi janin setelah konsepsi pada hewan betina. Akibat efek-efek defisiensi vitamin E ini, maka vitamin E kadang-kadang disebut sebagai "vitamin antisterilitas." Defisiensi vitamin E mencegah pertumbuhan yang normal dan sering menyebabkan degenerasi sel tubulus ginjal dan sel otot.

*Vitamin E diyakini memainkan peranan perlindungan untuk mencegah oksidasi lemak tak jenuh.* Bila tidak ada vitamin E, jumlah lemak tak jenuh di dalam sel berkurang, menimbulkan kelainan struktur dan fungsi dari organel selular seperti mitokondria, lisosom, dan bahkan membran seL

### Vitamin K

Vitamin K merupakan kofaktor penting untuk enzim hati yang menambahkan kelompok karboksil ke faktor II (protrombin), VII (prokonvertin), IX, dan X, yang semuanya penting pada koagulasi darah. Tanpa karboksilasi ini, faktor-faktor koagulasi ini tidak aktif. Oleh karena itu, bila terjadi defisiensi vitamin K, pembekuan darah terhambat. Fungsi vitamin ini dan hubungannya dengan beberapa antikoagulan, seperti dikumarol, telah dibahas secara lebih detail pada Bab 36.

Beberapa senyawa lainnya, baik yang alamiah maupun sintetis, juga memperlihatkan aktivitas vitamin K. Oleh karena vitamin K disintesis oleh bakteri dalam kolon, sangat jarang dijumpai seseorang yang mempunyai kecenderungan perdarahan karena defisiensi vitamin K di dalam makanan. Akan tetapi, jika bakteri kolon dihancurkan akibat pemberian sejumlah besar obat antibiotik, maka defisiensi vitamin K segera terjadi karena tidak adanya senyawa ini dalam makanan normal.

## Metabolisme Mineral

Fungsi kebanyakan mineral, seperti natrium, kalium, klorida, telah dibicarakan menurut topik-topik yang sesuai dalam buku ini. Hanya fungsi mineral spesifik yang tidak dibahas di tempat lain yang akan dibahas di sini. Kandungan sebagian besar mineral tubuh yang penting terdaftar pada Tabel 71-4, dan kebutuhan harian mineral-mineral ini terdaftar pada Tabel 71-5.

**Tabel 71-4** Rata-Rata Kandungan Zat pada Pria Dewasa dengan Berat badan 70 kg

| Penyusun | Jumlah (gram) |
|---|---|
| Air | 41,400 |
| Lemak | 12,600 |
| Protein | 12,600 |
| Karbohidrat | 300 |
| Natrium | 63 |
| Kalium | 150 |
| Kalsium | 1,160 |
| Magnesium | 21 |
| Klorida | 85 |
| Fosfor | 670 |
| Sulfur | 112 |
| Besi | 3 |
| Yodium | 0.014 |

**Tabel 71-5** Rata-Rata jJumlah Kebutuhan Mineral Harian untuk Orang Dewasa

| Mineral | Jumlah |
|---|---|
| Natrium | 3.0 g |
| Kalium | 1.0 g |
| Klorida | 3.5 g |
| Kalsium | 1.2 g |
| Fosfor | 1.2 g |
| Besi | 18.0 mg |
| Yodium | 150.0 µg |
| Magnesium | 0.4 g |
| Kobalt | Tidak diketahui |
| Tembaga | Tidak diketahui |
| Mangan | Tidak diketahui |
| Seng | 15 mg |

**Magnesium**. Magnesium ditemukan sekitar seperenam jumlah kalium dalam sel. Magnesium dibutuhkan sebagai katalis pada kebanyakan reaksi enzimatik intrasel, terutama yang berkaitan dengan metabolisme karbohidrat.

Konsentrasi magnesium di cairan ekstraselular rendah, hanya 1,8 sampai 2,5 mEq/L. Peningkatan konsentrasi magnesium ekstrasel akan menekan aktivitas sistem saraf serta menekan kontraksi otot rangka. Efek yang terakhir dapat dihambat dengan pemberian kalsium. Konsentrasi magnesium yang rendah menyebabkan peningkatan iritabilitas sistem saraf, vasodilatasi perifer, dan aritmia jantung, terutama setelah infark miokard akut.

**Kalsium.** . Kalsium terdapat dalam tubuh, terutama dalam bentuk kalsium fosfat dalam tulang. Materi ini dibahas secara terperinci di Bab 79, seperti juga kandungan kalsium cairan ekstraselular. Kelebihan jumlah ion kalsium dalam cairan ekstraselular dapat menyebabkan jantung berhenti pada saat sistol dan dapat bekerja sebagai faktor depresan bagi penyakit kejiwaan. Pada sisi ekstrem yang lain, kadar kalsium yang rendah dapat menyebabkan lepasnya muatan serabut saraf secara spontan, sehingga menyebabkan tetani, yang akan dibicarakan di Bab 79.

**Fosfor.** *Fosfat adalah anion utama cairan intraselular*. Fosfat mempunyai kemampuan berkombinasi bolak-balik dengan sejumlah besar sistem koenzim dan juga dengan sejumlah besar senyawa lain yang penting pada proses metabolisme. Kebanyakan reaksi fosfat yang penting telah dibahas pada topik-topik lain buku ini, terutama yang berkaitan dengan fungsi adenosin trifosfat, adenosin difosfat, fosfokreatin, dan sebagainya. Selain itu, tulang mengandung sejumlah besar kalsium fosfat, yang akan dibahas di Bab 79.

**Besi.** Fungsi besi di dalam tubuh, terutama berkaitan dengan pembentukan hemoglobin, dibahas di Bab 32. *Dua pertiga besi dalam tubuh terdapat dalam bentuk hemoglobin,* walaupun sejumlah kecil terdapat dalam bentuk yang lain, terutama di hati dan sumsum tulang. Pembawa elektron yang mengandung besi (terutama sitokrom) terdapat dalam mitokondria semua sel tubuh dan penting pada sebagian besar oksidasi yang terjadi di dalam set. Oleh sebab itu, besi mutlak penting baik untuk transpor oksigen ke jaringan, maupun untuk mempertahankan sistem oksidatif di dalam set jaringan, tanpa besi, kehidupan akan berhenti dalam beberapa detik.

**Mikronutnien Penting dalam Tubuh**. Beberapa nutrien terdapat di dalam tubuh dalam jumlah sangat kecil, sehingga disebut sebagai *mikronutrien.* Jumlah nutrien ini dalam makanan juga sangat kecil. Ternyata tanpa salah satu mikronutrien ini, akan terjadi sindrom defisiensi yang spesifik. Tiga mikronutrien yang paling penting adalah yodium, seng, dan fluor.

**Yodium.** Mikronutrien yang paling terkenal adalah yodium. Mikronutrien ini dibahas di Bab 76 sehubungan dengan pembentukan dan fungsi hormon tiroid; seperti digambarkan pada Tabel 71-4, seluruh tubuh rata-rata hanya mengandung 14 mg. Yodium merupakan nutrien esensial untuk pembentukan *tiroksin* dan *triiodotironin*, dua hormon esensial untuk mempertahankan laju metabolisme normal di seluruh sel.

**Seng.** Seng adalah bagian integral dari sebagian besar enzim, salah satu yang penting adalah *karbonik anhidrase*, yang khusus terdapat dalam konsentrasi yang tinggi di sel darah merah. Enzim ini yang bertanggung jawab pada penggabungan cepat karbon dioksida dengan air di sel darah merah pada peredaran darah kapiler perifer, serta untuk pelepasan cepat karbon dioksida dari darah kapiler paru ke dalam alveoli. Karbonik anhidrase juga terdapat dalam jumlah besar di dalam mukosa gastrointestinal, tubulus renalis, dan sel epitel kebanyakan kelenjar tubuh. Akibatnya, seng dalam jumlah kecil merupakan unsur esensial untuk kinerja kebanyakan reaksi yang berkaitan dengan metabolisme karbon dioksida.

Seng juga merupakan komponen *laktat dehidrogenose*, dan karena itu penting untuk konversi antara asam piruvat dan asam laktat. Akhirnya, seng merupakan komponen beberapa *peptidase*, dan penting untuk pencernaan protein di saluran cerna.

**Fluor.** Fluor tampaknya bukan mikronutnien yang penting di dalam metabolisme, tetapi keberadaan sejumlah kecil fluor di dalam tubuh selama kehidupan, saat gigi dibentuk, akan melindungi gigi dari karies. Fluor tidak membuat gigi menjadi kuat, tetapi memiliki efek yang masih kurang dipahami dalam menekan proses kariogenik. Telah diperkirakan bahwa fluor dideposit dalam kristal hidroksiapatit email gigi dan bersenyawa dengannya, dan oleh sebab itu menghambat kerja berbagai logam renik yang diperlukan untuk

untuk mengaktifkan enzim bakteri yang menyebabkan karies. Oleh sebab itu, bila terdapat fluor, enzim tetap tidak aktif dan tidak menimbulkan karies.

Asupan fluor yang berlebihan dapat menyebabkan *fluorosis*, yang tampak dalam gejala ringan berupa gigi-geligi dengan bercak-bercak *(mottled teeth)*, dan dalam keadaan berat, tulang yang membesar. Telah didalilkan bahwa dalam keadaan ini, fluor bergabung dengan logam renik pada sebagian enzim metabolisme, termasuk fosfatase, sehingga berbagai sistem metabolisme menjadi tidak aktif sebagian. Menurut teori ini, gigi-geligi dengan bercak dan tulang yang membesar disebabkan oleh kelainan sistem enzim dalam odontoblas dan osteoblas. Walaupun gigi-geligi dengan bercak sangat resistan terhadap timbulnya karies, kekuatan struktural gigi-geligi ini dapat sangat berkurang karena proses pembercakan.

## Daftar Pustaka


Bray GA: Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety,JClin Endocrinol Metab 93(11 Suppl 1):581, 2008.

Coll AP: Effects of pro-opiomelanocortin (POMC) on food intake and body weight: mechanisms and therapeutic potential?, Clin Sci (Lond) 113:171, 2007.

Cone RD: Studies on the physiological functions of the melanocortin system, *Endocr Rev* 27:736, 2006.

da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE: Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin, *Hypertension* 43:1312, 2004.

Davy KP, Hall JE: Obesity and hypertension: two epidemics or one?, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R803, 2004.

Farooqi IS, O'Rahilly S: Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:569, 2008.

Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals, *Nature* 395:763, 1998.

Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294(5):E817, 2008. Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity, *Hypertension* 4:625, 2003. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.

Hall JE, Jones DW: What can we do about the "epidemic" of obesity, *Am J Hypertens* 15:657, 2002.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2007.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D, *Physiol Rev* 78:1193, 1998.

Laviano A, Inui A, Marks DL, et al: Neural control of the anorexia-cachexia syndrome, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E1000, 2008.

Lucock M: Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention?, *BMJ* 328:211, 2004.

Marty N, Dallaporta M, Thorens B: Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis, *Physiology (Bethesda)* 22:241, 2007.

Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al: Central nervous system control of food intake and body weight, *Nature* 443:289, 2006.

National Institutes of Health: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*, Bethesda MD, 1998, National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm.

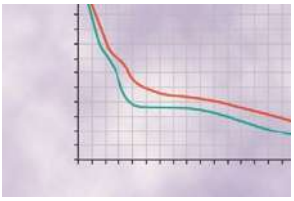
Powers HJ: Riboflavin (vitamin $B_2$) and health, *Am J Clin Nutr* 77:1352, 2003.

Tallam LS, da Silva AA, Hall JE: Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin, *Hypertension* 48:58, 2006.

Woods SC, D'Alessio DA: Central control of body weight and appetite, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S37, 2008.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Energetika dan Laju Metabolisme



## Fungsi Adenosin Trifosfat sebagai "Alat Bayar Energi" dalam Metabolisme

Karbohidrat, lemak, dan protein, dapat dipakai seluruhnya oleh sel untuk membentuk sejumlah besar adenosin trifosfat (ATP), yang dapat dipakai sebagai sumber energi untuk berbagai fungsi sel lainnya. Oleh sebab itu, ATP disebut sebagai "alat bayar" energi dalam metabolisme sel. Sesungguhnya, pemindahan energi dari bahan makanan ke sistem sel yang paling fungsional hanya dapat dilakukan melalui medium ATP ini (atau nukleotida guanosin trifosfat (GTP) yang mirip). Berbagai sifat ATP telah dijelaskan di Bab 2.

Sifat ATP yang membuatnya bernilai tinggi sebagai suatu alat bayar energi adalah besarnya energi bebas (kira-kira 7.300 kalori, atau 7,3 Kalori [kilokalori], tiap mol pada keadaan standar, dan sebanyak 12.000 kalori pada keadaan fisiologis) yang terdapat dalam tiap dua ikatan fosfat berenergi tinggi tersebut. Jumlah energi pada tiap ikatan, ketika dilepaskan melalui pemecahan ATP, cukup untuk menyebabkan terjadinya hampir semua reaksi kimia dalam tubuh jika transfer energi yang sesuai dapat tercapai. Beberapa reaksi kimia yang membutuhkan energi ATP hanya memakai beberapa ratus kalori dari 12.000 kalori yang tersedia, dan sisa energi ini kemudian hilang dalam bentuk panas.

**ATP Dibentuk dari Pembakaran Karbohidrat, Lemak, dan Protein.** Pada bab sebelumnya, kita telah membahas pemindahan energi dari beraneka ragam bahan makanan menjadi ATP. Sebagai ringkasan, ATP diproduksi dari berbagai proses berikut ini.

1. *Pembakaran karbohidrat—terutama* glukosa, namun juga gula lain dalam jumlah yang lebih sedikit seperti fruktosa; pembakaran tersebut berlangsung dalam sitoplasma sel melalui proses anaerobik glikolisis dan di dalam mitokondria sel melalui *siklus asam sitrat (Krebs) aerobik.*
2. Pembakaran asam lemak dalam mitokondria sel melalui *oksidasi-beta.*
3. *Pembakaran protein,* yang membutuhkan hidrolisis pada komponen asam amino dan pemecahan asam amino tersebut menjadi senyawa intermedia pada siklus asam sitrat yang kemudian menjadi asetil koenzim A dan karbon dioksida.

**ATP Memberi Energi bagi Sintesis Komponen-Komponen Selular.** Di antara proses intrasel paling penting yang membutuhkan ATP adalah pembentukan ikatan peptida antar-asam amino selama sintesis protein. Ikatan peptida yang berbeda, bergantung kepada tipe asam amino yang berikatan membutuhkan 500 sampai 5.000 kalori energi tiap mol. Dari pembicaraan tentang sintesis protein di Bab 3 ingat bahwa empat ikatan fosfat berenergi tinggi dipisahkan selama rangkaian reaksi yang dibutuhkan untuk membentuk tiap rantai peptida. Reaksi ini menghasilkan total 48.000 kalori energi, yang jauh lebih besar daripada 500 sampai 5.000 kalori yang sudah tersimpan dalam tiap rantai peptida.

Energi ATP juga dipakai dalam sintesis glukosa dari asam laktat dan dalam sintesis asam lemak dari asetil koenzim A. Selain itu, energi ATP dipakai untuk sintesis kolesterol, fosfolipid, hormon, dan hampir semua zat lain di dalam tubuh. Bahkan, ureum yang dikeluarkan dari ginjal membutuhkan ATP untuk pembentukannya dari amonia. Orang mungkin heran mengapa energi dikeluarkan untuk membentuk ureum yang kemudian langsung dikeluarkan dari tubuh. Akan tetapi, mengingat sifat amonia yang sangat toksik dalam tubuh, dapat dimengerti pentingnya reaksi ini, untuk mempertahankan konsentrasi amonia cairan tubuh pada kadar yang rendah.

**ATP Memberi Energi Kontraksi Otot.** Kontraksi otot tidak akan terjadi tanpa energi ATP. Miosin, salah satu protein kontraktil serabut otot yang penting, bekerja sebagai enzim yang menyebabkan pemecahan ATP menjadi adenosin difosfat (ADP), sehingga melepaskan energi yang dibutuhkan untuk terjadinya kontraksi. Dalam keadaan normal hanya sejumlah kecil ATP dipecah di dalam otot bila tidak terjadi kontraksi otot, tetapi kecepatan pemakaian ATP ini dapat meningkat sampai 150 kali keadaan istirahat dalam kontraksi maksimal yang singkat. Mekanisme mengenai bagaimana energi ATP dipakai untuk menimbulkan kontraksi otot telah dibicarakan pada Bab 6.

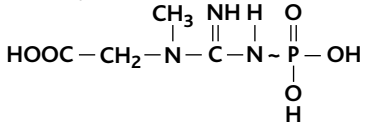
**ATP Memberi Energi Transpor Aktif Melewati Membran.** Di Bab 4, 27, dan 65, telah dibicarakan mengenai transpor aktif elektrolit dan berbagai nutrien melalui membran sel dan dari tubulus ginjal serta saluran pencernaan ke dalam darah. Kita amati bahwa transpor aktif sebagian besar elektrolit dan zat seperti glukosa, asam amino, dan asetoasetat dapat terjadi melawan gradien elektrokimia, walaupun difusi alami zat tersebut terjadi dari arah yang berlawanan. Untuk melawan gradien elektrokimia tersebut dibutuhkan energi yang disediakan oleh ATP.

**ATP Memberi Energi Sekresi Kelenjar.** Prinsip yang sama dipakai untuk sekresi kelenjar seperti absorpsi zat-zat melawan gradien konsentrasi, karena energi dibutuhkan untuk memekatkan zat saat disekresi oleh sel kelenjar. Selain itu, energi juga dibutuhkan untuk sintesis senyawa organik yang akan disekresi.

**ATP Memberi Energi Hantaran Saraf.** Energi yang dipakai selama penyebaran impuls saraf berasal dari potensial energi yang disimpan dalam bentuk perbedaan konsentrasi ion membran. Konsentrasi tersebut, yaitu konsentrasi kalium yang tinggi di bagian dalam serat dan konsentrasi yang rendah di luar serat akan membentuk suatu cadangan energi. Selain itu, konsentrasi natrium yang tinggi di luar membran dan konsentrasi yang rendah di dalam membran merupakan cadangan energi lain. Energi yang diperlukan untuk melewatkan setiap potensial aksi di sepanjang membran serat diperoleh dari cadangan energi ini, dengan sedikit pengeluaran kalium dari sel dan pemasukan natrium ke dalam sel selama tiap-tiap potensial aksi. Akan tetapi, sistem transpor aktif yang diberi energi oleh ATP ini kemudian akan mengangkut kembali ion melewati membran ke posisi semula.

### Fosfokreatin Berfungsi sebagai Depot Penyimpanan Cadangan Energi dan Sebagai "Penyangga ATP"

Walaupun ATP sangat penting sebagai agen pengganda untuk transfer energi, zat ini bukan merupakan cadangan ikatan fosfat berenergi tinggi yang paling banyak di dalam sel. *Fosfokreatin,* yang juga mengandung ikatan fosfat berenergi tinggi, jumlahnya tiga sampai delapan kali lebih berlimpah daripada ATP. Selain itu, ikatan berenergi tinggi (—) fosfokreatin mengandung kira-kira 8.500 kalori tiap mol pada keadaan standar, dan sebanyak 13.000 kalori tiap mol pada keadaan di dalam tubuh (37°C dan konsentrasi reaktan rendah). Hasil ini sedikit lebih besar daripada 12.000 kalori tiap mol dalam setiap dua ikatan fosfat berenergi tinggi pada ATP. Rumus untuk kreatinin fosfat adalah sebagai berikut.



Tidak seperti ATP, fosfokreatin tidak dapat bekerja sebagai agen pengganda langsung untuk transfer energi di antara makanan dan sistem fungsional sel, tetapi fosfokreatin dapat saling mentransfer energi dengan ATP. Bila ATP banyak tersedia di dalam sel, sebagian besar energinya digunakan untuk menyintesis fosfokreatin, sehingga membentuk cadangan energi. Kemudian, ketika ATP mulai habis, energi dalam fosfokreatin ditransfer kembali dengan cepat menjadi ATP dan kemudian ke sistem fungsional sel. Hubungan antara ATP dan fosfokreatin yang reversibel ini dilukiskan dengan persamaan berikut.

$$\text{Fosfokreatin} + \text{ADP} \underset{}{\overset{}{\downarrow\uparrow}} \text{ATP} + \text{Kreatin}$$

Perhatikan bahwa kadar energi yang lebih tinggi pada ikatan fosfat berenergi tinggi dalam fosfokreatin (1.000 sampai 1.500 kalori tiap mol lebih besar daripada yang di dalam ATP) menyebabkan reaksi di antara fosfokreatin dan ADP berlanjut dengan cepat untuk membentuk ATP yang baru setiap saat walaupun sejumlah kecil ATP dilepaskan di tempat lain. Oleh karena itu, penggunaan ATP yang paling sedikit oleh sel menimbulkan energi dari fosfokreatin untuk menyintesis ATP baru. Efek ini mempertahankan konsentrasi ATP pada tingkat tinggi yang hampir konstan selama terdapat fosfokreatin. Oleh karena itu, kita juga dapat mengatakan bahwa sistem ATP fosfokreatin merupakan suatu sistem "penyangga" ATP. Mudah dimengerti pentingnya menjaga konsentrasi ATP agar mendekati konstan karena hampir semua kecepatan reaksi metabolik dalam tubuh bergantung kepada nilai ATP yang konstan.

### Energi Anaerobik Versus Energi Aerobik

*Energi anaerobik* berarti energi yang dapat dihasilkan dari makanan tanpa disertai pemakaian oksigen; *energi aerobik* berarti energi yang dapat dihasilkan dari makanan hanya dengan metabolisme oksidatif. Pada pembicaraan di Bab 67 sampai 69, kami catat bahwa karbohidrat, lemak, dan protein semuanya dapat dioksidasi untuk menyebabkan sintesis ATP. Akan tetapi, *karbohidrat merupakan satu-satunya makanan bermakna yang dapat dipakai untuk menghasilkan energi tanpa pemakaian oksigen;* pelepasan energi ini terjadi selama pemecahan glikolitik glukosa atau glikogen membentuk asam piruvat. Untuk tiap mol glukosa yang dipecah menjadi asam piruvat, terbentuk dua mol ATP. Akan tetapi, bila glikogen yang disimpan di dalam sel dipecah menjadi asam piruvat, tiap mol glukosa dalam glikogen menghasilkan sampai 3 mol ATP. Penyebab perbedaan ini adalah bahwa glukosa bebas yang memasuki sel harus difosforilasi dengan menggunakan 1 mol ATP sebelum glukosa tersebut mulai dipecah; hal ini tidak berlaku bagi glukosa yang berasal dari glikogen, sebab glukosa tersebut berasal dari glikogen yang sudah berada dalam keadaan fosforilasi tanpa penambahan pemakaian ATP. *Dengan demikian, sumber energi yang paling bat k pada keadaan anaerobik adalah simpanan glikogen dalam sel.*

**Penggunaan Energi Anaerobik selama Hipoksia.** Salah satu contoh penting pemakaian energi anaerobik terjadi pada hipoksia akut. Bila seseorang berhenti bernapas, telah tersimpan sejumlah kecil oksigen dalam paru dan sejumlah tambahan tersimpan dalam hemoglobin darah. Oksigen ini cukup untuk mempertahankan proses metabolisme agar berfungsi hanya untuk kira-kira 2 menit. Kelangsungan hidup di luar waktu ini membutuhkan tambahan sumber energi. Energi ini dapat segera diperoleh dari glikolisis yaitu, glikogen sel dipecah menjadi asam piruvat, dan asam piruvat menjadi asam laktat, yang berdifusi keluar sel seperti yang telah dijelaskan di Bab 67.

**Penggunaan Energi Anaerobik selama Kerja Berat yang Tiba-Tiba Terutama Didapat dari Glikolisis.** Otot rangka dapat melakukan kerja yang sangat kuat selama beberapa detik tetapi kurang mampu melakukan kerja yang lama. Sebagian besar energi ekstra yang dibutuhkan selama kerja yang kuat tidak didapatkan dari proses oksidatif biasa karena proses tersebut terlalu lambat untuk memberikan respons. Sebaliknya, energi ekstra berasal dari sumber anaerobik: (1) ATP yang telah tersedia di dalam sel otot, (2) fosfokreatin di dalam sel, serta (3) energi anaerobik yang dilepaskan oleh pemecahan glikolitik dari glikogen menjadi asam laktat

Jumlah ATP maksimum dalam otot hanya kira-kira 5 mmol/L cairan intraselular, dan jumlah ini dapat mempertahankan kontraksi otot maksimum selama tidak lebih dari sekitar satu detik. Jumlah fosfokreatin di dalam sel adalah tiga sampai delapan kali jumlah ATP ini, tetapi meskipun menggunakan semua fosfokreatin, kontraksi maksimum hanya dapat dipertahankan selama 5 sampai 10 detik.

Pelepasan energi melalui glikolisis dapat terjadi lebih cepat daripada pelepasan energi oksidatif. Akibatnya, sebagian besar energi ekstra yang dibutuhkan selama kerja yang berat selama lebih dari 5 sampai 10 detik tetapi kurang dari 1 sampai 2 menit didapatkan dari glikolisis anerob. Akibatnya, kandungan glikogen otot selama kerja yang berat berkurang, sedangkan konsentrasi asam laktat darah meningkat. Setelah kerja selesai, metabolisme oksidatif dipakai untuk mengubah kembali kira-kira empat perlima asam laktat menjadi glukosa, sedangkan sisanya menjadi asam piruvat dan dipecah serta

dioksidasi dalam siklus asam sitrat. Pengubahan kembali menjadi glukosa terutama terjadi di sel hati, dan glukosa kemudian ditranspor ke dalam darah kembali ke otot, tempat glukosa tersebut disimpan sekali lagi dalam bentuk glikogen.

**Konsumsi Oksigen Tambahan Membayar Kembali Utang Oksigen setelah Kerja Berat Selesai.** Sesudah bekerja keras, orang akan terus bernapas dengan kuat dan memakai oksigen dalam jumlah besar selama beberapa menit dan kadang-kadang selama 1 jam sesudahnya. Jumlah oksigen tambahan ini dipakai: (1) untuk mengubah asam laktat, yang telah berakumulasi selama kerja, menjadi glukosa kembali; (2) untuk mengubah kembali adenosin monofosfat dan ADP menjadi ATP; (3) untuk mengubah kembali kreatin dan fosfat menjadi fosfokreatin; (4) untuk membentuk kembali konsentrasi normal ikatan oksigen dengan hemoglobin dan mioglobin; dan (5) untuk meningkatkan konsentrasi oksigen dalam paru hingga mencapai tingkat normal. Pemakaian oksigen tambahan setelah kerja disebut *membayar kembali utang oksigen.*

Prinsip utang oksigen akan dibicarakan lebih lanjut di Bab 84 dalam hubungannya dengan fisiologi olahraga; kemampuan seseorang untuk membentuk utang oksigen terutama penting pada berbagai tipe atletik.

### Rangkuman Pemakaian Energi oleh Sel

Dengan latar belakang beberapabab terakhir dan pembahasan sebelumnya, kini kita dapat membentuk gambaran keseluruhan pemakaian energi oleh sel, seperti ditunjukkan pada Gambar 72-1. Gambar ini memperlihatkan pemakaian glikogen dan glukosa secara anaerobik untuk membentuk ATP dan juga pemakaian secara aerobik senyawa yang berasal dari karbohidrat, lemak, protein, dan zat lainnya untuk membentuk ATP tambahan. Selanjutnya, ATP berada dalam keseimbangan yang reversibel dengan fosfokreatin di dalam sel, dan karena jumlah fosfokreatin lebih banyak terdapat di dalam sel daripada ATP, sebagian besar energi di dalam sel disimpan dalam bentuk ini.

Energi ATP dapat dipakai oleh berbagai fungsi sistem sel yang berbeda untuk sintesis dan pertumbuhan, kontraksi otot, sekresi kelenjar, hantaran impuls saraf, absorpsi aktif, dan aktivitas selular lainnya. Jika jumlah energi yang diperlukan untuk aktivitas selular lebih besar daripada yang dapat dihasilkan oleh metabolisme oksidatif, cadangan fosfokreatinlah yang digunakan pertama kali, dan kemudian diikuti dengan cepat oleh pemecahan glikogen secara anaerobik. Jadi, metabolisme oksidatif tidak dapat membawa energi yang sangat besar ke sel secepat yang dapat dilakukan proses anaerobik, tetapi pada penggunaan dengan kecepatan yang lebih lambat, proses oksidatif dapat berlanjut selama simpanan energi (terutama lemak) tetap ada.

## Pengaturan Pelepasan Energi dalam Sel

**Pengaturan Kecepatan Reaksi yang Dikatalisis Enzim.** Sebelum membicarakan tentang pengaturan pelepasan energi dalam sel, perlu diperhatikan prinsip dasar *pengaturan kecepatan* reaksi kimia yang dikatalisis enzim, yang merupakan jenis reaksi yang umumnya terjadi di seluruh tubuh.

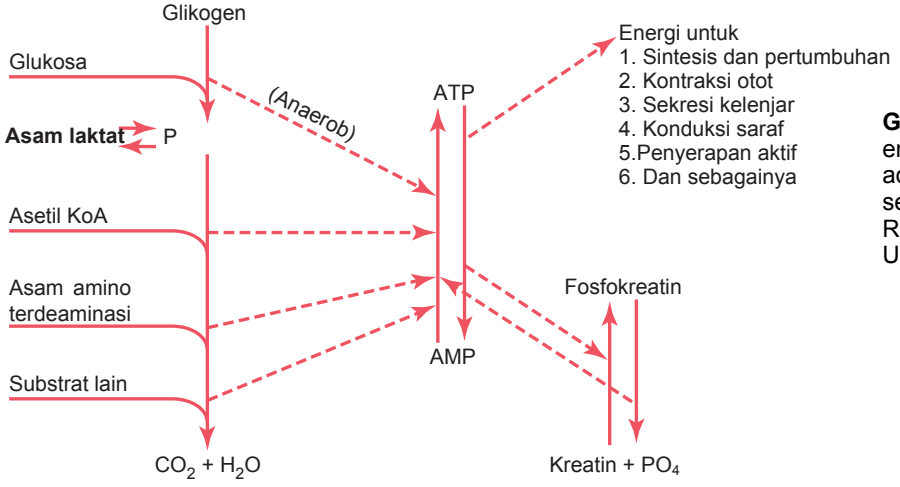
Mekanisme yang digunakan enzim untuk mengatalisis reaksi kimia adalah mula-mula enzim berikatan longgar dengan salah satu substrat reaksi. Hal ini cukup mengubah daya ikat substrat sehingga dapat bereaksi dengan zat lain. Oleh karena itu, kecepatan seluruh reaksi kimia ditentukan oleh konsentrasi enzim dan konsentrasi zat yang berikatan dengan enzim. Dasar persamaan konsep ini adalah sebagai berikut:

$$\text{Kecepatan reaksi} = \frac{K_1 \times [\text{Enzim}] \times [\text{Substrat}]}{K_2 + [\text{Substrat}]}$$

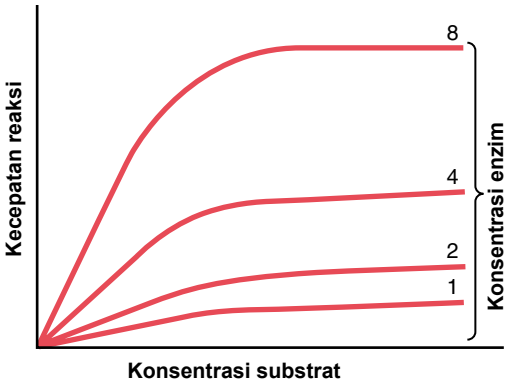
Persamaan ini disebut *persamaan Michaelis-Menten.* Gambar 72-2 menunjukkan pemakaian persamaan ini.

**Peranan Konsentrasi Enzim dalam Pengaturan Reaksi Metabolik.** Gambar 72-2 menunjukkan bahwa *bila terdapat substrat dengan konsentrasi yang tinggi,* seperti ditunjukkan pada sisi kanan gambar, kecepatan reaksi kimia ditentukan hampir seluruhnya oleh konsentrasi enzim. Dengan demikian, saat konsentrasi enzim meningkat dari nilai 1 sampai 2, 4, atau 8, kecepatan reaksi akan meningkat dengan perbandingan yang sama, seperti yang diperlihatkan oleh derajat kelengkungan yang meningkat. Sebagai contoh, bila sejumlah besar glukosa memasuki tubulus renalis pada penderita diabetes melitus yaitu, ketika glukosa ada dalam jumlah besar di dalam tubulus peningkatan kadar glukosa lebih lanjut di dalam tubulus hanya berpengaruh sedikit pada reabsorpsi glukosa, karena enzim pengangkut sudah jenuh. Pada keadaan tersebut, kecepatan reabsorpsi glukosa terbatas oleh konsentrasi enzim pengangkut di dalam sel tubulus proksimal, tidak oleh konsentrasi glukosa itu sendiri.

**Peranan Konsentrasi Substrat dalam Pengaturan Reaksi Metabolik.** Perhatikan juga dalam Gambar 72-2 bahwa ketika konsentrasi substrat menjadi cukup rendah sehingga hanya




**Gambar 72-1** Keseluruhan skema transfer energi dari makanan ke sistem asam adenilat dan kemudian ke elemen fungsional sel. (Dimodifikasi dari Soskin S. Levine R:Carbohydrate Metabolism. Chicago: University of Chicago Press, 1946, 1952.)




**Gambar 72-2** Pengaruh konsentrasi substrat dan enzim terhadap kecepatan reaksi yang dikatalisis enzim.

dibutuhkan sebagian kecil enzim dalam reaksi, kecepatan reaksi berbanding lurus dengan konsentrasi substrat dan konsentrasi enzim. Hubungan ini yang terlihat dalam absorpsi zat dari saluran pencernaan dan tubulus renalis saat konsentrasi zat rendah.

**Pembatasan Kecepatan dalam Suatu Rangkaian Reaksi.** Hampir semua reaksi kimia dalam tubuh terjadi dalam suatu rangkaian, dengan hasil dari satu reaksi bekerja sebagai substrat untuk reaksi berikutnya, dan seterusnya. Oleh karena itu, kecepatan suatu kompleks rangkaian reaksi kimia secara menyeluruh ditentukan terutama oleh kecepatan tahap reaksi yang paling lambat dalam rangkaian tersebut. Ini disebut *pembatasan kecepatan* dalam keseluruhan rangkaian.

**Konsentrasi ADP sebagai Faktor Pengatur Kecepatan pada Pelepasan Energi.** Pada keadaan istirahat, konsentrasi ADP di dalam sel sangat sedikit, sehingga reaksi kimia yang bergantung pada ADP sebagai salah satu substrat berjalan cukup lambat. Reaksi kimia tersebut meliputi semua jalur metabolisme oksidatif yang melepaskan energi dari makanan, demikian juga semua jalur pelepasan energi lain dalam tubuh. Jadi, ADP *adalah faktor utama pembatas-kecepatan* untuk hampir semua metabolisme energi tubuh.

Bila sel menjadi aktif, tanpa memperhatikan jenis aktivitas, ATP diubah menjadi ADP, sehingga meningkatkan konsentrasi ADP sebanding dengan tingkat aktivitas sel. ADP ini kemudian secara otomatis meningkatkan kecepatan semua reaksi metabolisme pelepasan energi dari makanan. Jadi, melalui proses yang sederhana ini, jumlah energi yang dilepaskan di dalam sel diatur oleh derajat aktivitas sel. Bila tidak ada aktivitas selular, pelepasan energi berhenti karena semua ADP segera menjadi ATP.

## Laju Metabolisme

*Metabolisme* tubuh secara sederhana berarti semua reaksi kimia di dalam semua sel tubuh, dan laju metabolisme umumnya dinyatakan dengan istilah kecepatan pembebasan panas pada reaksi kimia.

**Panas adalah Produk Akhir Hampir Semua Pelepasan Energi dalam Tubuh.** Dalam pembahasan tentang reaksi-reaksi metabolisme di bab-bab terdahulu, kita mengetahui bahwa tidak semua energi dalam makanan ditransfer menjadi ATP; sebaliknya, sebagian besar energi ini menjadi panas. Rata-rata, 35 persen energi dalam makanan menjadi panas selama pembentukan ATP. Kemudian, energi masih banyak menjadi panas saat ditransfer dari ATP ke sistem fungsional sel, sehingga meskipun pada keadaan optimal tidak lebih dari 27 persen dari seluruh energi makanan yang akhirnya dipakai oleh sistem fungsional.

Bahkan bila 27 persen energi mencapai sistem fungsional sel, sebagian besar energi tersebut akhirnya menjadi panas. Sebagai contoh, saat protein disintesis, sejumlah besar ATP dipakai untuk membentuk ikatan peptida, dan proses ini kemudian menyimpan energi di dalam ikatan tersebut. Tetapi terdapat juga penggantian protein secara kontinu beberapa di antaranya dipecah sementara yang lain dibentuk. Saat protein dipecah, simpanan energi dalam ikatan peptida dilepaskan dalam bentuk panas ke dalam tubuh.

Contoh lainnya adalah energi yang dipakai untuk aktivitas otot. Sebagian besar energi ini digunakan hanya untuk melawan kekenyalan otot atau jaringan sehingga anggota gerak dapat bergerak. Pergerakan yang liat ini menyebabkan gesekan di dalam jaringan, yang menghasilkan panas.

Perhatikan juga energi yang digunakan jantung untuk memompa darah. Darah mengembangkan sistem arteri, pengembangan tersebut mencerminkan cadangan energi potensial. Ketika darah mengalir melalui pembuluh perifer, gesekan antar lapisan-lapisan darah yang berbeda, dan gesekan darah pada dinding pembuluh darah mengubah semua energi ini menjadi panas.

Pada dasarnya semua pengeluaran energi oleh tubuh diubah menjadi panas. Satu-satunya pengecualian yang bermakna terjadi apabila otot dipakai untuk melakukan beberapa bentuk kerja di luar tubuh. Misalnya, bila otot mengangkat suatu benda atau mendorong tubuh sendiri menaiki tangga, sejenis energi potensial dihasilkan dengan meningkatkan suatu massa melawan gaya berat. Tetapi bila tidak terjadi pemakaian energi ke luar, semua energi yang dilepaskan oleh proses metabolik akhirnya menjadi panas tubuh.

**Kalori.** Untuk membahas laju metabolisme tubuh dan berbagai hal yang berkaitan secara kuantitatif, perlu digunakan satuan jumlah energi yang dilepaskan dari berbagai makanan atau yang digunakan oleh berbagai proses fungsional tubuh. Untuk itu paling sering digunakan satuan *Kalori*. Ingat bahwa 1 kalori dieja dengan huruf "k" kecil dan sering disebut *gram kalori yaitu* jumlah panas yang diperlukan untuk menaikkan suhu 1 gram air sebesar 1°C. Untuk menyatakan energi tubuh, kalori merupakan satuan yang terlalu kecil. Oleh karena itu, kalori kadang dieja dengan huruf "K" besar dan sering disebut kilokalori, yang ekivalen dengan 1.000 kalori merupakan satuan yang biasanya digunakan dalam pembahasan mengenai metabolisme energi.

### Pengukuran Seluruh laju Metabolisme Tubuh

**Kalorimetri Langsung Mengukur Panas yang Dilepaskan oleh Tubuh.** Oleh karena seseorang biasanya tidak melakukan kerja luar apa pun, laju metabolisme tubuh dapat ditentukan secara sederhana hanya dengan mengukur jumlah panas total yang dibebaskan oleh tubuh dalam waktu tertentu.

Dalam menentukan laju metabolisme dengan kalorimetri langsung, diukur jumlah panas yang dilepaskan tubuh dengan *kalorimeter* besar yang dirancang khusus. Orang yang diukur tersebut ditempatkan di dalam ruang yang berisi udara yang terisolasi dengan baik sehingga tidak ada panas yang hilang melalui dinding ruangan. Panas yang dibentuk oleh tubuh orang tersebut memanaskan udara dalam ruangan. Akan tetapi, suhu udara dalam ruangan dipertahankan agar konstan dengan mendorong udara melalui pipa dalam penampungan air dingin. Kecepatan perolehan panas oleh penampungan air, yang diukur dengan termometer yang sesuai, sama dengan kecepatan pembebasan panas dari tubuh orang tersebut.

Kalorimetri langsung secara fisik sukar untuk dilakukan dan, hanya dipakai untuk tujuan penelitian.

**Katorimetri Tidak Langsung—"Ekuivalen Energi" Oksigen.** Oleh karena lebih dari 95 persen energi yang dikeluarkan di dalam tubuh berasal dari reaksi oksigen dengan berbagai makanan, laju metabolisme seluruh tubuh dapat juga dihitung dengan tingkat ketepatan tinggi kecepatan pemakaian oksigen. Bila 1 liter oksigen dimetabolisme dengan glukosa, dilepaskan 5,01 Kalori; bila dimetabolisme dengan karbohidrat, dilepaskan 5,06 Kalori; dengan lemak 4,70 Kalori; dan dengan protein 4,60 Kalori.

Dengan menggunakan nilai-nilai tersebut, jumlah energi yang dibebaskan tiap liter oksigen secara mengherankan hampir ekuivalen, tanpa memperhatikan jenis makanan yang dimetabolisme. Untuk diet rata-rata, *jumlah energi yang dibebaskan tiap liter oksigen yang dipakai di dalam tubuh rata-rata mendekati 4,825 Kalori.* Ini disebut ekuivalen energi oksigen, dengan memakai ekuivalen energi ini, dapat dihitung dengan tepat kecepatan pengeluaran panas tubuh dan jumlah oksigen yang dipakai dalam jangka waktu tertentu.

Jika seseorang hanya memetabolisme karbohidrat selama periode penentuan laju metabolisme, perhitungan energi yang dibebaskan, berdasarkan pada nilai rata-rata ekuivalen energi oksigen (4,825 Kalori/ L), kira-kira akan lebih kecil 4 persen. Sebaliknya,jika seseorang memperoleh sebagian besar energi dari lemak, maka nilai yang dihitung kira-kira akan lebih besar 4 persen.

## Metabolisme Energi—Faktor yang Memengaruhi Keluaran Energi

Seperti yang telah dibicarakan di Bab 71, asupan energi seimbang dengan keluaran energi pada orang dewasa sehat yang menjaga berat tubuhnya tetap stabil. Sekitar 45 persen asupan energi harian diambil dari karbohidrat, 40 persen berasal dari lemak, dan 15 persen dari protein pada diet rata-rata masyarakat di Amerika. Keluaran energi dapat juga dibagi menjadi beberapa komponen yang dapat dihitung, mencakup energi yang digunakan untuk (1) menjalankan fungsi metabolisme esensial tubuh (laju metabolisme "basar); (2) menjalankan berbagai aktivitas fisik; (3) proses mencerna, penyerapan, dan pemrosesan makanan; serta (4) mempertahankan suhu tubuh.

### Kebutuhan Energi Keseluruhan untuk Aktivitas Sehari-hari

Seorang laki-laki rata-rata dengan berat badan 70 kilogram dan berbaring sepanjang hari menggunakan energi kira-kira 1.650 Kalori. Proses makan dan pencernaan makanan meningkatkan jumlah pemakaian energi tiap hari dengan tambahan 200 Kalori atau lebih, sehingga laki-laki tersebut, yang berbaring dan juga makan makanan yang baik, membutuhkan asupan makanan kira-kira 1.850 Kalori tiap hari. Jika ia duduk di kursi sepanjang hari tanpa bekerja, total energi yang dibutuhkannya mencapai 2.000 sampai 2.250 Kalori. Oleh karena itu, kebutuhan energi tiap hari untuk orang yang tidak aktif (sedentary) kecuali melakukan fungsi-fungsi yang sangat penting adalah sekitar 2.000 Kalori.

Jumlah energi yang digunakan untuk mengerjakan aktivitas fisik sehari-hari normalnya sekitar 25 persen dari energi total yang dikeluarkan, namun jumlah energi tersebut dapat bervariasi secara bermakna pada individu yang berbeda, bergantung pada jenis dan jumlah aktivitas fisik yang dilakukannya. Sebagai contoh, berjalan menaiki tangga membutuhkan 17 kali energi yang dibutuhkan saat berada dalam keadaan tidur berbaring. Umumnya, setelah lebih dari 24 jam, seorang yang melakukan pekerjaan berat dapat mencapai kecepatan pemakaian energi maksimum sebanyak 6.000 sampai 7.000 Kalori, atau sebanyak 3,5 kali energi yang digunakan ketika berada dalam keadaan tanpa aktivitas fisik.

### Laju Metabolisme Basal (BMR)—Energi Minimum yang Dipakai Tubuh untuk Bertahan Hidup

Meskipun seseorang dalam keadaan beristirahat penuh, sejumlah energi tetap dibutuhkan untuk mengerjakan seluruh reaksi kimia tubuh. Tingkat energi minimum yang diperlukan untuk bertahan hidup tersebut dinamakan laju *metabolik basal (Basal Metabolic Rate/BMR)* dan mencakup sekitar 50 sampai 70 persen energi harian yang dipakai pada kebanyakan individu yang tidak aktif *(sedentary)* (Gambar 72-3).

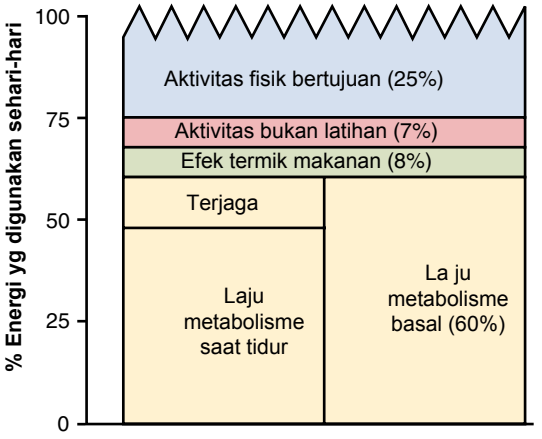
Oleh karena tingkat aktivitas fisik sangat bervariasi di antara individu yang berbeda, pengukuran BMR dapat berfungsi sebagai perangkat yang berguna dalam membandingkan laju metabolisme seseorang dengan orang lain. Metode yang biasa digunakan untuk menentukan BMR adalah dengan mengukur kecepatan penggunaan oksigen selama waktu yang ditentukan di bawah kondisi-kondisi berikut.

1. Orang tersebut tidak boleh makan setidaknya dalam 12 jam terakhir.
2. Laju metabolisme basal ditentukan setelah tidur penuh semalaman.
3. Tidak melakukan pekerjaan berat setidaknya 1 jam sebelum pengujian.
4. Semua faktor fisik dan psikis yang menimbulkan rangsang harus dihilangkan.
5. Suhu kamar harus nyaman dan berkisar antara 68° dan 80°F.
6. Selama pengujian, tidak diizinkan melakukan aktivitas fisik apapun.

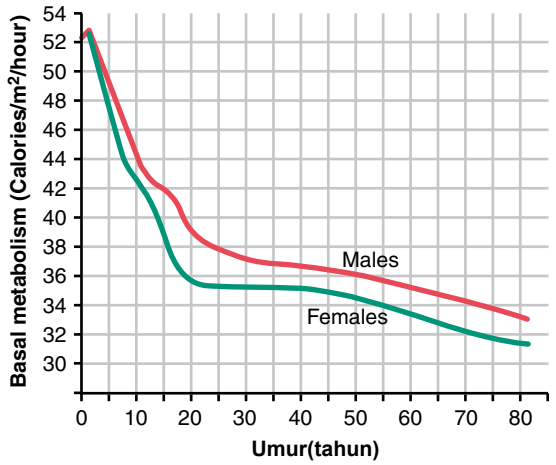
Nilai BMR normal berkisar antara 65 sampai 70 Kalori/ jam pada laki-laki kebanyakan dengan berat badan 70 kg. Walaupun kebanyakan BMR terpakai dalam aktivitas esensial sistem saraf pusat, jantung, ginjal, dan organ lainnya, variasi dalam BMR di antara individu yang berbeda terutama terkait (pada) perbedaan jumlah otot rangka dan ukuran tubuh.

Otot rangka, meskipun dalam keadaan istirahat, mencakup 20 sampai 30 persen BMR. Oleh karena itu, BMR biasanya dikoreksi sesuai perbedaan dalam ukuran tubuh dengan menyatakannya dalam Kalori per jam per meter persegi luas permukaan tubuh, yang dihitung dari tinggi dan berat badan. Nilai rata-rata untuk laki-laki dan perempuan untuk berbagai umur ditunjukkan pada Gambar 72-4.

Kebanyakan penurunan BMR pada penambahan usia mungkin terkait dengan hilangnya massa otot dan penggantian massa otot tersebut dengan jaringan adiposa, yang mempunyai laju metabolisme lebih rendah. Hampir mirip, BMR yang sedikit lebih rendah pada perempuan, dibandingkan dengan laki-laki, adalah sebagian karena persentase massa otot yang lebih rendah dan




**Gambar 72-3** Komponen pengeluaran energi.




Gambar 72-4 Laju metabolisme basal normal pada usia yang berbeda untuk setiap jenis kelamin

persentase jaringan adiposa yang lebih tinggi. Namun, faktor-fakior lain dapat memengaruhi BMR, seperti yang dibahas nanti.

**Hormon Tiroid Meningkatkan Laju Metabolisme.** Apabila kelenjar tiroid menyekresi tiroksin dalam jumlah maksimal, laju metabolisme kadang meningkat 50 sampai 100 persen di atas normal. Sebaliknya, kehilangan total sekresi tiroid menurunkan kecepatan metabolik 40 sampai 60 persen dari normal. Seperti yang telah dibahas di Bab 76, tiroksin meningkatkan kecepatan reaksi kimia banyak sel di dalam tubuh dan karenanya meningkatkan laju metabolisme. Adaptasi kelenjar tiroid dengan peningkatan sekresi pada iklim dingin dan penurunan sekresi pada iklim panas berpengaruh terhadap perbedaan BMR di antara orang-orang yang mendiami daerah geografis yang berbeda; sebagai contoh, orang yang tinggal di daerah Kutub Utara memiliki BMR 10 sampai 20 persen lebih tinggi daripada orang yang tinggal di daerah tropis.

**Hormon Seks Laki-Laki Meningkatkan Laju Metabolisme.** Hormon seks laki-laki, testosteron, dapat meningkatkan laju metabolisme basal kira-kira 10 sampai 15 persen. Hormon seks perempuan dapat meningkatkan BMR dalam jumlah sedikit, tapi biasanya tidak cukup bermakna. Kebanyakan efek hormon seks laki-laki tersebut berkaitan dengan efek anaboliknya dalam meningkatkan massa otot rangka.

**Hormon Pertumbuhan Meningkatkan Laju Metabolisme.** Hormon pertumbuhan dapat meningkatkan laju metabolisme dengan merangsang metabolisme selular dan dengan meningkatkan massa otot rangka. Pada orang dewasa dengan defisiensi hormon pertumbuhan, terapi sulih dengan hormon pertumbuhan rekombinan akan meningkatkan laju metabolisme basal sekitar 20 persen.

**Demam Meningkatan Laju Metabolisme.** Demam, tanpa melihat penyebabnya, meningkatkan kecepatan reaksi kimia rata-rata 120 persen untuk setiap peningkatan temperatur 10°C. Hal tersebut akan dibicarakan lebih mendalam di Bab 73.

**Tidur Menurunkan Laju Metabolisme.** Laju metabolisme menurun 10 sampai 15 persen di bawah normal selama tidur. Penurunan ini diduga disebabkan oleh dua faktor penting: (1) penurunan tonus otot rangka selama tidur dan (2) penurunan aktivitas sistem saraf simpatis.

**Malnutrisi Menurunkan Laju Metabolisme**. Malnutrisi lama dapat menurunkan laju metabolisme 20 sampai 30 persen; penurunan ini diduga disebabkan oleh tidak adanya zat makanan yang dibutuhkan di dalam sel. Pada stadium akhir beberapa penyakit, pengkurusan dan pelemahan tubuh (inanisi) yang menyertai penyakit menyebabkan penurunan laju metabolisme yang nyata, sedemikian sehingga suhu tubuh dapat menurun beberapa derajat sesaat sebelum meninggal.

**Energi yang Digunakan untuk Aktivitas Fisik**

Faktor yang meningkatkan laju metabolisme secara sangat dramatis adalah kerja berat. Kontraksi maksimal mendadak pada otot tunggal dapat melepaskan sebanyak 100 kali jumlah panas saat istirahat selama beberapa detik. Untuk seluruh tubuh, kerja otot maksimal dapat meningkatkan keseluruhan produksi panas tubuh selama beberapa detik menjadi 50 kali normal atau sekitar 20 kali normal untuk kerja terus-menerus pada orang yang terlatih.

Tabel 72-1 menunjukkan energi yang digunakan selama bermacam jenis aktivitas fisik untuk seorang laki-laki dengan berat badan 70 kg. Oleh karena jumlah aktivitas fisik yang sangat bervariasi di antara individu, komponen pemakaian energi tersebut merupakan alasan yang paling penting untuk perbedaan dalam asupan kalori yang dibutuhkan untuk mempertahankan keseimbangan energi. Namun, di negara-negara industri yang suplai makanannya berlimpah, seperti di Amerika Serikat, asupan makanan secara periodik sering melampaui energi yang dipakai, dan kelebihan energi kemudian disimpan sebagai lemak. Hal ini menggaris bawahi pentingnya mempertahankan kadar aktivitas fisik yang tepat untuk mencegah timbunan lemak berlebihan dan obesitas.

Bahkan pada individu tidak aktif (*sedentary*) yang tidak atau hanya sedikit melakukan kerja harian atau kerja fisik, energi dalam jumlah bermakna dipakai pada aktivitas fisik spontan yang dibutuhkan untuk mempertahankan tonus otot dan postur tubuh dan pada aktivitas bukan kerja lain seperti "bergerak-gerak gelisah:" Keseluruhan berbagai aktivitas bukan kerja tersebut menggunakan sekitar 7 persen energi harian seseorang.

**Energi yang Digunakan untuk Memproses Makanan—Efek Termogenik Makanan**

Setelah makanan dicerna, laju metabolisme meningkat disebabkan oleh peningkatan beragam reaksi kimia yang berkaitan dengan pencernaan, absorpsi, dan penyimpanan makanan dalam tubuh. Hal itu disebut *efek termogenik makanan,* karena proses tersebut memerlukan energi dan menghasilkan panas.

Setelah mengonsumsi makanan yang mengandung banyak karbohidrat atau lemak, laju metabolisme biasanya hanya meningkat

**Tabel 72-1** Pemakaian Energi Selama Berbagai jenis Kegiatan yang Berbeda pada Laki-laki dengan Berat Badan 70 kg

| Bentuk Aktivitas | Kalori per jam |
|---|---|
| Tidur | 65 |
| Bangun, tetap berbaring | 77 |
| Duduk diam | 100 |
| Berdiri santai | 105 |
| Menanggalkan pakaian dan berpakaian | 118 |
| Mengetik cepat | 140 |
| Berjalan perlahan (2,6 mil/jam) | 200 |
| Pekerjaan tukang kayu, logam, pengecetan industri | 240 |
| Menggergaji kayu | 480 |
| Berenang | 500 |
| Berlari (5,3 mil/jam) | 570 |
| Menaiki tangga dengan cepat | 1100 |

Dikutip dari data yang dikumpulkan Professor M.S. Rose.

kira-kira 4 persen. Akan tetapi, setelah makan banyak protein, laju metabolisme biasanya mulai meningkat dalam waktu satu jam, mencapai maksimum kira-kira 30 persen di atas normal, dan berlangsung selama 3 sampai 12 jam. Pengaruh protein terhadap laju metabolisme disebut *specific dynamic action of protein.* Efek termogenik makanan mencakup sekitar 8 persen pengeluaran energi harian total pada banyak orang.

### Energi yang Digunakan untuk Termogenesis tanpa Menggigil—Peran Rangsang Simpatis

Walaupun kerja fisik dan efek termogenik makanan menyebabkan pelepasan panas, mekanisme tersebut tidak semata-mata bertujuan mengatur temperatur tubuh. Proses menggigil merupakan perangkat pengaturan untuk menghasilkan panas dengan cara meningkatkan aktivitas otot sebagai respons terhadap stres dingin, seperti yang telah dibahas di Bab 73. Mekanisme lain, *termogenesis tanpa menggigil,* juga dapat menghasilkan panas sebagai respons terhadap stres dingin. Jenis termogenesis ini dirangsang oleh aktivasi sistem saraf simpatis, yang melepaskan norepinefrin dan epinefrin, yang kemudian meningkatkan laju metabolisme dan menghasilkan panas.

Pada beberapa jenis jaringan lemak tertentu, yang disebut *lemak cokelat,* rangsang saraf simpatis menyebabkan pelepasan panas dalam jumlah besar. Lemak jenis ini mengandung sejumlah besar mitokondria dengan banyak globulus kecil lemak dan bukan satu globulus lemak yang besar. Dalam sel ini, proses fosforilasi oksidatif dalam mitokondria terutama bersifat "tidak berpasangan": Yaitu, apabila sel dirangsang oleh saraf simpatis, mitokondrianya menghasilkan sejumlah besar panas namun hampir tidak terdapat ATP, sehingga hampir semua energi oksidatif yang dilepaskan segera menjadi panas.

Neonatus mempunyai cukup banyak sel lemak cokelat, dan rangsang simpatis maksimal dapat meningkatkan metabolisme anak tersebut itu sampai lebih dari 100 persen. Besarnya pengaruh termogenesis ini pada orang dewasa, yang sesungguhnya tidak mempunyai lemak cokelat, mungkin kurang dari 15 persen, walapun nilai ini dapat meningkat setelah beradaptasi dengan udara dingin.

Termogenesis tanpa menggigil juga berfungsi sebagai suatu penyangga terhadap obesitas. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa aktivitas sistem saraf simpatis meningkat pada orang obese yang terus-menerus mendapat asupan kalori secara berlebihan. Mekanisme yang bertanggung jawab untuk aktivasi simpatis pada orang obese masih belum diketahui, namun mungkin sebagian diperantarai melalui pengaruh peningkatan leptin, yang mengaktifkan neuron pro-piomelanokortin di dalam hipotalamus. Rangsang simpatis, dengan cara meningkatkan termogenesis, membantu membatasi penambahan berat tubuh yang berlebihan.

## Daftar Pustaka


Argyropoulos G, Harper ME: Uncoupling proteins and thermoregulation, *J Appl Physiol* 92:2187, 2002.

Cahill GF Jr: Fuel metabolism in starvation, *Annu Rev Nutr* 26:1, 2006.

Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol Rev* 84:277, 2004.

Harper ME, Green K, Brand MD: The efficiency of cellular energy transduction and its implications for obesity, *Annu Rev Nutr* 28:13, 2008.

Harper ME, Seifert EL: Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics, *Thyroid* 18:145, 2008.

Kim B: Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate, *Thyroid* 18:141, 2008.

Levine JA: Measurement of energy expenditure, *Public Health Nutr* 8:1123, 2005.

Levine JA, Vander Weg MW, Hill JO, Klesges RC: Non-exercise activity thermogenesis: the crouching tiger, hidden dragon of societal weight gain, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:729, 2006.

Lowell BB, Bachman ES: Beta-adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity, *J Biol Chem* 278:29385, 2003.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals, *Exp Physiol* 93:773, 2008.

Murphy E, Steenbergen C: Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury, *Physiol Rev* 88:581, 2008.

National Institutes of Health: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*, Bethesda, MD, 1998, National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm.

Saks V, Favier R, Guzun R, Schlattner U, Wallimann T: Molecular system bioenergetics: regulation of substrate supply in response to heart energy demands, *J Physiol* 15:577, 769, 2006.

Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation, *Physiol Rev* 86:435, 2006.

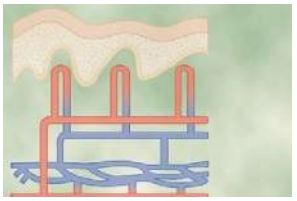
van Baak MA: Meal-induced activation of the sympathetic nervous system and its cardiovascular and thermogenic effects in man, *Physiol Behav* 94:178, 2008.

Westerterp KR: Limits to sustainable human metabolic rate, *J Exp Biol* 204:3183, 2001.

Westerterp KR: Impacts of vigorous and non-vigorous activity on daily energy expenditure, *Proc Nutr Soc* 62:645, 2003.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Pengaturan Suhu Tubuh dan Demam



## Suhu Tubuh Normal

### Suhu Inti Tubuh dan Suhu Kulit.

Suhu jaringan dalam tubuh yaitu "inti" tubuh dipertahankan sangat konstan, sekitar ± 1°F (± 0,6°C) kecuali bila seseorang mengalami demam. Bahkan, pada orang yang telanjang dapat terpajan pada suhu yang rendah sampai 55°F atau suhu yang tinggi sampai 130°F dalam udara *kering*, dan tetap dapat mempertahankan suhu inti yang hampir mendekati konstan. Mekanisme pengaturan suhu tubuh menggambarkan sistem pengendalian dengan desain yang cantik. Dalam bab ini kita membahas cara kerja sistem tersebut saat dalam keadaan sehat dan sakit.

*Suhu kulit,* berbeda dengan *suhu inti,* dapat naik dan turun sesuai dengan suhu lingkungan. Suhu kulit penting apabila kita merujuk pada kemampuan kulit untuk melepaskan panas ke lingkungan.

**Suhu Inti Normal.** Tidak ada suhu inti yang dapat dianggap normal, karena pengukuran yang dilakukan pada sebagian besar orang yang sehat memperlihatkan *rentang* suhu normal yang diukur per oral, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 73-1, mulai dari di bawah 97°F (36°C) sampai lebih dari 99,5°F (37,5° C). Suhu inti normal rata-rata secara umum adalah antara 98,0°F dan 98,6°F bila diukur per oral, dan kira-kira 1°F lebih tinggi bila diukur per rektal.

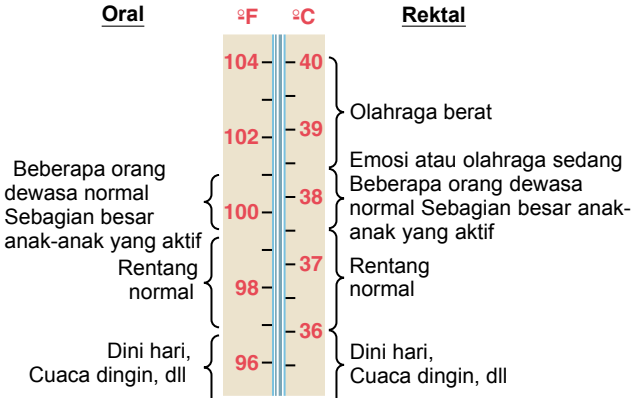
Suhu tubuh meningkat selama kerja dan bervariasi mengikuti suhu lingkungan yang ekstrem, karena mekanisme pengaturan suhu tidaklah sempurna. Bila dibentuk panas yang berlebihan di dalam tubuh karena kerja fisik yang melelahkan, suhu akan meningkat sementara sampai 101°F hingga 104°F. Sebaliknya, ketika tubuh terpajan pada suhu yang dingin, suhu dapat turun di bawah 96°F.

## Pengaturan Suhu Dikendalikan oleh Keseimbangan antara Pembentukan Panas dan Pengeluaran Panas

Bila kecepatan pembentukan panas di dalam tubuh lebih besar daripada kecepatan pengeluaran panas, panas akan timbul di dalam tubuh dan suhu tubuh akan meningkat. Sebaliknya, bila-pengeluaran panas lebih besar, panas tubuh dan suhu tubuh akan menurun. Sebagian besar sisa bab ini akan membahas keseimbangan antara pembentukan panas dan pengeluaran panas serta mekanisme tubuh dalam mengatur masing-masing proses tersebut.

### Pembentukan Panas

Pembentukan panas adalah produk utama metabolisme. Dalam Bab 72, yang merangkum energetika tubuh, kita mendiskusikan faktor-faktor yang berbeda, yang menentukan kecepatan pembentukan panas, yang disebut *kecepatan metabolisme tubuh*. Faktor-faktor yang paling penting didaftar kembali di sini: (1) kecepatan metabolisme basal semua sel tubuh; (2) kecepatan metabolisme tambahan yang disebabkan oleh aktivitas otot, termasuk kontraksi otot yang disebabkan oleh menggigil; (3) metabolisme tambahan yang disebabkan oleh pengaruh tiroksin (dan sebagian kecil hormon lain, seperti hormon pertumbuhan dan testosteron) terhadap sel; (4) metabolisme tambahan yang disebabkan oleh pengaruh epinefrin, norepinefrin, dan perangsangan simpatis terhadap sel; dan (5) metabolisme tambahan yang disebabkan oleh meningkatnya aktivitas kimiawi di dalam sel sendiri, terutama bila suhu di dalam sel meningkat; (6) metabolisme tambahan yang diperlukan untuk pencernaan, absorpsi, dan penyimpanan makanan (efek termogenik makanan).




**Gambar 73-1** Perkiraan rentang suhu "inti" tubuh pada orang normal (Digambar kembali dari DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948.)

## Pengeluaran Panas

Sebagian besar pembentukan panas di dalam tubuh dihasilkan di organ dalam, terutama di hati, otak, jantung, dan otot rangka selama bekerja. Kemudian panas ini dihantarkan dari organ dan jaringan yang lebih dalam ke kulit, yang kemudian dibuang ke udara dan lingkungan sekitarnya. Oleh karena itu, kecepatan pengeluaran panas hampir seluruhnya ditentukan oleh dua faktor: (1) seberapa cepat panas yang dapat dikonduksi dari tempat asal panas dihasilkan, yakni dari dalam inti tubuh ke kulit dan (2) seberapa cepat panas kemudian dapat dihantarkan dari kulit ke lingkungan. Marilah kita mulai dengan mendiskusikan sistem yang menyekat inti dari permukaan kulit.

## Sistem Insulator Tubuh

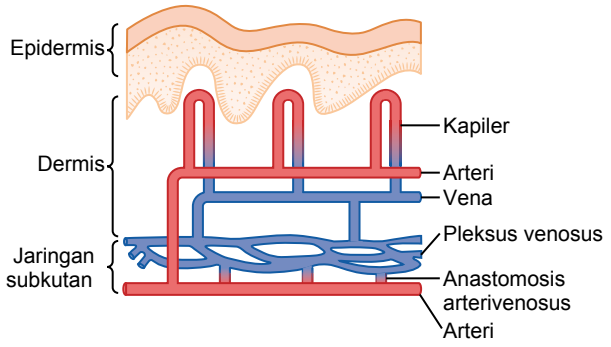
Kulit, jaringan subkutan, dan terutama lemak di jaringan subkutan bekerja secara bersama-sama sebagai insulator panas tubuh. Lemak penting karena penyaluran panas disini hanya *sepertiga* bila dibandingkan jaringan lain. Bila tidak ada darah yang mengalir dari organ dalam yang panas ke kulit, daya penyekat yang dimiliki oleh tubuh laki-laki normal kira-kira sebanding dengan tiga perempat daya penyekat pada pakaian biasa. Pada perempuan, daya penyekatan ini bahkan lebih baik.

Penyekatan di bawah kulit merupakan cara yang efektif untuk mempertahankan suhu inti internal yang normal, meskipun penyekatan tersebut memungkinkan suhu kulit mendekati suhu lingkungan.

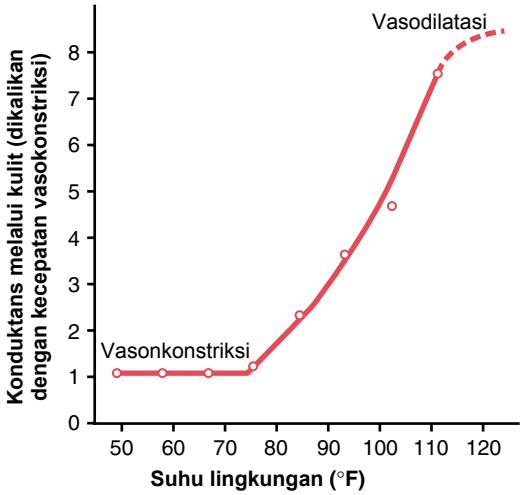
## Aliran Darah ke Kulit dari Inti Tubuh Membantu Transfer Panas

Pembuluh darah tersebar dengan sangat luas di bawah kulit. Bagian yang penting terutama adalah pleksus venosus yang disuplai oleh aliran darah dari kapiler kulit, seperti diperlihatkan pada Gambar 73-2. Pada daerah tubuh yang paling banyak terpajan tangan, kaki, dan telinga darah juga disu-plai langsung ke pleksus dari arteri kecil melalui *anastomosis arteriovenosa* yang memiliki lapisan otot yang tebal.

Kecepatan aliran darah ke dalam pleksus venosus di kulit dapat sangat berbeda diawali dari sedikit di atas nol sampai sebesar 30 persen dari total curah jantung. Kecepatan aliran darah yang tinggi di kulit menyebabkan konduksi panas yang disalurkan dari inti tubuh ke kulit menjadi sangat efisien, sedangkan penurunan kecepatan aliran darah akan sedikit menurunkan konduksi panas dari inti tubuh.




**Gambar 73-2** Sirkulasi kulit.




**Gambar** 73-3 Efek perubahan suhu lingkungan pada konduktans panas dari inti tubuh ke permukaan kutit. (Dimodifikasi dari Benzinger TH: Heat and Temperature Fundamentals of Medica( Physiology. New York: Dowden, Hutchinson and Ross, 1980.)

Gambar 73-3 memperlihatkan secara kuantitatif efek suhu udara lingkungan pada konduktansi panas dari inti ke permukaan kulit dan kemudian konduktansinya ke udara. Gambar tersebut memperlihatkan peningkatan konduktans panas yang hampir delapan kali lipat antara keadaan vasokonstriksi penuh dan keadaan vasodilatasi penuh.

Oleh karena itu, kulit merupakan *sistem pengatur "radiator panas"* yang efektif, dan aliran darah ke kulit adalah mekanisme penyaluran panas yang paling efektif dari inti tubuh ke kulit.

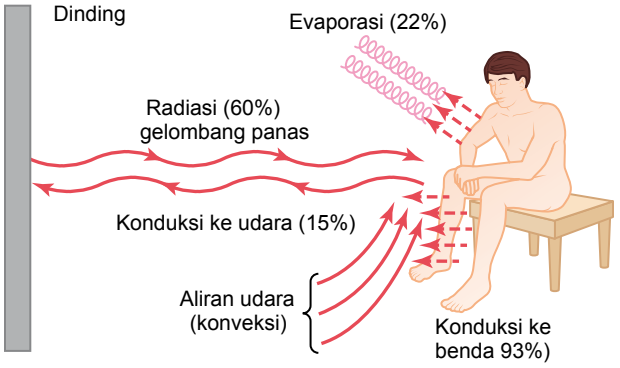
**Pengaturan Konduksi Panas ke Kulit oleh Sistem Saraf Simpatis.** Konduksi panas ke kulit oleh darah diatur oleh derajat vasokonstriksi arteriol dan anastomosis arteriovenosa yang menyuplai darah ke pleksus venosus kulit. Vasokonstriksi ini hampir seluruhnya dikontrol oleh sistem saraf simpatis yang memberikan respons terhadap perubahan suhu inti tubuh dan perubahan suhu lingkungan. Hal ini akan dibicarakan kemudian di bab ini yang berhubungan dengan pengaturan suhu tubuh oleh hipotalamus.

## Fisika Dasar Mengenai Bagaimana Panas Keluar dari Permukaan Kulit

Berbagai cara yang menjelaskan mengenai pengeluaran panas dari kulit ke lingkungan, diperlihatkan pada Gambar 73-4. Cara tersebut meliputi *radiasi, konduksi,* dan *evaporasi* yang akan dijelaskan berikut ini.

**Radiasi.** Seperti yang diperlihatkan pada Gambar 73-4, pada orang telanjang yang sedang duduk pada suhu kamar yang normal, sekitar 60 persen pengeluaran panas total adalah melalui radiasi.

Pengeluaran panas melalui radiasi berarti pengeluaran dalam bentuk gelombang panas inframerah, suatu jenis gelombang elektromagnetik. Sebagian besar gelombang panas inframerah yang memancar dari tubuh memiliki panjang gelombang 5 sampai 20 μm sekitar 10 sampai 30 kali panjang gelombang cahaya. Semua benda yang tidak berada pada suhu nol absolut memancarkan panas seperti gelombang tersebut. Tubuh manusia menyebar-




**Gambar 73-4** Mekanisme pengeluaran panas dari tubuh.

-kan gelombang panas ke segala penjuru. Gelombang panas juga dipancarkan dari dinding ruangan dan benda-benda lain ke tubuh. Bila suhu tubuh lebih tinggi dari suhu lingkungan, jumlah panas yang dipancarkan keluar dari tubuh lebih besar daripada yang dipancarkan ke tubuh.

**Konduksi.** Seperti yang diperlihatkan pada Gambar 73-4, hanya sejumlah kecil panas, yakni sekitar 3 persen, yang biasanya keluar dari tubuh melalui konduksi langsung dari permukaan tubuh ke *benda-benda padat*, seperti kursi atau tempat tidur. Sebaliknya, pengeluaran panas melalui *konduksi ke udara* mencerminkan pengeluaran panas tubuh yang cukup besar (kira-kira 15 persen) walaupun dalam keadaan normal.

Diingatkan kembali bahwa panas sebenarnya adalah energi kinetik dari pergerakan molekul, dan molekul-molekul yang menyusun kulit terus-menerus mengalami gerakan vibrasi. Sebagian besar energi dari gerakan ini dapat dipindahkan ke udara bila suhu udara lebih dingin dari kulit, sehingga meningkatkan kecepatan gerakan molekul-molekul udara. Segera setelah suhu udara yang bersentuhan dengan kulit menjadi sama dengan suhu kulit, tidak terjadi lagi pengeluaran panas dari tubuh ke udara, karena sekarang jumlah panas yang dikonduksikan dari udara ke tubuh berada dalam keadaan seimbang. Oleh karena itu, konduksi panas dari tubuh ke udara mempunyai keterbatasan, kecuali udara panas bergerak menjauhi kulit, sehingga *udara baru, yang tidak panas secara terus-menerus bersentuhan dengan kulit,* fenomena ini disebut *konveksi udara.*

**Konveksi.** Perpindahan panas dari tubuh melalui aliran udara konveksi secara umum disebut *pengeluaran panas melalui konveksi.* Sebenarnya, panas pertama-tama harus *dikonduksi* ke udara dan kemudian dibawa melalui aliran udara konveksi.

Sejumlah kecil konveksi hampir selalu terjadi di sekitar tubuh akibat kecenderungan udara di sekitar kulit untuk naik ketika menjadi panas. Oleh karena itu, pada orang telanjang yang duduk di ruangan yang nyaman tanpa gerakan udara yang besar, akan kehilangan sekitar 15 persen dari total panas yang keluar melalui konduksi ke udara dan kemudian melalui konveksi udara yang menjauhi tubuhnya.

**Efek Pendinginan oeh Angin.** Bila tubuh terpajan terhadap angin, lapisan udara yang berdekatan dengan kulit akan segera digantikan oleh udara baru secara jauh lebih cepat dari keadaan normal, dan pengeluaran panas melalui konveksi juga ikut meningkat. Efek pendinginan oleh angin pada kecepatan rendah kira-kira sebanding dengan *akar kuadrat kecepatan angin.* Misalnya, angin dengan kecepatan 4 mil/jam memiliki efektivitas pendinginan kira-kira dua kali dari angin dengan kecepatan 1 mil/jam.

**Konduksi dan Konveksi Panas pada Orang yang Berendam dalam Air.** Air memiliki panas khusus beberapa ribu kali lebih besar daripada udara, sehingga setiap unit bagian air yang berdekatan dengan kulit dapat mengabsorbsi panas dalam jumlah yang lebih besar daripada udara. Demikian juga, konduktivitas panas di dalam air lebih besar dibandingkan dengan di udara. Akibatnya, tidak mungkin bagi tubuh untuk memanaskan satu lapisan tipis air yang berdekatan dengan tubuh untuk membentuk suatu "zona penyekat" seperti yang terjadi pada udara. Oleh karena itu, kecepatan pengeluaran panas ke air biasanya beberapa kali lebih besar daripada kecepatan pengeluaran panas ke udara.

**Evaporasi.** Bila air berevaporasi dari permukaan tubuh, panas sebesar 0,58 Kalori (kilokalori) akan hilang untuk setiap satu gram air yang mengalami evaporasi. Meskipun orang tersebut tidak berkeringat, air masih berevaporasi *secara tidak kelihatan* dari kulit dan paru dengan kecepatan sekitar 600 sampai 700 ml/hari. Hal ini menyebabkan pengeluaran panas yang terus-menerus dengan kecepatan 16 sampai 19 Kalori/jam. Evaporasi melalui kulit dan paru yang tidak kelihatan ini tidak dapat dikendalikan untuk tujuan pengaturan suhu karena evaporasi tersebut dihasilkan dari difusi molekul air yang terus-menerus melalui permukaan kulit dan sistem pernapasan. Akan tetapi, pengeluaran panas melalui *evaporasi keringat* dapat dikendalikan dengan pengaturan kecepatan berkeringat, yang akan dibicarakan kemudian di bab ini.

**Evaporasi merupakan Mekanisme Pendinginan yang Dibutuhkan pada Suhu Udara yang SangatTinggi.** Selama suhu kulit lebih tinggi dari suhu lingkungan, panas dapat keluar melalui radiasi dan konduksi. Tetapi ketika suhu lingkungan menjadi lebih tinggi dari suhu kulit, bukan mengeluarkan panas, melainkan justru tubuh memperoleh panas melalui radiasi dan konduksi. Dalam keadaan seperti ini *satu-satunya cara agar tubuh dapat melepaskan panas adalah dengan evaporasi.*

Oleh sebab itu, setiap faktor yang mencegah evaporasi yang adekuat ketika suhu lingkungan lebih tinggi dari suhu kulit akan menyebabkan suhu tubuh internal meningkat. Hal ini kadang terjadi pada manusia yang dilahirkan dengan kelainan kelenjar keringat kongenital. Orang ini dapat tahan terhadap suhu dingin seperti halnya orang normal, tetapi orang tersebut hampir mati akibat *heatstroke* di daerah tropis, karena tanpa sistem pendinginan evaporatif, orang ini tidak dapat mencegah peningkatan suhu tubuh ketika suhu udara lebih tinggi dari suhu tubuh.

**Efek Pakaian pada Pengeluaran Panas Konduktif.** Pakaian menjebak udara di antara kulit dan rajutan pakaian, sehingga meningkatkan ketebalan yang disebut *zona pribadi* dari udara yang berdekatan dengan kulit dan juga menurunkan aliran udara konveksi. Akibatnya, kecepatan pengeluaran panas dari tubuh melalui konduksi dan konveksi sangat menurun. Pakaian dengan bahan biasa menurunkan kecepatan pengeluaran panas kira-kira setengah dari tubuh yang telanjang, sedangkan pakaian kutub dapat menurunkan kecepatan pengeluaran panas paling sedikit sampai seperenam kalinya.

Sekitar setengah panas yang dipindahkan dari kulit ke pakaian dipancarkan melalui radiasi ke pakaian dan bukan dipan-

carkan melalui konduksi melewati ruang kecil. Oleh sebab itu, melapisi pakaian di bagian dalam dengan lapisan emas tipis, yang memantulkan panas kembali ke tubuh, membuat perangkat penyekat pakaian tersebut jauh lebih efektif daripada bila tidak dilapisi. Dengan menggunakan teknik ini, pakaian yang digunakan di kutub dapat dikurangi beratnya sampai setengahnya.

Efektivitas pakaian dalam mempertahankan suhu tubuh hampir hilang semuanya bila pakaian menjadi basah, karena konduktivitas air yang tinggi meningkatkan kecepatan pemindahan panas melalui baju hingga sebesar 20 kali lipat atau lebih. Oleh karena itu, salah satu faktor terpenting untuk melindungi tubuh terhadap udara dingin di kutub adalah menjaga dengan sangat hati-hati agar pakaian tidak basah. Tentu saja, orang tersebut juga harus berhati-hati untuk tidak menjadi kepanasan walaupun hanya untuk sementara waktu, karena dengan berkeringat di dalam pakaian akan membuat pakaian tersebut menjadi kurang efektif sebagai penyekat.

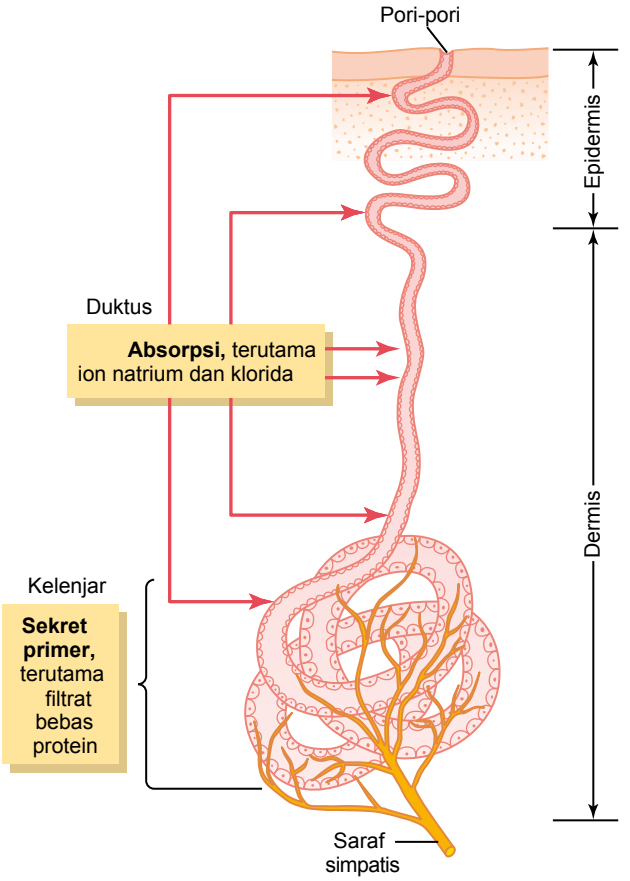
### Berkeringat dan Pengaturannya oleh Sistem Saraf Otonom

Rangsangan area preoptik di bagian anterior hipotalamus, baik secara listrik atau oleh panas yang berlebihan, akan menyebabkan berkeringat. Impuls saraf dari area yang menyebabkan berkeringat ini dihantarkan melalui jaras otonom ke medula spinalis dan kemudian melalui jaras simpatis mengalir ke kulit di seluruh tubuh. Diingatkan kembali dari pembicaraan tentang sistem saraf otonom di Bab 60 bahwa kelenjar keringat disarafi oleh serat-serat saraf *kolinergik* (serat yang menyekresi asetilkolin, tetapi berjalan bersama dengan saraf simpatis di serat adrenergik). Kelenjar ini dapat juga dirangsang di beberapa tempat oleh epinefrin atau norepinefrin yang bersirkulasi dalam darah, walaupun kelenjar itu tidak memiliki persarafan adrenergik. Hal ini penting selama kerja, saat hormon ini disekresi oleh medula adrenal dan tubuh perlu melepaskan panas yang berlebihan yang dihasilkan oleh otot yang aktif.

**Mekanisme Sekresi Keringat.** Pada Gambar 73-5, kelenjar keringat diperlihatkan berbentuk tubular yang terdiri dari dua bagian: (1) *bagian yang bergelung* di subdermis dalam yang menyekresi keringat, dan (2) *bagian duktus* yang berjalan keluar melalui dermis dan epidermis kulit. Seperti juga pada kelenjar lain, bagian sekretorik kelenjar keringat menyekresi cairan yang disebut *sekret primer* atau *sekret prekursor*; kemudian konsentrasi zat-zat dalam cairan tersebut dimodifikasi sewaktu cairan itu mengalir melalui duktus.

Sekret prekursor adalah hasil sekresi aktif sel-sel epitel yang melapisi bagian yang bergelung dari kelenjar keringat. Serat saraf simpatis kolinergik berakhir pada atau dekat sel-sel kelenjar yang mengeluarkan sekret tersebut.

Komposisi sekret prekursor mirip dengan yang terdapat pada plasma, namun tidak mengandung protein plasma. Konsentrasi natrium sekitar 142 mEq/L dan klorida sekitar 104 mEq/L, dengan konsentrasi zat terlarut lain yang lebih kecil bila dibandingkan di dalam plasma. Saat larutan prekursor ini mengalir di bagian duktus kelenjar, larutan ini mengalami modifikasi melalui reabsorpsi sebagian besar ion natrium dan klorida. Tingkat reabsorpsi ini bergantung pada kecepatan berkeringat, seperti diuraikan berikut ini.




**Gambar 73-5** Kelenjar keringat yang dipersarafi oleh saraf simpatis yang menyekresi asetitkolin. Sekret primer bebas protein dibentuk oteh bagian ketenjar, tetapi sebagian besar elektrolit direabsorpsi di dalam duktus, menghasilkan sekret yang encer dan cair.

Apabila kelenjar keringat hanya sedikit dirangsang, cairan prekursor mengalir melalui duktus dengan lambat. Dalam hal ini, pada dasarnya semua ion natrium dan klorida direabsorbsi, dan konsentrasi masing-masing ion ini turun menjadi 5 mEq/L. Hal ini mengurangi tekanan osmotik cairan keringat tersebut sampai nilai yang sangat rendah sehingga sebagian besar cairan kemudian juga direabsorbsi, yang memekatkan sebagian besar kandungan unsur lainnya. Oleh karena itu, pada kecepatan berkeringat yang rendah, kandungan unsur seperti ureum, asam laktat, dan ion kalium biasanya konsentrasinya sangat tinggi.

Sebaliknya, bila kelenjar keringat dirangsang dengan kuat oleh sistem saraf simpatis, sekret prekursor dibentuk dalam jumlah yang banyak, dan duktus kini hanya mereabsorbsi natrium klorida dalam jumlah yang lebih sedikit dari setengahnya; konsentrasi ion-ion natrium dan klorida kemudian biasanya meningkat (pada orang yang *tidak dapat menyesuaikan diri dengan iklim*) sampai tingkat maksimum sekitar 50 sampai 60 mEq/L, sedikit lebih rendah dari setengah konsentrasinya di dalam plasma. Lebih lanjut lagi, keringat mengalir melalui tubulus kelenjar sedemikian cepatnya sehingga hanya sedikit airyang direabsorbsi. Oleh karena itu, konsentrasi unsur terlarut lainnya dari keringat hanya sedikit meningkat-ureum menjadi sekitar dua kali dari plasma, asam laktat sekitar 4 kali, dan kalium sekitar 1,2 kali.

Bila orang belum menyesuaikan diri dengan iklim panas, ia akan mengalami kehilangan natrium klorida di dalam keringat dalam jumlah yang bermakna. Kehilangan elektrolit akan jauh le-

bih sedikit, meskipun kemampuan berkeringat telah ditingkatkan, bila orang telah terbiasa dengan iklim tersebut, seperti berikut ini.

**Aklimatisasi Mekanisme Berkeringat terhadap Panas—Peranan Aldosteron.** Pada orang yang normal dan belum menyesuaikan diri dengan iklim jarang dapat menghasilkan keringat lebih dari 1 L/jam, tetapi bila ia terpajan cuaca panas selama 1 sampai 6 minggu, orang tersebut akan berkeringat lebih banyak, sering kali akan meningkatkan sekresi keringatnya hingga maksimal 2 sampai 3 L/jam. Evaporasi keringat yang lebih banyak ini dapat memindahkan panas dari tubuh dengan *kecepatan lebih dari 10 kali* dari kecepatan pembentukan panas basal normal. Peningkatan efektivitas mekanisme berkeringat ini disebabkan oleh perubahan sel kelenjar keringat itu untuk meningkatkan kemampuan berkeringatnya.

Hal lain yang juga berhubungan dengan aklimatisasi adalah terus menurunnya konsentrasi natrium klorida dalam keringat, yang memungkinkan penyimpanan garam di dalam tubuh yang lebih baik secara progresif. Sebagian besar efek ini disebabkan oleh peningkatan sekresi aldosteron oleh kelenjar adrenokortikal, yang dihasilkan dari sedikit penurunan konsentrasi natrium klorida dalam cairan ekstraselular dan plasma. *Orang yang belum menyesuaikan diri dengan iklim*, akan banyak berkeringat sehingga sering kehilangan garam sebesar 15 sampai 30 g setiap hari untuk beberapa hari pertama. Setelah 4 sampai 6 minggu menyesuaikan diri, kehilangan garam biasanya menjadi 3 sampai 5 g/hari.

**Kehilangan Panas melalui Terengah-engah**

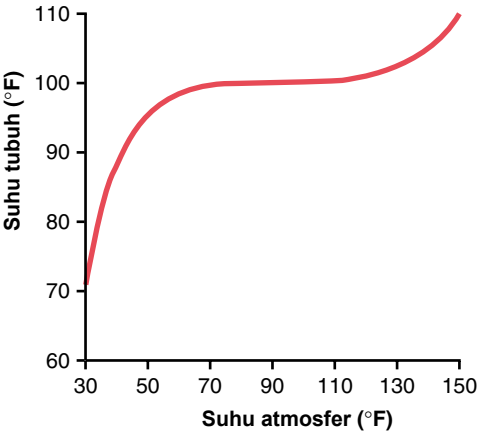
Banyak hewan tingkat rendah memiliki sedikit kemampuan untuk menghilangkan panas dari permukaan tubuhnya, karena dua alasan: (1) permukaan tubuh sering ditutupi oleh bulu, dan (2) kulit di sebagian besar binatang tingkat rendah tidak disuplai dengan kelenjar keringat, yang mencegah sebagian besar hilangnya panas melalui evaporasi dari kulit. Suatu mekanisme pengganti, yakni mekanisme *terengah-engah*, digunakan oleh banyak hewan tingkat rendah sebagai cara untuk menghilangkan panas.

Fenomena terengah-engah "dihidupkan" oleh pusat pengatur suhu di otak. Bila darah menjadi terlalu panas, hipotalamus mencetuskan sinyal neurogenik untuk menurunkan suhu tubuh. Satu dari sinyal ini menimbulkan keadaan terengah-engah. Proses terengah-engah sebenarnya diatur oleh pusat *terengah-engah* yang berhubungan dengan pusat pernapasan pneumotaksik yang ada dalam pons.

Bila seekor hewan terengah-engah, hewan tersebut akan menghirup dan mengeluarkan napas dengan cepat, sehingga sejumlah besar udara baru yang berasal dari luar mengadakan kontak dengan bagian atas saluran pernapasan; proses ini akan mendinginkan darah di dalam saluran mukosa pernapasan sebagai akibat evaporasi air dari permukaan mukosa, terutama evaporasi saliva dan lidah. Namun keadaan terengah-engah tidak meningkatkan ventilasi alveolar lebih dari yang dibutuhkan untuk mengendalikan gas-gas di dalam darah dalam jumlah yang sesuai, karena setiap pernapasan sangat dangkal; oleh karena itu, sebagian besar udara yang masuk ke alveoli adalah udara ruang rugi yang terutama berasal dari trakea dan bukan dari atmosfer.

## Pengaturan Suhu Tubuh—Peran Hipotalamus

Gambar 73-6 menggambarkan apa yang terjadi pada suhu "inti" tubuh pada orang yang telanjang setelah beberapa jam terpajan pada udara *kering* yang berkisar dari 30° sampai 160°F. Gambaran yang tepat dari kurva ini bergantung pada gerakan angin di-




**Gambar 73-6** Efek suhu atmosfer tinggi dan rendah selama beberapa jam pada kondisi kering terhadap suhu "inti" tubuh internal. Perhatikan bahwa suhu tubuh internal tetap stabil walaupun terjadi perubahan pada suhu atmosfer.

udara, jumlah kelembapan di udara, dan bahkan sifat alam dilingkungan sekitarnya. Secara umum, orang telanjang yang berada pada udara kering yang bersuhu antara 55° dan 130°F, mampu mempertahankan suhu inti tubuh yang normal antara 97° dan 100°F.

Suhu tubuh diatur hampir seluruhnya oleh mekanisme persarafan umpan balik, dan hampir semua mekanisme ini terjadi melalui pusat *pengaturan- uhu* yang terletak di *hipotalamus.* Agar mekanisme umpan balik ini dapat berlangsung, harus juga tersedia pendetektor suhu untuk menentukan kapan suhu tubuh menjadi sangat panas atau sangat dingin.

### Peran Area Preoptik-Hipotalamik Anterior dalam Mendeteksi Suhu Termostatik

Telah dilakukan percobaan pemanasan dan pendinginan pada hewan di suatu area kecil di otak dengan menggunakan *thermode.* Alat kecil seperti jarum ini dipanaskan dengan alat listrik atau dengan mengalirkan air panas, atau didinginkan dengan air dingin. Area utama di otak tempat panas atau dingin yang dihasilkan oleh *thermode* memengaruhi pengaturan suhu tubuh adalah nukleus preoptik dan nukleus hipotalamik anteri-or hipotalamus.

Dengan menggunakan *thermode,* area preoptik-hipotalamus anterior diketahui mengandung sejumlah besar neuron yang sensitif terhadap panas yang jumlahnya kira-kira sepertiga neuron yang sensitif terhadap dingin. Neuron-neuron ini diyakini berfungsi sebagai sensor suhu untuk mengontrol suhu tubuh. Neuron-neuron yang sensitif terhadap panas ini meningkatkan kecepatan kerjanya hingga 2 sampai 10 kali lipat sebagai respons terhadap kenaikan suhu tubuh sebesar 10°C. Neuron yang sensitif terhadap dingin, sebaliknya, meningkatkan kecepatan kerjanya saat suhu tubuh turun.

Apabila area preoptik dipanaskan, kulit di seluruh tubuh dengan segera mengeluarkan banyak keringat, sementara pembuluh darah kulit di seluruh tubuh menjadi sangat berdilatasi. Hal ini merupakan reaksi yang timbul segera untuk menyebabkan tubuh kehilangan panas, sehingga membantu mengembalikan suhu tubuh kembali normal. Di samping itu, pembentukan panas tubuh yang berlebihan dihambat. Dengan demikian, area preoptik dari hipotalamus jelas memiliki kemampuan yang berfungsi sebagai termostatik pusat pengaturan suhu tubuh.

### Deteksi Suhu oleh Reseptor di Kulit dan Jaringan Tubuh Bagian Dalam

Walaupun sinyal yang ditimbulkan oleh reseptor suhu di hipotalamus sangat kuat dalam mengatur suhu tubuh, reseptor suhu di bagian lain tubuh mempunyai peran tambahan dalam pengaturan suhu. Hal ini terjadi pada reseptor suhu di kulit dan beberapa jaringan khusus di tubuh bagian dalam.

Diingatkan kembali dari pembicaraan mengenai reseptor sensorik di Bab 48 bahwa kulit dilengkapi dengan reseptor *dingin* dan *panas.* Reseptor dingin terdapat jauh lebih banyak daripada reseptor panas; tepatnya, terdapat 10 kali lebih banyak di seluruh kulit. Oleh karena itu, deteksi suhu bagian perifer terutama menyangkut deteksi suhu sejuk dan dingin daripada suhu panas.

Apabila kulit di seluruh tubuh kedinginan, terjadi pengaruh refleks yang segera dibangkitkan dan mulai meningkatkan suhu tubuh melalui beberapa cara: (1) dengan memberikan rangsang kuat sehingga menyebabkan menggigil, yang akhirnya meningkatkan kecepatan pembentukan panas tubuh; (2) dengan menghambat proses berkeringat bila hal ini sudah terjadi, dan (3) dengan meningkatkan vasokonstriksi kulit untuk menghilangkan pemindahan panas tubuh dari kulit.

Reseptor suhu tubuh bagian dalam terutama ditemukan di medula spinalis, di organ dalam abdomen, dan di dalam atau di sekitar vena-vena besar di abdomen bagian atas dan rongga dada. Reseptor dalam ini berbeda fungsinya dengan reseptor kulit, karena reseptor tersebut lebih banyak terpajan pada suhu inti tubuh daripada suhu permukaan tubuh. Namun, seperti halnya reseptor suhu kulit, reseptor tersebut lebih banyak mendeteksi dingin daripada panas. Kemungkinan bahwa baik reseptor kulit maupun reseptor tubuh bagian dalam lebih berperan untuk mencegah *hipotermia yaitu,* mencegah suhu tubuh yang rendah.

### Hipotalamus Posterior Menggabungkan Sinyal Sensorik Suhu Pusat dan Perifer

Walaupun banyak sinyal sensorik suhu berasal dari reseptor perifer, sinyal ini membantu pengaturan suhu tubuh terutama melalui hipotalamus. Area hipotalamus yang dirangsang oleh sinyal sensorik terletak secara bilateral pada hipotalamus posterior kira-kira setinggi korpus mamilaris. Sinyal sensorik suhu dari area preoptik di hipotalamus anterior juga dihantarkan ke dalam area hipotalamus posterior ini. Di sini sinyal dari area preoptik dan sinyal dari bagian tubuh yang lain dikombinasikan dan digabung untuk mengatur reaksi pembentukan panas atau reaksi penyimpanan panas di dalam tubuh.

### Mekanisme Efektor Neuron yang Menurunkan atau Meningkatkan Suhu Tubuh

Bila pusat suhu hipotalamus mendeteksi bahwa suhu tubuh terlalu panas atau terlalu dingin, hipotalamus akan memberikan prosedur penurunan atau peningkatan suhu yang sesuai. Pembaca mungkin lebih banyak mengetahui hal ini dari pengalaman pribadi, tetapi gambaran khususnya adalah sebagai berikut.

### Mekanisme Penurunan-Suhu Bila Tubuh Terlalu Panas

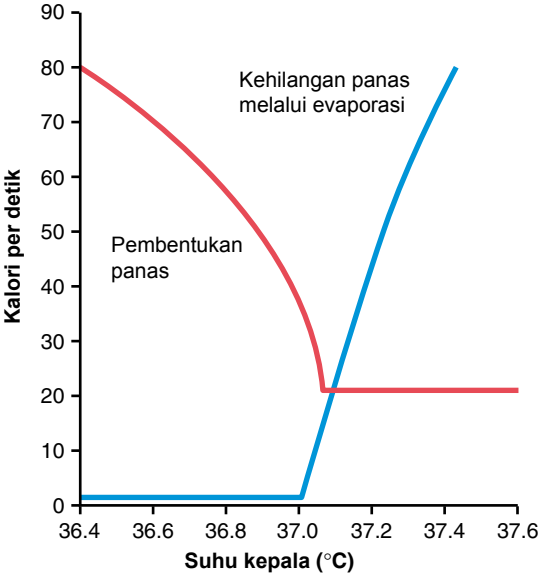
Sistem pengatur suhu menggunakan tiga mekanisme penting untuk menurunkan panas tubuh ketika suhu tubuh menjadi sangat tinggi, yaitu sebagai berikut.

1. *Vasodilatasi pembuluh darah kulit.* Pada hampir semua area di dalam tubuh, pembuluh darah kulit berdilatasi dengan kuat. Hal ini disebabkan oleh hambatan pusat simpatis di hipotalamus posterior yang menyebabkan vasokonstriksi. Vasodilatasi penuh akan meningkatkan kecepatan pemindahan panas ke kulit sebanyak delapan kali lipat.
2. *Berkeringat.* Efek peningkatan suhu tubuh yang menyebabkan berkeringat digambarkan oleh kurva abu-abu terang pada Gambar 73-7, yang memperlihatkan peningkatan yang tajam pada kecepatan pengeluaran panas melalui evaporasi, yang dihasilkan dari berkeringat ketika suhu inti tubuh meningkat di atas nilai kritis 37°C (98,6°F). Peningkatan suhu tubuh tambahan sebesar 1°C, menyebabkan pengeluaran keringat yang cukup banyak untuk membuang 10 kali kecepatan pembentukan panas tubuh
3. *Penurunan pembentukan panas.* Mekanisme yang menyebabkan pembentukan panas yang berlebihan, seperti menggigil dan termogenesis kimia, dihambat dengan kuat.

### Mekanisme Peningkatan-Suhu Saat Tubuh Terlalu Dingin

Ketika tubuh terlalu dingin, sistem pengaturan suhu mengadakan prosedur yang tepat berlawanan. Yaitu sebagai berikut.

1. *Vasokonstriksi kulit di seluruh tubuh.* Hal ini disebabkan oleh rangsangan dari pusat simpatis hipotalamus posterior.
2. *Piloereksi.* Piloereksi berarti rambut "berdiri pada akarnya:" Rangsang-simpatis menyebabkan otot arektor pili yang melekat ke folikel rambut berkontraksi, yang menyebabkan ram-




**Gambar 73-7** Efek suhu hipotalamus pada pengeluaran panas tubuh melalui evaporasi dan pembentukan panas yang terutama disebabkan oleh aktivitas otot dan menggigil. Gambar ini memperlihatkan nilai suhu kritis yang sangat ekstrem saat terjadinya peningkatan pengeluaran panas dan pembentukan panas mencapai nilai kestabilan yang minimum.

-but berdiri tegak. Hal ini tidak penting pada manusia, tetapi pada hewan yang lebih rendah, berdirinya rambut memungkinkan hewan tersebut untuk membentuk lapisan tebal "isolator udara" yang bersebelahan dengan kulit, sehingga pemindahan panas ke lingkungan sangat ditekan.

3. *Peningkatan termogenesis (pembentukan panas).* Pembentukan panas oleh sistem metabolisme meningkat dengan memicu terjadinya menggigil, rangsang simpatis untuk pembentukan panas, dan sekresi tiroksin. Mekanisme ketiga cara tersebut dalam meningkatkan panas, membutuhkan penjelasan tambahan, sebagai berikut.

**Rangsang Hipotalamus terhadap Menggigil.** Terletak pada bagian dorsomedial dari hipotalamus posterior dekat dinding ventrikel ketiga adalah suatu area yang disebut *pusat motorik primer untuk menggigil.* Area ini normalnya dihambat oleh sinyal dari pusat panas di area preoptik-hipotalamus anterior tetapi dirangsang oleh sinyal dingin dari kulit dan medula spinalis. Oleh karena itu, seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan "produksi panas" yang tiba-tiba (lihat kurva abu-abu pada Gambar 73-7), pusat ini teraktivasi ketika suhu tubuh turun meskipun hanya beberapa derajat di bawah nilai suhu kritis. Pusat ini kemudian meneruskan sinyal yang menyebabkan menggigil melalui traktus bilateral turun ke batang otak, kemudian ke dalam kolumna lateralis medula spinalis, dan akhirnya ke neuron-neuron motorik anterior. Sinyal ini tidak teratur, dan tidak menyebabkan gerakan otot yang sebenarnya. Sebaliknya, sinyal tersebut meningkatkan tonus otot rangka di seluruh tubuh dengan meningkatkan aktivitas neuron-neuron motorik anterior. Ketika tonus meningkat di atas nilai kritis tertentu, proses menggigil dimulai. Kemungkinan hal tersebut dihasilkan dari osilasi umpan balik mekanisme refleks regangan gelondong otot, yang telah dibicarakan di Bab 54. *Selama proses menggigil maksimum, pembentukan panas tubuh dapat meningkat hingga sebesar empat sampai lima kali lipat dari normal.*

**Eksitasi Simpatis "Kimiawi" pada Pembentukan Panas.** Seperti yang telah dibahas di Bab 72, peningkatan perangsangan simpatis maupun norepinefrin dan epinefrin dalam darah dapat menyebabkan peningkatan kecepatan metabolisme seluler dengan cepat. Efek ini disebut *termogenesis kimia* atau *termogenesis tanpa menggigil.* Hal tersebut sebagian dihasilkan dari kemampuan norepinefrin dan epinefrin untuk *memisahkan* fosforilasi oksidatif, yang berarti bahwa kelebihan makanan akan dioksidasi dan dengan cara tersebut akan melepaskan energi dalam bentuk panas tanpa menyebabkan pembentukan ATP.

Derajat termogenesis kimia yang terjadi pada hewan hampir selalu sebanding dengan jumlah *lemak cokelat* dalam jaringan hewan. Lemak ini merupakan jenis lemak yang banyak mengandung mitokondria khusus tempat terjadinya pemisahan oksidasi, seperti yang dijelaskan di Bab 72. Lemak cokelat sangat kaya akan saraf-saraf simpatis yang melepaskan norepinefrin, yang merangsang ekspresi jaringan *mitochondrial uncoupling protein* (disebut juga *termogenin*) dan meningkatkan termogenesis.

Proses penyesuaian diri terhadap iklim sangat memengaruhi intensitas termogenesis kimia; beberapa hewan, seperti tikus, yang telah terpajan pada yang dingin selama beberapa minggu, memperlihatkan peningkatan pembentukan panas sebesar 100,- sampai 500 persen bila terpajan secara tiba-tiba pada dingin, sebaliknya, pada hewan yang tidak dapat menyesuaikan diri dengan iklim, memberikan respons dengan meningkatkan pembentukan panas kira-kira sebesar sepertiganya. Peningkatan termogenesis ini secara bersamaan juga meningkatkan asupan makanan.

Pada manusia dewasa, yang hampir tidak memiliki lemak cokelat, jarang sekali termogenesis kimia meningkatkan kecepatan pembentukan panas lebih dari 10 sampai 15 persen. Akan tetapi, pada bayi, yang *memang* memiliki sejumlah kecil lemak cokelat pada ruang interskapula, termogenesis kimia dapat meningkatkan kecepatan pembentukan panas sebesar 100 persen, yang kemungkinan merupakan faktor penting dalam mempertahankan suhu tubuh yang normal pada neonatus.

**Peningkatan Keluaran Tiroksin sebagai Penyebab Peningkatan Pembentukan Panas Jangka Panjang.** Pendinginan di area preoptik-hipotalamus anterior juga meningkatkan pembentukan hormon neurosekretorik t*hyrotropin-releasing hormone (hormon pelepas tirotropin)* oleh hipotalamus. Hormon ini diangkut melalui vena porta hipotalamus ke kelenjar hipofisis anterior, tempat hormon merangsang sekresi thyroid-stimulating hormone (hormon perangsang tiroid).

Selanjutnya *thyroid-stimulating hormone* merangsang peningkatan keluaran tiroksin oleh kelenjar tiroid, seperti yang akan dijelaskan di Bab 76. Peningkatan tiroksin akan menggiatkan *uncoupling protein* dan meningkatkan kecepatan metabolisme seluler di seluruh tubuh, yang merupakan mekanisme lain *termogenesis kimia.* Peningkatan metabolisme ini tidak terjadi segera tetapi membutuhkan waktu beberapa minggu pajanan terhadap dingin untuk membuat kelenjar tiroid menjadi hipertrofi dan mencapai tingkat sekresi tiroksin yang baru.

Hewan yang terpajan pada udara dingin yang ekstrem selama beberapa minggu dapat menyebabkan ukuran kelenjar tiroidnya membesar 20 sampai 40 persen. Akan tetapi, manusia jarang membiarkan dirinya terpajan pada udara dingin pada derajat yang sama seperti yang terjadi pada hewan. Oleh karena itu, kita masih tidak mengetahui secara kuantitatif, seberapa penting mekanisme adaptasi tiroid terhadap dingin pada manusia.

Pengukuran yang terpisah telah memperlihatkan bahwa anggota militer yang ditugaskan di kutub selama beberapa bulan mengalami peningkatan kecepatan metabolisme; beberapa orang Inuit (Eskimo) juga memiliki kelainan kecepatan metabolisme basal yang tinggi. Lebih lanjut, efek rangsangan udara dingin yang terus-menerus pada kelenjar tiroid mungkin dapat menjelaskan insiden goiter tiroid toksik yang jauh lebih tinggi pada orang yang tinggal di iklim yang lebih dingin daripada orang yang tinggal di iklim yang lebih panas.

## Konsep "Set-Point" untuk Pengaturan Suhu

Dalam contoh pada Gambar 73-7, sangat jelas bahwa pada suhu inti tubuh yang kritis, sekitar 37,1°C (98,8°F), akan menyebabkan perubahan drastis kecepatan pengeluaran panas dan pembentukan panas. Pada suhu di atas nilai ini, kecepatan pengeluaran panas lebih besar dari kecepatan pembentukan panas, sehingga suhu tubuh turun dan mendekati nilai 37,1°C. Pada suhu di bawah nilai ini, kecepatan pembentukan panas lebih besar dari kecepatan pengeluaran panas, sehingga suhu-

-buh kini meningkat dan sekali lagi mendekati nilai 37,1°C. Nilai suhu kritis ini disebut *"set-point"* pada mekanisme pengaturan suhu. Yaitu, semua mekanisme pengaturan suhu secara terus-menerus berupaya untuk mengembalikan suhu tubuh kembali ke nilai *set-point.*

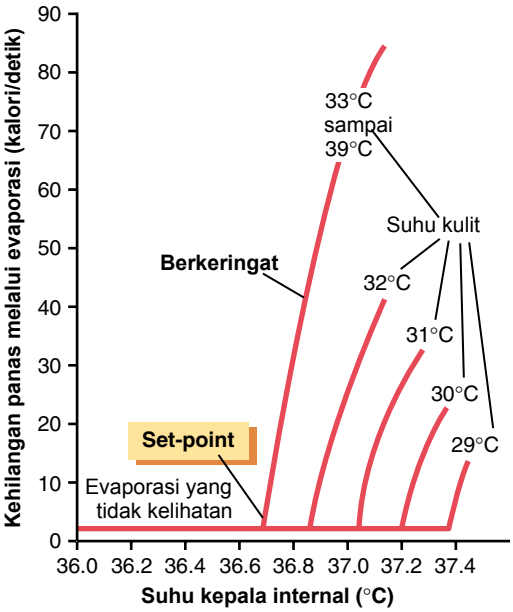
**Perolehan Umpan Balik untuk Pengaturan Suhu Tubuh.** Mari kita ingat kembali sejenak pembicaraan mengenai perolehan umpan balik sistem pengatur yang telah dibicarakan di Bab 1. Perolehan umpan balik merupakan pengukuran efektivitas sistem pengatur. Dalam hal pengaturan suhu tubuh, suhu inti internal harus sesedikit mungkin mengalami perubahan, walaupun suhu lingkungan mungkin sangat berubah dari hari ke hari atau bahkan dari jam ke jam. *Perolehan umpan balik* sistem pengaturan suhu sama dengan rasio perubahan suhu lingkungan terhadap perubahan suhu tubuh dikurangi 1,0. (lihat Bab 1 untuk rumus tersebut). Percobaan telah memperlihatkan bahwa suhu tubuh manusia berubah sekitar 1°C untuk setiap perubahan suhu lingkungan 25°C sampai 30°C. Oleh karena itu, perolehan umpan balik dari keseluruhan mekanisme untuk mengatur suhu tubuh rata-rata sekitar 27 (28/1,0 — 1,0 = 27), yang merupakan pencapaian yang sangat ekstrem untuk sistem pengaturan biologis (sebagai perbandingan, baroreseptor sistem pengaturan tekanan arteri, memiliki perolehan umpan balik < 2).

## Suhu Kulit dapat Sedikit Mengubah Set-Point untuk Pengaturan Suhu Inti

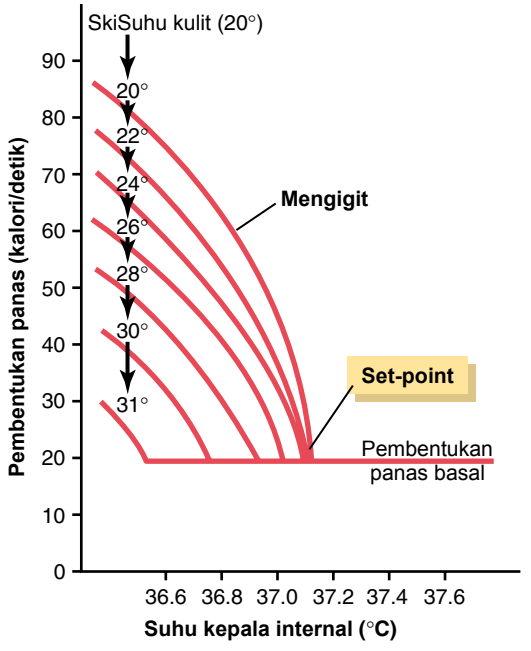
*Set-point* suhu kritis pada hipotalamus, terutama ditentukan oleh derajat aktivitas reseptor suhu panas pada area preoptik-hipotalamus anterior. Di atas *set point* menandakan dimulainya berkeringat dan di bawah ditandai dengan dimulainya menggigil. Akan tetapi, sinyal suhu yang berasal dari bagian perifer tubuh, terutama dari kulit dan jaringan tubuh bagian dalam tertentu (medula spinalis dan organ visera abdomen), juga berperan sedikit terhadap pengaturan suhu tubuh. Tetapi bagaimana sinyal-sinyal tersebut ikut berperan? Jawabannya adalah bahwa sinyal-sinyal tersebut mengubah *set-point* di pusat pengaturan suhu di hipotalamus. Efek ini digambarkan pada Gambar 73-8 dan 73-9.

Gambar 73-8 menunjukkan efek suhu kulit yang berbeda-beda terhadap *set-point* untuk berkeringat, memperlihatkan bahwa *set-point* tersebut meningkat apabila suhu kulit menurun. Jadi, pada orang yang diwakili di gambar ini, *set-point* hipotalamus meningkat dari 36,7°C bila suhu kulit lebih tinggi dari 33°C, menjadi 37,4°C ketika suhu kulit turun menjadi 29°C. Oleh karena itu, bila suhu kulit tinggi, pengeluaran keringat akan dimulai pada suhu hipotalamus yang lebih rendah daripada ketika suhu kulit sedang rendah. Kita dapat lebih mudah memahami nilai dari sistem seperti ini, karena penting diperhatikan bahwa pengeluaran keringat akan dihambat ketika suhu kulit rendah; jika tidak, efek gabungan dari rendahnya suhu kulit dan pengeluaran keringat dapat menyebabkan pengeluaran panas tubuh yang lebih banyak.

Efek yang serupa terjadi saat menggigil, seperti diperlihatkan pada Gambar 73-9. Yaitu, bila kulit menjadi dingin, keadaan tersebut mendorong pusat hipotalamus menuju ambang menggigil bahkan saat suhu hipotalamus sendiri masih cukup panas dibanding normal. Sekali lagi, kita dapat mengerti nilai dari sistem pengaturan, karena suhu kulit yang dingin akan segera menyebabkan suhu tubuh menjadi sangat menurun kecuali bila pembentukan panas ditingkatkan. Jadi, suhu kulit yang dingin sebenarnya "mengantisipasi" turunnya suhu tubuh internal dan mencegahnya.




**Gambar** 73-8 Efek perubahan suhu kepala internal terhadap kecepatan pengeluaran panas tubuh melalui evaporasi. Perhatikan pula bahwa suhu kulit menentukan nilai set-point pada saat proses berkeringat dimulai. (Sumbangan Dr.T. H. Benzinger.)




**Gambar 73-9** Efek perubahan suhu internal kepala terhadap kecepatan pembentukan panas oleh tubuh. Perhatikan bahwa suhu kulit menentukan nilai set-point saat menggigil (Sumbangan Dr.T. H. Benzinger.)

### Pengaturan Perilaku pada Suhu Tubuh

Selain mekanisme bawah sadar untuk pengaturan suhu tubuh, tubuh masih memiliki mekanisme pengaturan suhu lain yang bahkan lebih kuat. *Pengaturan perilaku suhu* ini, dapat dijelaskan sebagai berikut. Bila suhu tubuh internal menjadi sangat tinggi, sinyal dari area pengatur suhu di otak membuat orang mengalami sensasi fisik kepanasan. Sebaliknya, bila tubuh menjadi terlalu dingin, sinyal dari kulit dan mungkin juga dari reseptor tubuh bagian dalam mengeluarkan perasaan dingin yang tidak nyaman. Oleh karena itu, orang tersebut akan membuat penyesuaian lingkungan yang tepat untuk dapat mencapai kembali kenyamanan, seperti bergerak ke ruang yang panas atau dengan memakai baju yang memiliki penyekat yang baik terhadap udara dingin. Hal ini merupakan sistem pengaturan suhu tubuh yang lebih kuat daripada yang telah ditemukan oleh ahli fisiologi di masa lalu. Bahkan, mekanisme ini benar-benar merupakan mekanisme yang efektif untuk mempertahankan suhu tubuh pada lingkungan yang sangat dingin.

#### Refleks Suhu Kulit Setempat

Apabila seseorang meletakkan kakinya di bawah sinar lampu yang panas dan diam untuk beberapa saat, akan terjadi *vasodilatasi setempat dan pengeluaran keringat setempat dengan derajat yang ringan.* Sebaliknya, meletakkan kaki dalam air yang dingin menyebabkan vasokonstriksi setempat dan pengeluaran keringat setempat menjadi terhenti. Reaksi ini disebabkan oleh efek suhu setempat yang langsung pada pembuluh darah dan juga oleh refleks spinal setempat yang dikonduksikan dari reseptor kulit ke medula spinalis dan kembali ke daerah kulit yang sama dan ke kelenjar keringat. Intensitas efek setempat ini diatur oleh pengatur suhu otak pusat sehingga semua efek kira-kira sebanding dengan sinyal pengatur panas hipotalamus dikali dengan sinyal setempat. Refleks demikian dapat membantu mencegah pengubahan panas yang berlebihan dari bagian tubuh setempat yang didinginkan atau dipanaskan.

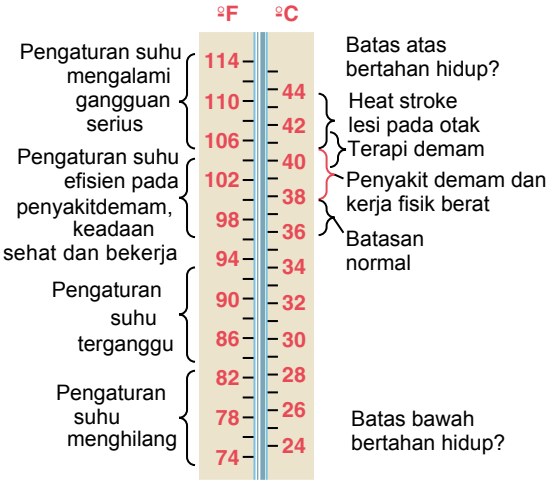
**Pengaturan Suhu Tubuh Internal menjadi Terganggu dengan Pemotongan Medula Spinalis.** Setelah pemotongan medula spinalis di bagian leher di atas tempat keluarnya jaras simpatis dari medula, pengaturan suhu tubuh menjadi sangat buruk, karena hipotalamus tidak dapat lagi mengatur aliran darah kulit atau derajat pengeluaran keringat di semua bagian tubuh. Keadaan tersebut terjadi walaupun refleks suhu setempat yang berasal dari kulit, medula spinalis, dan reseptor intra abdomen masih ada. Refleks ini sangat lemah dibandingkan dengan pengaturan suhu tubuh oleh hipotalamus.

Pada orang dengan kondisi ini, suhu tubuh harus diatur terutama oleh respons fisik pasien terhadap sensasi dingin dan panas di dalam regio kepala yaitu, melalui kontrol perilaku berpakaian dan dengan bergerak ke dalam lingkungan panas atau dingin secara tepat.

## Kelainan Pengaturan Suhu Tubuh

### Demam

Demam, yang berarti suhu tubuh di atas batas normal, dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak sendiri atau oleh bahan-bahan toksik yang memengaruhi pusat pengaturan-suhu. Beberapa penyebab demam (dan juga suhu tubuh dibawah normal) diperlihatkan pada Gambar 73-10. Penyebab tersebut meliputi penyakit yang disebabkan oleh bakteri, tumor otak, dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir dengan *heatstroke.*



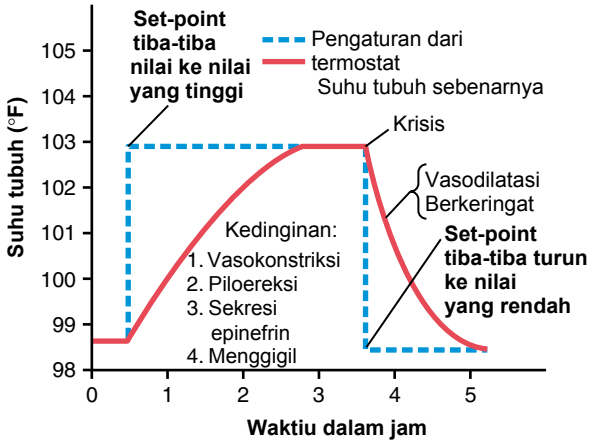

**Gambar 73-10** Suhu tubuh pada berbagai keadaan. (Digambarkan kembali dari DuBois EF: Fever. Springfield, III., Charles C Thomas, 1948.)

### Mengatur Kembali Pusat Pengaturan Suhu Hipotalamus pada Penyakit Demam—Efek Pirogen

Sebagian besar protein, hasil pemecahan protein, dan beberapa zat tertentu lainnya, terutama toksin liposakarida yang dilepaskan membran sel bakteri, dapat menyebabkan peningkatan *set-point* pada termostat hipotalamus. Zat yang menimbulkan efek seperti ini disebut *pirogen.* Pirogen yang dilepaskan bakteri toksik atau pirogen yang dilepaskan dari degenerasi jaringan tubuh dapat menyebabkan demam selama keadaan sakit. Ketika *set-point* di pusat pengaturan suhu hipotalamus menjadi lebih tinggi dari normal, semua mekanisme untuk meningkatkan suhu tubuh terlibat, termasuk penyimpanan panas dan peningkatan pembentukan panas. Dalam beberapa jam setelah *set-point* ditingkatkan, suhu tubuh juga mendekati nilai ini seperti yang diperlihatkan pada Gambar 73-11.

**Mekanisme Kerja Pirogen dalam Menyebabkon Demam—Peran Sitokin.** Percobaan pada hewan telah memperlihatkan bahwa beberapa pirogen, ketika disuntikkan ke dalam hipotalamus, dapat segera bekerja secara langsung pada pusat pengaturan suhu hipotalamus untuk meningkatkan *set-point* nya. Pirogen lainnya berfungsi secara tidak langsung dan mungkin membutuhkan periode laten selama beberapa jam sebelum menimbulkan efek ini. Hal ini terjadi pada sebagian besar bakteri pirogen, terutama *endotoksin* dari bakteri gram negatif.

Apabila bakteri atau hasil pemecahan bakteri terdapat di dalam jaringan atau dalam darah, keduanya akan *difagositosts oleh leukosit darah, makrofag jaringan dan limfosit pembunuh bergranula besar.* Seluruh sel ini selanjutnya mencerna hasil pemecahan bakteri dan melepaskan sitokin, berbagai kelompok molekul sinyal peptida yang terlibat dalam respons imun bawaan dan adaptif. Salah satu yang paling penting dari sitokin ini yang menyebabkan demam adalah *interleukin-1 (IL-1)* yang juga disebut *leukosit pirogen atau pirogen endogen.* Interleukin-1 dilepas oleh makrofag ke dalam cairan tubuh dan saat mencapai hipotalamus, hampir segera mengaktifkan pro-ses yang menimbulkan demam, kadang-kadang meningkat-




>**Gambar 73-11** Efek pengubahan set-point pada pengaturan suhu hipotalamus.

kan suhu tubuh yang jelas terlihat dalam waktu 8 sampai 10 menit. Sebanyak sepersepuluh juta gram endotoksin lipopolisakarida dari bakteri, bekerja bersama-sama dengan leukosit darah, makrofag jaringan, dan limfosit pembunuh, dapat menyebabkan demam. Jumlah interleukin-1 yang dibentuk sebagai respons terhadap lipopolisakarida untuk menyebabkan demam hanya beberapa nanogram.

dalam waktu 8 sampai 10 menit. *Sebanyak sepersepuluh juta gram endotoksin lipopolisakarida* dari bakteri, bekerja bersama-sama dengan leukosit darah, makrofag jaringan, dan limfosit pembunuh, dapat menyebabkan demam. Jumlah interleukin-1 yang dibentuk sebagai respons terhadap lipopolisakarida untuk menyebabkan demam hanya beberapa nanogram.

Beberapa percobaan telah menunjukkan bahwa interleukin-1 menyebabkan demam, pertama-tama dengan menginduksi pembentukan salah satu prostaglandin, terutama prostaglandin E2, atau zat yang mirip, dan selanjutnya bekerja di hipotalamus untuk membangkitkan reaksi demam. Ketika pembentukan prostaglandin dihambat oleh obat, demam sama sekali tidak terjadi atau paling tidak berkurang. Sebenarnya, hal ini mungkin sebagai penjelasan bagaimana cara aspirin menurunkan demam, karena aspirin mengganggu pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat. Obat seperti aspirin yang menurunkan demam disebut *antipiretik.*

**Demam karena Lesi Otak.** Bila seorang ahli bedah otak melakukan operasi di daerah hipotalamus, demam yang berat hampir selalu terjadi; akan tetapi jarang timbul efek yang berlawanan, yakni terjadi hipotermia. Hal tersebut memperlihatkan kemampuan mekanisme hipotalamus untuk pengaturan suhu tubuh dan mudahnya kelainan di hipotalamus dapat mengubah *set-point* pengaturan suhu. Keadaan lain yang sering menyebabkan suhu tinggi yang berkepanjangan adalah penekanan hipotalamus oleh tumor otak.

### Karakteristik Keadaan Demam

**Kedinginan.** Apabila *set-point* pusat pengatur suhu hipotalamus tiba-tiba berubah dari nilai normal menjadi lebih tinggi dari nilai normal (akibat penghancuran jaringan, zat pirogen, atau dehidrasi), biasanya dibutuhkan waktu selama beberapa jam agar suhu tubuh dapat mencapai *set-point* suhu yang baru.

Gambar 73-11 memperlihatkan efek peningkatan *set-point* yang tiba-tiba sampai tingkat 103°F. Oleh karena suhu darah sekarang lebih rendah dari set-point pengatur suhu hipotalamus, akan terjadi reaksi umum yang menyebabkan kenaikan suhu tubuh. Selama periode ini, orang tersebut akan menggigil dan merasa sangat kedinginan, walaupun suhu tubuhnya mungkin telah di atas normal. Demikian juga, kulit menjadi dingin karena terjadi vasokonstriksi, dan orang tersebut gemetar. Menggigil dapat berlanjut sampai suhu tubuh mencapai *set-point* hipotalamus 103°F. Kemudian, orang tersebut tidak lagi menggigil tetapi sebaliknya tidak merasa dingin atau panas. Sepanjang faktor yang menyebabkan *set-point* yang meningkat pada pengatur suhu hipotalamus terus ada, suhu tubuh akan diatur lebih kurang dengan cara yang normal, tetapi pada nilai *set-point* suhu yang tinggi.

**Krisis, atau "Kemerahan".** Bila faktor yang menyebabkan suhu tinggi dihilangkan, *set-point* pada pengatur suhu hipotalamus akan turun ke nilai yang lebih rendah mungkin bahkan kembali ke nilai normal, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 73-11. Dalam keadaan ini, suhu tubuh masih 103°F, tetapi hipotalamus berupaya untuk mengatur suhu sampai 98,6°F. Keadaan ini analog dengan pemanasan yang berlebihan di area preoptik-hipotalamus anterior, yang menyebabkan pengeluaran keringat banyak dan kulit tiba-tiba menjadi panas karena vasodilatasi di semua tempat. Perubahan yang tiba-tiba dari peristiwa ini dalam penyakit demam dikenal sebagai "krisis" atau, lebih tepatnya, "kemerahan:" Pada masa lampau sebelum diberikan antibiotika, keadaan krisis selalu dinantikan, karena segera setelah hal ini terjadi, dokter dengan segera mengetahui bahwa suhu pasien akan segera turun.

### Heat stroke

Batas atas suhu udara yang masih dapat ditahan oleh seseorang sebagian besar bergantung kepada apakah udara tersebut kering atau basah. Bila udara kering dan arus konveksi udara cukup mengalir untuk meningkatkan evaporasi yang cepat dari tubuh, orang tersebut dapat bertahan selama beberapa jam pada suhu udara 130°F. Sebaliknya, bila udara dilembapkan 100 persen atau bila tubuh berada dalam air, suhu tubuh akan mulai meningkat bila suhu lingkungan meningkat kira-kira di atas 94°F. Bila seseorang mengerjakan pekerjaan yang sangat berat, *suhu lingkungan* kritis yang di atasnya cenderung terjadi *heatstroke* mungkin serendah 85° sampai 90°F.

Apabila suhu tubuh meningkat melebihi suhu kritis, dalam rentang 105° sampai 108°F, orang tersebut dapat mengalami *heatstroke*. Gejalanya meliputi pusing, rasa tidak enak pada perut yang kadang disertai muntah, kadang delirium, dan akhirnya hilang kesadaran bila suhu tubuh tidak segera turun. Gejala-gejala ini sering dieksaserbasi oleh derajat *syok sirkulasi* yang disertai dengan kehilangan banyak cairan dan elektrolit dalam keringat.

Hiperpireksia juga sangat merusak jaringan tubuh, terutama otak, dan oleh karena itu bertanggung jawab terhadap banyak efek lain. Sesungguhnya, meskipun beberapa menit suhu tubuh amat tinggi kadang dapat menjadi fatal. Banyak ahli menyarankan untuk memberikan penanganan segera terhadap heatstroke dengan membaringkan pasien dalam bak mandi yang berisi air dingin. Oleh karena hal ini sering menyebabkan keadaan menggigil yang tidak terkendali dengan sangat meningkatkan kecepatan pembentukan panas, ahli yang lain menyarankan bahwa pendinginan dengan spons atau penyemprotan pada kulit tampaknya lebih efektif untuk menurunkan suhu inti tubuh dengan cepat.

**Efek Berbahaya Suhu yang Tinggi.** Temuan patologis pada orang yang meninggal karena hiperpireksia adalah perdarahan lokal dan degenerasi parenkimatosa sel di seluruh tubuh, tetapi terutama di otak. Sekali sel neuron mengalami kerusakan, sel tersebut tidak dapat-

digantikan. Demikian juga, kerusakan pada hati, ginjal, dan organ tubuh lainnya sering kali dapat cukup berat, sehingga kegagalan satu atau lebih dari organ-organ ini akhirnya menyebabkan kematian, kadang tidak sampai beberapa hari setelah *heatstroke*.

**Aktimatisasi terhadap Panas.** Sering kali merupakan hal yang amat penting untuk mengaklimatisasi orang terhadap panas yang ekstrem. Beberapa contoh orang yang perlu mengaklimatisasi diri adalah para serdadu yang bertugas di daerah tropis dan buruh tambang yang bekerja di pertambangan emas dengan kedalaman 2 mil di Afrika Selatan, yang suhunya mendekati suhu tubuh dan kelembapannya mendekati 100 persen. Orang yang terpajan pada panas selama beberapa jam setiap harinya selama mengerjakan beban kerja berat yang rasional, akan meningkatkan toleransi terhadap panas dan kelembapan dalam waktu 1 sampai 3 minggu.

Di antara perubahan fisiologis yang paling penting terjadi selama proses penyesuaian ini adalah peningkatan kecepatan maksimum pengeluaran keringat hingga kira-kira dua kali lipatnya, peningkatan volume plasma, dan menurunnya pengeluaran garam dalam keringat dan urine sampai hampir tidak ada; dua efek yang terakhir dihasilkan dari peningkatan sekresi aldosteron oleh kelenjar adrenal.

### Pajanan Tubuh terhadap Udara Dingin yang Ekstrem

Bila tidak ditangani dengan segera, orang yang terpajan terhadap air es selama hampir 20 sampai 30 menit biasanya akan meninggal karena henti jantung atau fibrilasi jantung. Sampai saat itu, suhu tubuh internal akan turun hingga sekitar 77°F. Bila segera dihangatkan dengan memberikan panas eksternal, hidupnya sering kali dapat diselamatkan

**Hilangnya Pengaturan Suhu pada Suhu yang Rendah.** Seperti yang dinyatakan pada Gambar 73-10, sekali suhu tubuh turun di bawah 85°F, kemampuan hipotalamus untuk mengatur suhu akan hilang sama sekali; kemampuan tersebut akan sangat terganggu bahkan bila suhu tubuh turun di bawah 94°F. Sebagian penyebab hilangnya pengaturan suhu adalah kecepatan pembentukan panas pada setiap sel ditekan hingga hampir dua kali lipat untuk setiap penurunan suhu tubuh 10°F. Demikian juga, timbul rasa mengantuk (kemudian diikuti koma), yang menekan aktivitas mekanisme pengaturan panas oleh sistem saraf pusat dan mencegah menggigil.

**Frostbite.** Apabila tubuh terpajan terhadap suhu yang sangat rendah, daerah permukaan dapat membeku; pembekuan itu disebut *frostbite*. Hal ini terutama terjadi pada daun telinga dan jari-jari tangan serta kaki. Bila kebekuan tersebut cukup untuk menyebabkan terbentuknya kristal es di dalam sel, akan terjadi kerusakan permanen, seperti kerusakan sirkulasi yang permanen, demikian juga dengan kerusakan jaringan setempat. Gangren sering mengikuti proses pencairan es, dan daerah yang mengalami *frostbite* harus diangkat secara pembedahan.

**Vasodilatasi yang Diinduksi oleh Dingin merupakan Perlindungan Akhir terhadap Frostbite pada Suhu yang Hampir Membeku.** Apabila suhu jaringan tubuh turun hingga hampir membeku, otot polos di dinding pembuluh darah akan mengalami kelumpuhan yang disebabkan oleh keadaan dingin itu, dan terjadi vasodilatasi yang tiba-tiba, sering terlihat sebagai kemerahan pada kulit. Mekanisme ini membantu mencegah *frostbite* dengan menghantarkan darah yang hangat ke daerah kulit. Mekanisme ini sangat kurang berkembang pada manusia dibandingkan pada hewan tingkat rendah yang hidup di lingkungan dingin sepanjang waktu.

**Hipotermia Buatan.** Sangatlah mudah untuk menurunkan kan suhu seseorang, hanya dengan memberikan sedatif kuat untuk menekan reaktivitas pengatur suhu hipotalamus dan kemudian mendinginkan orang tersebut dengan es atau selimut pendingin, sampai suhunya turun. Kemudian suhu dapat dipertahankan di bawah 90°F untuk beberapa hari sampai seminggu atau lebih dengan penyiraman air dingin atau alkohol pada tubuh. Pendinginan buatan yang demikian sering digunakan selama operasi jantung sehingga jantung dapat dihentikan secara buatan untuk beberapa saat. Pendinginan yang lebih lama tidak menyebabkan kerusakan jaringan, tetapi memang memperlambat jantung dan sangat menekan metabolisme sel, sehingga sel tubuh dapat bertahan selama 30 menit sampai lebih dari 1 jam tanpa aliran darah selama berlangsungnya operasi.

## Daftar Pustaka


Aronoff DM, Neilson EG: Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression, *Am J Med* 111:304, 2001.

Benarroch EE: Thermoregulation: recent concepts and remaining questions, *Neurology* 69:1293, 2007.

Blatteis CM: Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management, *Pharmacol Ther* 111:194, 2006. Blatteis CM: The onset of fever: new insights into its mechanism, *Prog Brain Res* 162:3, 2007.

Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T: Cytokines and fever, *Front Biosci* 9:1433, 2004.

Florez-Duquet M, McDonald RB: Cold-induced thermoregulation and biological aging, *Physiol Rev* 78:339, 1998.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.

Horowitz M: Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses, *News Physiol Sci* 18:215, 2003.

Katschinski DM: On heat and cells and proteins, *News Physiol Sci* 19:11, 2004.

Kenney WL, Munce TA: Aging and human temperature regulation, *J Appl Physiol* 95:2598, 2003.

Kozak W, Kluger MJ, Tesfaigzi J, et al: Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis, *Ann N Y Acad Sci* 917:121, 2000.

Morrison SF: Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis, *News Physiol Sci* 19:67, 2004.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals, *Exp Physiol* 93:773, 2008.

Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP: Therapeutic hypothermia for acute stroke, *Lancet Neurol* 2:410, 2003.

Romanovsky AA: Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R37, 2007.

Rowland T: Thermoregulation during exercise in the heat in children: old concepts revisited, *J Appl Physiol* 105:718, 2008.

Saper CB: Neurobiological basis of fever, *Ann N Y Acad Sci* 856:90, 1998.

Simon A, van der Meer JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R86, 2007.

Steinman L: Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders, *J Clin Invest* 118:3557, 2008.

Halaman ini sengaja dikosongkan

UNIT XIV

# Endokrinologi dan Reproduksi


| | |
|---|---|
| 74. | Pengantar Endokrinologi |
| 75. | Hormon-Hormon Hipofisis dan Pengaturannya oleh Hipotalamus |
| 76. | Hormon Metabolik Tiroid |
| 77. | Hormon Adrenokortikal |
| 78. | Insulin, Glukagon, dan Diabetes Melitus |
| 79. | Hormon Paratiroid, Kalsitonin, Metabolisme Kalsium dan Fosfat, Vitamin D, Tulang, dan Gigi |
| 80. | Fungsi Reproduksi dan Hormonal Laki-laki (dan Fungsi Kelenjar Pineal) |
| 81. | Fisiologi Sebelum Kehamilan dan Hormon-Hormon Perempuan |
| 82. | Kehamilan dan Laktasi |
| 83. | Fisiologi Fetus dan Neonatus |

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Pengantar Endokrinologi



## Koordinasi Fungsi Tubuh oleh Caraka Kimia

Berbagai aktivitas sel,jaringan, dan organ tubuh dikoordinasikan oleh hubungan timbal balik beberapa jenis sistem caraka kimia:

1. *Neurotransmiter* dilepaskan oleh ujung akson saraf ke dalam taut sinaps dan bekerja setempat untuk mengatur fungsi sel saraf.
2. *Hormon endokrin* dilepaskan oleh sel kelenjar atau sel khusus ke dalam sirkulasi dan memengaruhi fungsi sel target di tempat lain di tubuh.
3. *Hormon neuroendokrin* disekresikan oleh sel neuron ke dalam sirkulasi darah dan memengaruhi fungsi sel target di tempat lain di tubuh.
4. *Parakrin* disekresikan oleh sel ke dalam cairan ekstraselular dan memengaruhi sel target tetangga dengan jenis yang berbeda.
5. *Autokrin* disekresikan sel ke dalam cairan ekstraselular dan memengaruhi fungsi sel yang sama yang menghasilkan zat tersebut.
6. *Sitokin* merupakan peptida yang disekresikan sel ke dalam cairan ekstraselular dan dapat bertindak sebagai autokrin, parakrin, atau hormon endokrin. Contoh sitokin meliputi *interleukin* dan *limfokin* disekresi oleh *sel helper* dan bekerja pada sel sistem imun yang lain (lihat Bab 34). Hormon sitokin *(misalnya leptin)* dihasilkan adiposit kadang-kadang disebut adipokin.

Pada beberapa bab berikut, kita akan membahas terutama mengenai sistem hormon endokrin dan neuroendokrin, dengan mengingat bahwa banyak sistem *caraka* kimia tubuh berinteraksi satu sama lain untuk mempertahankan homeostasis. Contohnya, medula adrenal dan hipofisis menyekresikan hormonnya terutama sebagai respons terhadap stimulus saraf. Sel neuroendokrin, yang berada di hipotalamus, memiliki ujung akson di kelenjar hipofisis posterior dan eminensia mediana serta menyekresikan beberapa hormon yang meliputi *hormon antidiuretik (ADH), oksitosin,* dan *hormon hipofisiotropik,* yang mengatur sekresi hormon hipofisis anterior.

*Hormon endokrin* dibawa oleh sistem sirkulasi ke sel di seluruh tubuh, termasuk sistem saraf pada beberapa kasus, tempat hormon tersebut berikatan dengan reseptornya dan menginisiasi berbagai reaksi sel. Beberapa hormon endokrin memengaruhi banyak jenis sel tubuh: contohnya, *growth hormone* (dari kelenjar hipofisis anterior) menyebabkan pertumbuhan di sebagian besar tubuh, dan *tiroksin* (dari kelenjar tiroid) meningkatkan kecepatan berbagai reaksi kimia di hampir semua sel tubuh.

Hormon lainnya memengaruhi *jaringan target* yang lebih spesifik, karena jaringan tersebut memiliki banyak reseptor untuk hormon tersebut. Contohnya, h*ormon adrenokortikotropik (ACTH)* dari kelenjar hipofisis anterior, secara spesifik merangsang korteks adrenal sehingga hormon adrenokortikal disekresikan, dan *hormon ovarium* memiliki efek terutama terhadap organ kelamin perempuan dan terhadap karakteristik seksual sekunder pada tubuh perempuan.

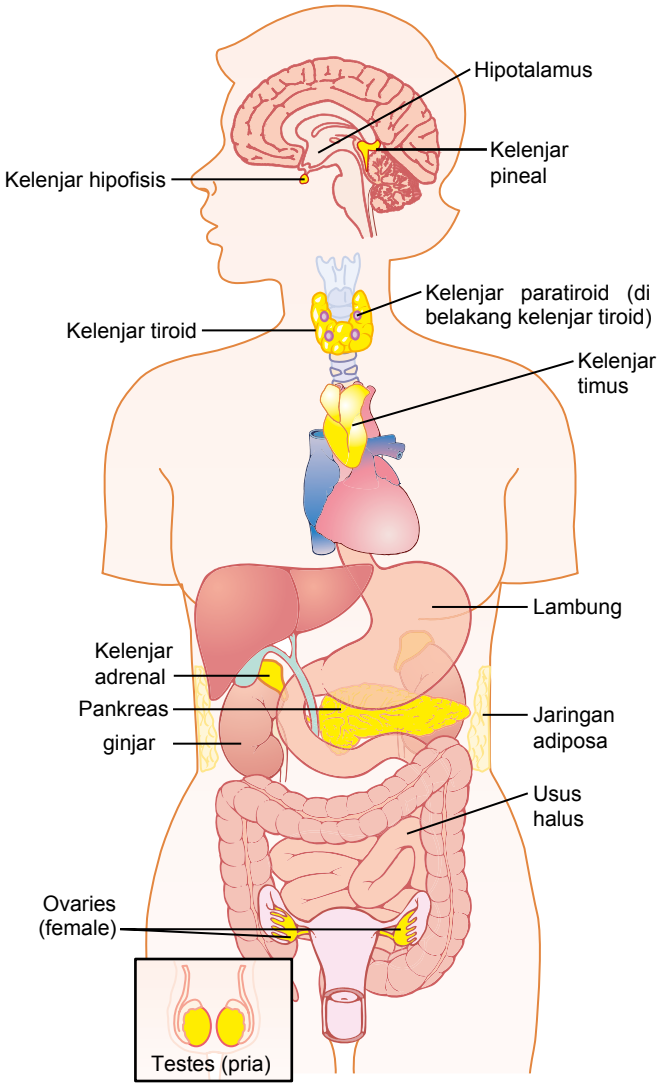
Gambar 74-1 memperlihatkan lokasi anatomi kelenjar endokrin utama dan jaringan endokrin tubuh, kecuali plasenta, yang merupakan sumber hormon seks tambahan. Tabel 74-1 mencantumkan tinjauan umum berbagai sistem hormon dan fungsi terpenting hormon tersebut.

Berbagai sistem hormon memainkan peran penting dalam mengatur hampir semua fungsi tubuh, yang mencakup metabolisme, tumbuh-kembang, keseimbangan air dan elektrolit, reproduksi, dan perilaku. Contohnya, tanpa adanya *growth hormone,* seseorang akan menjadi kerdil. Tanpa adanya tiroksin dan triiodotironin dari kelenjar tiroid, hampir semua reaksi kimiawi tubuh akan menjadi lambat, dan orang tersebut akan menjadi lamban juga. Tanpa adanya insulin dari kelenjar pankreas, sel-sel tubuh akan sedikit menggunakan karbohidrat makanan sebagai sumber energi. Tanpa adanya hormon seks, perkembangan seksual dan fungsi seksual tidak akan berjalan.

## Struktur Kimia dan Sintesis Hormon

Tiga golongan umum hormon sebagai berikut.

1. *Protein dan polipeptida,* mencakup hormon yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior dan posterior, pankreas (insulin dan glukagon), kelenjar paratiroid (hormon paratiroid), dan banyak hormon lainnya (lihat Tabel 74-1).




**Gambar 74-1** Lokasi anatomis kelenjar dan jaringan endokrin utama dalam tubuh.

2. *Steroid* disekresi oleh korteks adrenal (kortisol dan aldosteron), ovarium (estrogen dan progesteron), testis (testosteron), dan plasenta (estrogen dan progesteron).
3. *Turunan asam amino tirosin,* disekresi oleh kelenjar tiroid (tiroksin dan triiodotironin) dan medula adrenal (epinefrin dan norepinefrin). Sampai saat ini, tidak diketahui adanya hormon polisakarida maupun hormon asam nukleat.

**Hormon Polipeptida dan Protein Disimpan dalam Vesikel Sekretoris sampai Hormon Tersebut Diperlukan.** Sebagian besar hormon di tubuh berupa polipeptida dan protein. Hormon-hormon tersebut memiliki ukuran yang bervariasi dari peptida kecil dengan 3 asam amino *(thyrotropin-releasing hormone)* sampai protein dengan asam amino yang berjumlah hampir 200 (*growth hormone* dan prolaktin). Umumnya, polipeptida dengan 100 atau lebih asam amino disebut *protein,* dan polipeptida dengan asam amino yang berjumlah kurang dari 100 disebut sebagai *peptida.*

Hormon protein dan peptida disintesis di bagian kasar retikulum endoplasma yang terdapat di berbagai sel endokrin, dengan cara yang sama seperti kebanyakan protein lainnya (Gambar 74-2). Hormon tersebut biasanya disintesis pertama kali sebagai protein besar yang tidak memiliki aktivitas biologis *(pra-prohormon)* dan dipecah untuk membentuk prohormon yang lebih kecil di retikulum endoplasma. Prohormon tersebut kemudian ditransfer ke aparatus Golgi untuk dikemas dalam vesikel sekretoris. Saat proses pengemasan tersebut berlangsung, enzim-enzim di dalam vesikel akan memecah prohormon untuk menghasilkan hormon yang berukuran lebih kecil dan memiliki aktivitas biologis serta fragmen-fragmen inaktif. Vesikel tersebut disimpan dalam sitoplasma, dan banyak vesikel tersebut yang terikat pada membran sel sampai sekresi hormon tersebut dibutuhkan. Sekresi hormon (dan fragmen-fragmen inaktif) terjadi ketika vesikel sekretoris menyatu dengan membran sel dan kandungan granularnya dikeluarkan ke dalam cairan interstisial atau secara langsung ke dalam aliran darah dengan cara *eksositosis.*

Pada banyak keadaan, rangsang eksositosis adalah peningkatan konsentrasi kalsium sitosol akibat depolarisasi membran plasma. Pada keadaan yang lain, rangsang reseptor permukaan sel endokrin menimbulkan peningkatan adenosin monofosfat siklik (cAMP) diikuti aktivasi protein kinase yang memulai terjadinya sekresi hormon. Hormon peptida bersifat larut air, yang memungkinkan hormon-hormon tersebut memasuki sistem sirkulasi dengan mudah, tempat hormon tersebut dibawa ke jaringan targetnya.

**Hormon Steroid Biasanya Disintesis dari Kolesterol dan Tidak Disimpan.** Struktur kimia hormon steroid mirip dengan struktur kimia kolesterol, dan pada sebagian besar keadaan, hormon tersebut disintesis dari kolesterol itu sendiri. Hormon steroid bersifat larut lemak dan terdiri atas tiga cincin sikloheksil dan satu cincin siklopentil yang bergabung menjadi sebuah struktur (Gambar 74-3).

Meskipun sel endokrin penghasil steroid memiliki sedikit simpanan hormon steroid, sejumlah besar simpanan ester kolesterol dalam vakuola sitoplasma dapat dimobilisasi secara cepat untuk sintesis steroid setelah adanya rangsang. Banyak kolesterol pada sel penghasil steroid berasal dari plasma, namun sintesis kolesterol *de novo* juga terjadi di sel penghasil steroid. Oleh karena steroid sangat larut dalam lemak, begitu disintesis, steroid akan berdifusi dengan mudah melalui membran sel dan memasuki cairan interstisial dan kemudian akan masuk ke dalam darah.

**Hormon Amin Berasal dari Tirosin.** Dua kelompok hormon yang berasal dari tirosin, yaitu hormon tiroid dan hormon medula adrenal, dibentuk oleh kerja enzim di kompartemen sitoplasma sel kelenjar. Hormon tiroid disintesis dan disimpan di kelenjar tiroid serta terikat pada makromolekul protein *tiroglobulin,* yang disimpan di folikel besar di dalam kelenjar tiroid. Sekresi hormon terjadi ketika hormon amin tersebut terlepas dari tiroglobulin, dan hormon yang bebas tersebut kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah. Setelah masuk ke dalam darah, sebagian besar hormon tiroid akan bergabung dengan protein plasma, terutama *globulin pengikat tiroksin,* yang melepas hormon tersebut perlahan-lahan ke jaringan target.

**Table 74-1** Kelenjar Endokrin, Hormon, dan Fungsi serta Strukturnya

| Kelenjar/Jaringan | Hormon | Fungsi Utama | Fungsi Utama |
|---|---|---|---|
| Hipotalamus (Bab 75) | Thyrotropin-releasing hormone (TRH) | Merangsang sekresi TSH dan prolaktin | Peptida |
| | Corticotropin-releasing hormone (CRH) | Menimbulkan pelepasan ACTH | Peptida |
| | Growth hormone-releasing hormone (GHRH) | Menimbutkan pelepasan *growth hormone* | Peptida |
| | Growth hormone inhibitory hormone (GRIH) (somatostatin) | Menghambat petepasan *growth hormone* | Peptida |
| | Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) | Menimbulkan pelepasan LH dan FSH | |
| | Dopamin atau prolactin-inhibiting factor (PIF) | Menghambat pelepasan protaktin | Amin |
| Hipofisis posterior (Bab 75) | *Growth hormone* | Merangsang sintesis protein dan pertumbuhan sebagian besar sel dan jaringan | Peptida |
| | Thyroid-stimulating hormone (TSH) | Merangsang sintesis dan sekresi hormon tiroid (tiroksin dan triiodotironin) | Peptida |
| | *Adrenocorticotropic hormone* (ACTH) | Merangsang sintesis dan sekresi hormon adrenokortikal (kortisol, androgen, dan atdosteron) | Peptida |
| | Protaktin | Meningkatkan pembentukan payudara perempuan dan sekresi susu | Peptida |
| | *Follicle-stimulating hormone* (FSH) | Menimbutkan pertumbuhan fotikel di ovarium dan pematangan sperma di sel Sertoli testis | Peptida |
| | *Lutenizing hormone* (LH) | Merangsang sintesis testosteron di sel Leydig testis; merangsang ovutasi, pembentukan korpus luteum, dan sintesis estrogen dan progesteron di ovarium | Peptida |
| Hipofisis posterior (Bab 75) | Hormon antidiuretik (ADH) (yang juga disebut vasopresin) | Meningkatkan reabsorpsi air oleh ginjal dan menimbutkan vasokonstriksi serta peningkatan tekanan darah | Peptida |
| | Oksitosin | Merangsang ejeksi air susu dari payudara dan kontraksi rahim | Peptida |
| Kelenjar tiroid (Bab 76) | Tiroksin ($T_4$) dan triiodotironin ($T_3$) | Meningkatkan kecepatan reaksi kimia di sebagian besar sel sehingga meningkatkan laju metabolisme tubuh | Amin |
| | Kalsitonin | Menambah deposit kalsium di tutang dan mengurangi konsentrasi ion kalsium di cairan ekstrasetular | Peptida |
| Korteks adrenal (Bab 77) | Kortisol | Memiliki berbagai fungsi metabolik untuk mengatur metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak; juga memiliki efek anti-inflamasi | Steroid |
| | Aldosteron | Meningkatkan reabsorpsi natrium ginjal, sekresi kalium, dan sekresi ion hidrogen | Steroid |
| Medula adrenal (Bab 60) | Norepinefrin, epinefrin | Memiliki efek yang sama seperti efek perangsangan simpatis | Amin |
| Pankreas (Bab 78) | Insulin (sel β) | Meningkatkan ambitan glukosa di banyak sel,dan dengan cara ini juga mengatur metabolismekarbohidrat | Peptida |

*(Bersambung)*

**Table 74-1** Kelenjar Endokrin, Hormon, dan Fungsi serta Strukturnya-lanjutan

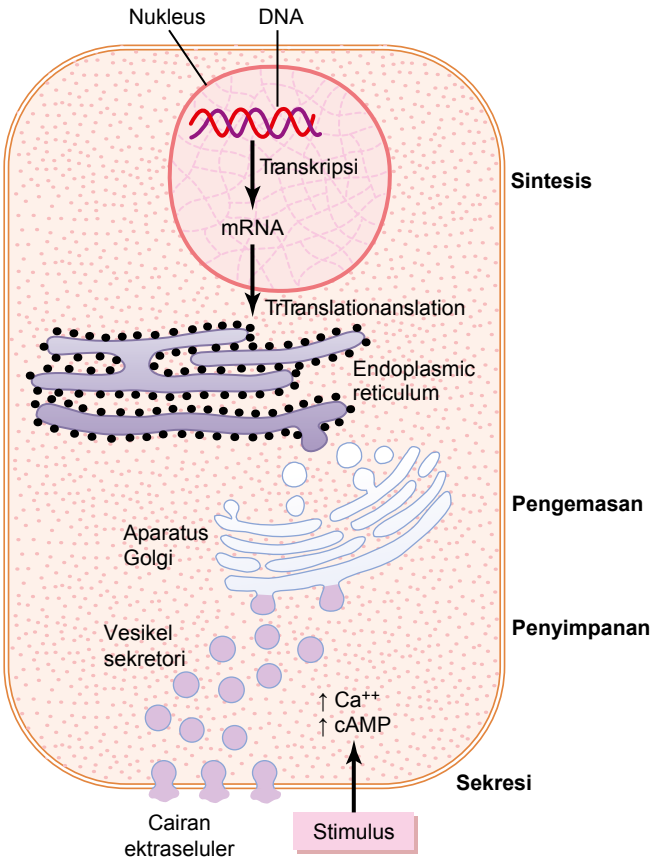
| Kelenjar/Jaringan | Hormon | Fungsi Utama | Struktur Kimia |
|---|---|---|---|
| | Glukagon (Sel α) | Meningkatkan sintesis dan petepasan glukosa dari Peptida hati ke dalam cairan tubuh | Peptida |
| Kelenjar paratiroid (Bab 79) | Hormon paratiroid (PTH) | Mengatur konsentrasi ion kalsium serum dengan cara meningkatkan absorpsi kalsium oteh usus dan ginjal serta melepas kalsium dari tulang | Peptida |
| Testis (Bab 80) | Testosterone | Memacu perkembangan sistem reproduksi laki-laki dan ciri seksual sekunder laki-laki | Steroid |
| Ovarium (Bab 81) | Estrogens | Memacu pertumbuhan dan perkembangan sistem reproduksi, payudara, dan ciri seksual sekunder perempuan | Steroid |
| | Progesterone | Merangsang sekresi "getah uterus" oleh ketenjar endometrium uterus dan perkembangan alat penyekresi di payudara | Steroid |
| Plasenta (Bab 82) | *Human chorionic gonadotropin (HCG)* | Meningkatkan pertumbuhan korpus luteum serta sekresi estrogen dan progesteron | Peptida |
| | *Human somatomammotropin* | Kemungkinan membantu meningkatkan pertumbuhan jaringan janin dan payudara perempuan | Peptida |
| | Estrogens | Lihat kerja estrogen dari ovarium | Steroid |
| | Progesterone | Lihat kerja progesteron dari ovarium | Steroid |
| Ginjal (Bab 26) | Renin | Mengatatisis perubahan angiotensinogen menjadi angiotensin I (bertindak sebagai enzim) | Peptida |
| | 1,25-Dihidroksikolekalsiforel | Meningkatkan absorpsi kalsium dan mineral tutang | Steroid |
| | Eritropoetin | Meningkatkan produksi eritrosit | Peptida |
| Jantung (Bab 22) | Peptida natriuretik atrium (ANP) | Meningkatkan ekskresi natrium oleh ginjal, menurunkan tekanan darah | Peptida |
| Lambung (Bab 64) | Gastrin | Merangsang sekresi HCL oteh sel parietat | Peptida |
| Usus halus (Bab 64) | Sekretin | Merangsang sel asinar pankreas untuk melepaskan bikarbonat dan air | Peptida |
| | Kolesistokinin | Merangsang kontraksi kandung empedu dan melepaskan enzim pankreas | Peptida |
| Adiposit (Bab 71) | Lepin | Menghambat nafsu makan, merangsang termogenesis | Peptida |

Epinefrin dan norepinefrin dibentuk di medula adrenal, yang normalnya menyekresi epinefrin dengan jumlah kira-kira empat kali lebih banyak dibandingkan jumlah norepinefrin. Hormon katekolamin tersebut ditangkap oleh vesikel prabentuk dan disimpan sampai hormon tersebut disekresikan. Mirip dengan hormon protein yang disimpan dalam granula sekretorik, katekolamin juga dilepaskan dari sel medula adrenal dengan cara eksositosis. Begitu katekolamin memasuki sirkulasi, hormon tersebut dapat ditemukan di plasma dalam bentuk bebas atau terikat dengan zat lain.

## Sekresi,Transpor, dan Bersihan Hormon dari Darah

**Onset Sekresi Hormon setelah Terjadinya Rangsang, dan Lama Kerja Berbagai Hormon.** Beberapa hormon, seperti norepinefrin dan epinefrin, disekresi dalam waktu beberapa detik setelah kelenjar dirangsang, dan kedua hormon tersebut dapat bekerja penuh dalam waktu beberapa detik sampai beberapa menit berikutnya; kerja hormon-hormon lain, seperti *growth hormone* atau tiroksin, dapat membutuhkan waktu berbulan-bulan agar dapat bekerja penuh. Jadi, setiap jenis hormon memiliki karakteristik onset dan lama kerjanya masing-masing setiap karakteristik disesuaikan dengan kinerja fungsi pengaturan hormon tersebut yang spesifik.

**Konsentrasi Hormon dalam Sirkulasi Darah, dan Kecepatan Sekresi Hormon.** Konsentrasi hormon yang diperlukan untuk mengatur sebagian besar fungsi endokrin dan metabolik sangatlah kecil. Konsentrasinya dalam darah berkisar dari 1 pikogram (yaitu, sepersejuta kali sepersejuta gram) dalam setiap mililiter darah sampai sebanyak beberapa mikrogram (beberapa sepersejuta gram) per mililiter darah. Tak jauh berbeda, kecepatan sekresi berbagai hormon juga sangat kecil, yaitu biasanya terukur dalam beberapa mikrogram atau miligram per hari. Kita akan mengetahui di bab ini bahwa mekanisme yang sangat khusus tersedia di jaringan target yang




**Gambar 74-2** Sintesis dan sekresi hormon peptida. Rangsang untuk sekresi hormon sering kali melibatkan perubahan kalsium intrasel atau perubahan siklik adenosin monofosfat (cAMP) di sel.

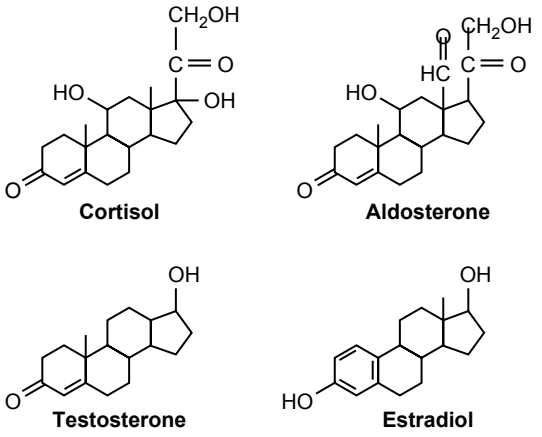



**Figure 74-3** Struktur kimia beberapa hormon steroid.

memungkinkan sejumlah kecil hormon tersebut menjalankan pengaturan yang ampuh terhadap berbagai sistem fisiologis tubuh.

## Pengaturan Umpan Batik Sekresi Hormon

**Umpan Balik Negatif Mencegah Aktivitas Sistem Hormon yang Berlebihan.** Meskipun konsentrasi plasma sejumlah hormon berfluktuasi sebagai respons terhadap berbagai stimulus yang terjadi sepanjang hari, semua hormon yang telah dipelajari sejauh ini agaknya dikontrol dengan ketat. Pada sebagian besar keadaan, pengaturan ini ditimbulkan melalui *mekanisme umpan balik negatif* yang membentuk kesesuaian derajat aktivitas hormon di jaringan target. Setelah suatu rangsang menimbulkan pelepasan hormon, keadaan atau produk yang dihasilkan dari kerja hormon tersebut cenderung menekan pelepasan hormon tersebut lebih lanjut. Dengan kata lain, hormon (atau salah satu produknya) memiliki efek umpan balik negatif untuk mencegah berlebihnya sekresi atau aktivitas hormon tersebut di jaringan target.

Variabel kontrol kadang-kadang bukanlah berupa kecepatan sekresi hormon itu sendiri, tetapi derajat aktivitas pada jaringan target. Oleh karena itu, sinyal umpan balik ke kelenjar endokrin akan menjadi cukup kuat untuk memperlambat sekresi hormon lebih lanjut hanya jika aktivitas jaringan target meningkat ke level yang sesuai. Pengaturan umpan balik hormon dapat terjadi di semua tingkat, yang meliputi tahapan translasi dan transkripsi gen yang terlibat dalam sintesis hormon dan langkah yang terlibat dalam pengolahan hormon atau pelepasan simpanan hormon.

**Lonjakan Hormon Dapat Terjadi karena Umpan Balik Positif.** Pada beberapa keadaan, *umpan balik positif* terjadi ketika kerja biologis hormon menimbulkan sekresi tambahan dari hormon tersebut. Contohnya adalah lonjakan *luteinizing hormone (LH)* yang terjadi akibat efek perangsangan estrogen pada kelenjar hipofisis anterior sebelum ovulasi. LH yang disekresi kemudian bekerja pada ovarium untuk merangsang sekresi estrogen tambahan, yang selanjutnya akan menimbulkan sekresi LH lebih banyak lagi. Pada akhirnya, LH mencapai konsentrasi yang sesuai, dan pengaturan umpan balik negatif sekresi hormon pun terjadi.

**Variasi Siklik Terjadi pada Pelepasan Hormon.** Pergantian pengaturan umpan balik negatif dan positif terhadap sekresi hormon merupakan variasi periodik dalam pelepasan hormon yang dipengaruhi oleh perubahan musim, berbagai tahap perkembangan dan penuaan, siklus diurnal (harian), dan tidur. Misalnya, sekresi *growth hormone* sangat meningkat selama periode awal tidur namun akan berkurang pada tahap tidur selanjutnya. Pada banyak keadaan, variasi siklik sekresi hormon tersebut disebabkan oleh perubahan aktivitas jaras saraf yang terlibat dalam pengaturan pelepasan hormon.

## Transpor Hormon dalam Darah

*Hormon yang larut air* (peptida dan katekolamin) terlarut dalam plasma dan dibawa dari tempat sintesisnya ke jaringan target, tempat hormon tersebut berdifusi keluar dari kapiler, ke dalam cairan interstisial, dan akhirnya ke jaringan target.

Sebaliknya, *hormon steroid dan tiroid* beredar dalam darah terutama dalam bentuk ikatan dengan protein plasma. Biasanya, kurang dari 10 persen hormon tiroid atau steroid, terdapat dalam bentuk bebas dalam darah. Contohnya, lebih dari 99 persen tiroksin dalam darah terikat pada protein plasma. Akan tetapi, hormon yang terikat pada protein tidak dapat berdifusi dengan

mudah menembus kapiler dan mencapai jaringan targetnya sehingga tidak memiliki aktivitas biologis sampai hormon tersebut berdisosiasi dari protein plasma.

Sejumlah besar hormon yang terikat pada protein bertindak sebagai cadangan, yang akan menggantikan konsentrasi hormon bebas ketika hormon tersebut terikat pada reseptor target atau hilang dari sirkulasi. Pengikatan hormon pada protein plasma akan sangat memperlambat bersihannya dari plasma.

### "Bersihan" Hormon dari Darah

Dua faktor dapat meningkatkan atau mengurangi konsentrasi hormon dalam darah. Salah satu faktor tersebut adalah kecepatan sekresi hormon ke dalam darah. Faktor kedua adalah kecepatan pembuangan hormon dari darah, yang disebut kecepatan bersihan metabolik. Kecepatan ini biasanya dinyatakan dalam jumlah mililiter plasma yang dibersihkan dari hormon per menit. Untuk menghitung kecepatan bersihan ini, kita mengukur (1) kecepatan hilangnya hormon dari plasma (misalnya, nanogram per menit) dan (2) konsentrasi hormon dalam plasma (misalnya, nanogram per mililiter plasma). Kemudian, kecepatan bersihan metabolik dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{Kecepatan bersihan metabolik} = \frac{\text{kecepatan hilangnya hormon dari plasma}}{\text{konsentrasi hormon}}$$

Prosedur rutin untuk melakukan pengukuran ini adalah sebagai berikut: Suatu larutan hormon murni yang akan diukur, dilabel dengan suatu zat radioaktif. Kemudian, hormon radioaktif dimasukkan dengan kecepatan yang konstan ke dalam aliran darah sampai konsentrasi radioaktif dalam plasma menjadi stabil. Pada saat ini, kecepatan hilangnya hormon radioaktif dari plasma setara dengan kecepatan masuknya hormon tersebut, yang memberikan hasil pengukuran kecepatan hilangnya hormon tersebut. Pada saat yang sama, konsentrasi hormon radioaktif dalam plasma diukur dengan menggunakan prosedur pengukuran radioaktif standar. Kemudian, dengan menggunakan rumus yang baru saja dicantumkan, kecepatan bersihan metabolik dapat dihitung.

Hormon "dibersihkan" dari plasma melalui beberapa cara, yaitu meliputi (1) penghancuran metabolik oleh jaringan, (2) pengikatan hormon pada jaringan, (3) ekskresi oleh hati ke dalam empedu, dan (4) ekskresi oleh ginjal ke dalam urine. Untuk hormon-hormon tertentu, penurunan kecepatan bersihan metabolik dapat menyebabkan tingginya konsentrasi hormon dalam sirkulasi cairan tubuh. Contohnya, hal tersebut terjadi pada sejumlah hormon steroid pada penyakit hati, karena hormon ini dikonjugasi terutama di hati dan kemudian "dibersihkan" ke dalam empedu.

Hormon kadang-kadang dirombak di jaringan targetnya melalui proses enzimatik yang menimbulkan terjadinya endositosis kompleks hormon-reseptor pada membran sel; hormon kemudian dimetabolisme di sel, dan reseptor biasanya di daur ulang kembali ke sel membran.

Kebanyakan hormon peptida dan katekolamin bersifat larut air serta beredar dengan bebas dalam darah. Hormon-hormon tersebut biasanya dirombak oleh enzim di darah dan jaringan, dan diekskresikan dengan cepat di ginjal dan hati sehingga waktu keberadaannya dalam darah sangat singkat. Contohnya, waktu paruh sirkulasi angiotensin II di dalam darah berlangsung kurang dari semenit.

Hormon yang terikat pada protein plasma dibersihkan dari darah dengan kecepatan yang lebih lambat dan dapat bertahan dalam sirkulasi selama beberapa jam atau bahkan berhari-hari. Contohnya, waktu paruh steroid adrenal dalam sirkulasi berkisar antara 20 dan 100 menit, sedangkan waktu paruh hormon tiroid yang terikat-protein dapat selama 1 sampai 6 hari.

## Mekanisme Kerja Hormon

### Reseptor Hormon dan Aktivasinya

Langkah pertama kerja suatu hormon adalah pengikatan hormon pada *reseptor* spesifik di sel target. Sel yang tidak memiliki reseptor untuk hormon tersebut tidak akan berespons. Reseptor untuk beberapa hormon terletak pada membran sel target, sedangkan reseptor hormon yang lain terletak di sitoplasma atau di nukleus. Ketika hormon terikat pada reseptornya, hal tersebut biasanya akan menginisiasi serangkaian reaksi di dalam sel, dengan setiap tahap reaksi yang semakin teraktivasi sehingga sejumlah kecil konsentrasi hormon bahkan dapat mempunyai pengaruh yang besar.

Reseptor hormon merupakan protein berukuran besar, dan setiap sel yang dirangsang biasanya memiliki sekitar 2.000 sampai 100.000 reseptor. Setiap reseptor biasanya juga sangat spesifik untuk sebuah hormon; hal ini menentukan jenis hormon yang akan bekerja pada jaringan tertentu. Jaringan target yang dipengaruhi oleh suatu hormon adalah jaringan yang memiliki reseptor spesifiknya.

Lokasi berbagai jenis reseptor hormon secara garis besar adalah sebagai berikut.

1. *Di dalam atau pada permukaan membran sel.* Reseptor membran sebagian besar spesifik untuk protein, peptida, dan hormon katekolamin.
2. *Di dalam sitoplasma sel.* Reseptor utama untuk berbagai hormon steroid terutama ditemukan dalam sitoplasma.
3. *Di dalam nukleus sel.* Reseptor untuk hormon tiroid dijumpai di nukleus dan lokasinya diyakini berhubungan erat dengan satu atau lebih kromosom.

**Reseptor Hormon Diatur Jumlah dan Sensitivitasnya.** Jumlah reseptor di sel target biasanya tidak konstan dari hari ke hari, atau bahkan dari menit ke menit. Reseptor protein itu sendiri dalam fungsinya sering kali dinonaktifkan atau dihancurkan, dan pada waktu yang lain, reseptor tersebut diaktifkan kembali atau reseptor yang baru dibuat oleh mekanisme pembentukan protein. Contohnya, peningkatan kadar hormon dan penambahan ikatan hormon dengan reseptor sel targetnya kadang-kadang menyebabkan pengurangan jumlah reseptor yang aktif. *Down-regulation* reseptor ini dapat terjadi sebagai akibat dari (1) inaktivasi sejumlah molekul reseptor, (2) inaktivasi sejumlah molekul sinyal protein intrasel, (3) sekuestrasi reseptor untuk sementara waktu ke dalam sel, yang jauh dari tempat kerja hormon

yang berinteraksi dengan reseptor membran sel, (4) destruksi reseptor oleh lisosom setelah reseptor tersebut masuk ke dalamnya, atau (5) pengurangan produksi reseptor. Di setiap keadaan, *down-regulation* reseptor akan mengurangi respons jaringan target terhadap hormon.

Sejumlah hormon menimbulkan *up-regulation* reseptor dan protein pemberi sinyal intrasel; yaitu, hormon perangsang memacu pembentukan reseptor atau molekul sinyal intrasel oleh perangkat pembentukan protein sel target dalam jumlah yang melebihi normal, atau lebih banyak ketersediaan reseptor untuk berinteraksi dengan hormon. Bila hal tersebut terjadi, jaringan target akan menjadi semakin sensitif terhadap efek stimulasi hormon terkait.

## Penghantaran Sinyal Intrasel setelah Aktivasi Reseptor Hormon

Suatu hormon memengaruhi jaringan targetnya dengan lebih dahulu membentuk kompleks reseptor-hormon, hampir tanpa ada pengecualian. Hal ini mengubah fungsi reseptor itu sendiri, dan reseptor yang teraktivasi akan mengawali terjadinya efek hormonal. Untuk menjelaskan hal tersebut, akan diberikan beberapa contoh berbagai jenis interaksi.

### Reseptor Terkait-Kanal Ion.

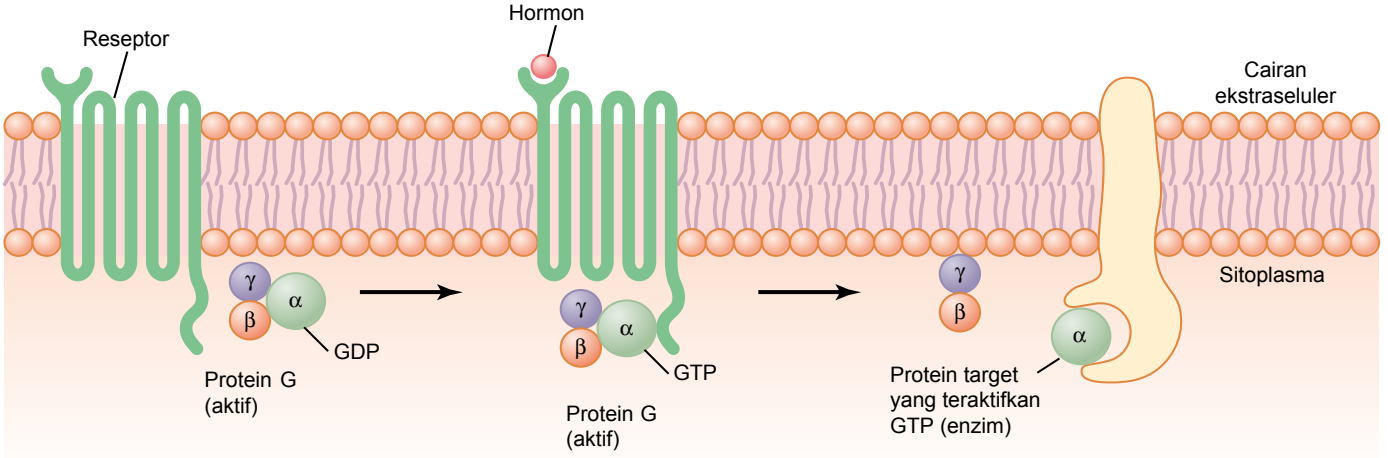
Hampir semua zat neurotransmiter seperti asetilkolin, dan norepinefrin, bergabung dengan reseptor di membran pascasinaptik. Hal tersebut hampir selalu menimbulkan perubahan struktur reseptor, yang biasanya membuka atau menutup suatu kanal untuk satu ion atau lebih. Sebagian *reseptor terkait kanal ion* ini membuka (atau menutup) kanal untuk ion natrium, sebagian lagi untuk ion kalium, sebagian lagi untuk ion kalsium dan seterusnya. Perubahan pergerakan ion-ion ini melalui kanal menimbulkan efek yang berkelanjutan pada sel pascasinaptik. Meskipun beberapa hormon dapat melakukan sebagian pekerjaannya melalui aktivasi reseptor kanal ion, kebanyakan hormon yang membuka atau menutup kanal ion, akan melakukan hal tersebut secara tidak langsung dengan cara terangkai pada reseptor terkait enzim atau reseptor terkait protein G, yang akan dibicarakan kemudian.

### Reseptor Hormon yang Terkait-Protein G.

Banyak hormon mengaktivasi reseptor yang secara tidak langsung mengatur aktivitas protein target (misalnya enzim atau kanal ion) dengan cara terangkai pada kelompok protein membran sel yang disebut *protein pengikat-GTP heterotrimetrik (protein G)* (Gambar 74-4). Lebih dari 1.000 reseptor terkait-protein G yang telah diketahui, semuanya memiliki tujuh segmen transmembran yang melengkung ke dalam dan ke luar membran sel. Sebagian reseptor yang menonjol ke dalam sitoplasma sel (terutama ujung sitoplasma reseptor) terangkai pada protein G yang meliputi tiga bagian (yaitu, trimerik)-subunit α, β, dan γ. Ketika ligan (hormon) terikat pada bagian ekstrasel reseptor, terjadi perubahan bentuk di reseptor yang mengaktifkan protein G dan menginduksi sinyal intrasel yang dapat (1) membuka atau menutup kanal ion membran sel atau (2) mengubah aktivitas enzim dalam sitoplasma sel.

Nama protein G trimerik diberikan karena kemampuannya dalam mengikat *guanosin nukleotida.* Pada keadaan inaktif, subunit α, β, dan γ protein G membentuk kompleks yang mengikat guanosin difosfat (GDP) pada subunit a. Ketika reseptor teraktivasi, reseptor akan mengalami perubahan bentuk yang mengakibatkan protein G trimerik yang terkait-GDP berhubungan dengan bagian sitoplasma reseptor dan terjadi pertukaran GDP dengan *guanosin trifosfat (GTP).* Pergantian GDP oleh GTP mengakibatkan subunit a terdisosiasi dari kompleks trimerik dan berhubungan dengan protein pensinyal intrasel lainnya; protein ini selanjutnya mengubah aktivitas kanal ion atau aktivitas enzim intrasel seperti *adenilil siklase* atau *fosfolipase C,* yang akan mengubah fungsi sel.

Proses penghantaran sinyal terhenti ketika hormon terlepas dan subunit α menginaktivasi dirinya sendiri dengan cara mengubah GTP yang terikat padanya menjadi GDP; lalu subunit α sekali lagi berkombinasi dengan subunit β dan γ untuk membentuk protein G trimerik yang inaktif pada membran.



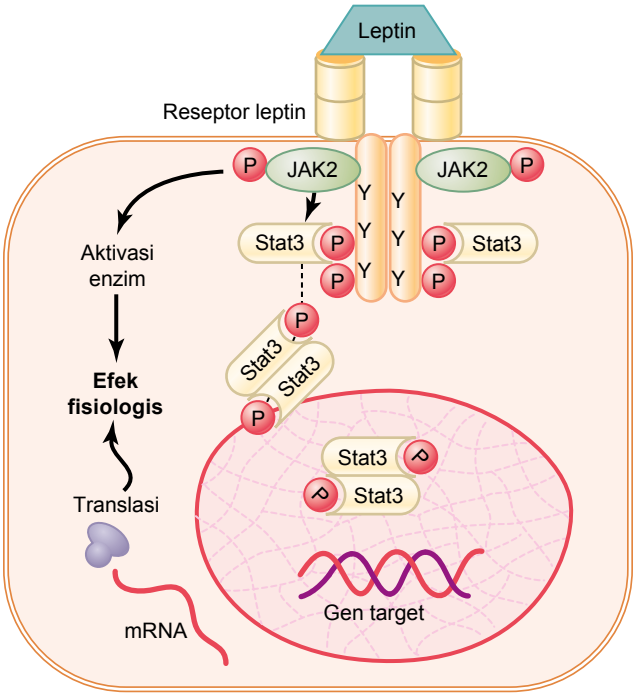

**Gambar 74-4** Mekanisme aktivasi reseptor terkait protein G. Bila hormon mengaktifkan reseptor, kompleks protein G α, β, dan γ, yang inaktif akan berhubungan dengan reseptor dan teraktifkan, dengan pertukaran guanosin trifosfat (GTP) untuk guanosin difosfat (GDP). Hal ini menyebabkan disosiasi subunit α (tempat melekatnya GTP) dari subunit β, dan γ protein G dan interaksi subunit α dengan protein target yang terikat membran (enzim) yang menginisiasi penghantaran sinyal intrasel.

Sejumlah hormon terangkai dengan protein *G inhibitor* (yang ditulis sebagai protein $G_i$)sedangkan yang lain terangkai pada *protein G stimulator* (yang ditulis sebagai protein $G_s$). Jadi, bergantung pada rangkaian reseptor hormon dengan protein G stimulator atau inhibitor, suatu hormon dapat meningkatkan atau mengurangi aktivitas enzim intrasel. Sistem kompleks protein G membran sel ini menyediakan sejumlah besar respons sel yang potensial terhadap berbagai hormon di berbagai jaringan target tubuh.

**Reseptor Hormon Terkait-Enzim** Beberapa reseptor, bila teraktivasi, berfungsi secara langsung sebagai enzim atau berhubungan erat dengan enzim yang diaktifkan olehnya. *Reseptor terkait-enzim* ini merupakan protein yang hanya menembus membran satu kali, berbeda dengan reseptor terkait protein G transmembran dengan tujuh segmen. Reseptor terkait-enzim memiliki tempat pengikatan hormonnya di luar membran sel dan tempat katalisis atau aktivitas enzimnya di bagian dalam. Bila hormon terikat pada bagian ekstrasel dari reseptor, enzim yang terletak tepat di bawah membran sel akan diaktifkan (atau kadang-kadang dinonaktifkan). Meskipun banyak reseptor terkait-enzim memiliki aktivitas enzim intrinsik, sebagian lagi bergantung pada enzim yang terhubung erat dengan reseptor untuk menghasilkan perubahan fungsi sel.

Sebuah contoh reseptor terkait enzim adalah *reseptor leptin* (Gambar 74-5). Leptin adalah hormon yang disekresi oleh sel lemak dan memiliki banyak efek fisiologis, namun terutama penting untuk mengatur nafsu makan dan keseimbangan energi, seperti yang telah dibahas di Bab 71. Reseptor leptin merupakan anggota suatu kelompok besar *reseptor sitokin* yang tidak memiliki aktivitas enzimatik namun memiliki sinyal melalui enzim terkait. Pada reseptor leptin, salah satu jalur sinyal terbentuk melalui suatu tirosin kinase dari famili *janus kinase (JAK)*, yaitu *JAK2*. Reseptor leptin dijumpai berupa dimer (yaitu dua bagian), dan pengikatan leptin pada bagian ekstrasel reseptor akan mengubah konformasinya, serta memungkinkan terjadinya fosforilasi dan aktivasi molekul JAK2 yang bersangkutan di intrasel. Molekul JAK2 yang teraktivasi kemudian memfosforilasi residu tirosin kinase lainnya di dalam kompleks JAK2-reseptor leptin untuk memperantarai penghantaran sinyal di intrasel. Sinyal intrasel akan menginduksi fosforilasi protein *signal transducer and activator of transcription (STAT)*, yang akan mengaktivasi gen target leptin untuk memulai sintesis protein. Fosforilasi JAK2 juga berakibat timbulnya aktivasi jalur enzimatik intrasel lainnya seperti *mitogenactivated protein kinase (MAPK)* dan *fosfatidilinositol 3-kinase (P13K)*. Beberapa pengaruh leptin timbul dengan cepat akibat aktivasi enzim intrasel ini, sedangkan pengaruh leptin yang lain timbul lebih lambat dan memerlukan sintesis protein baru.

Contoh lainnya, yang secara luas digunakan dalam pengaturan hormonal fungsi sel adalah hormon yang terikat pada reseptor transmembran khusus, yang selanjutnya menjadi enzim adenilil siklase yang teraktivasi pada ujung reseptor yang menonjol ke bagian dalam sel. Siklase ini mengatalisis pembentukan cAMP, yang mempunyai berbagai efek di dalam sel untuk mengatur aktivitas sel, yang akan

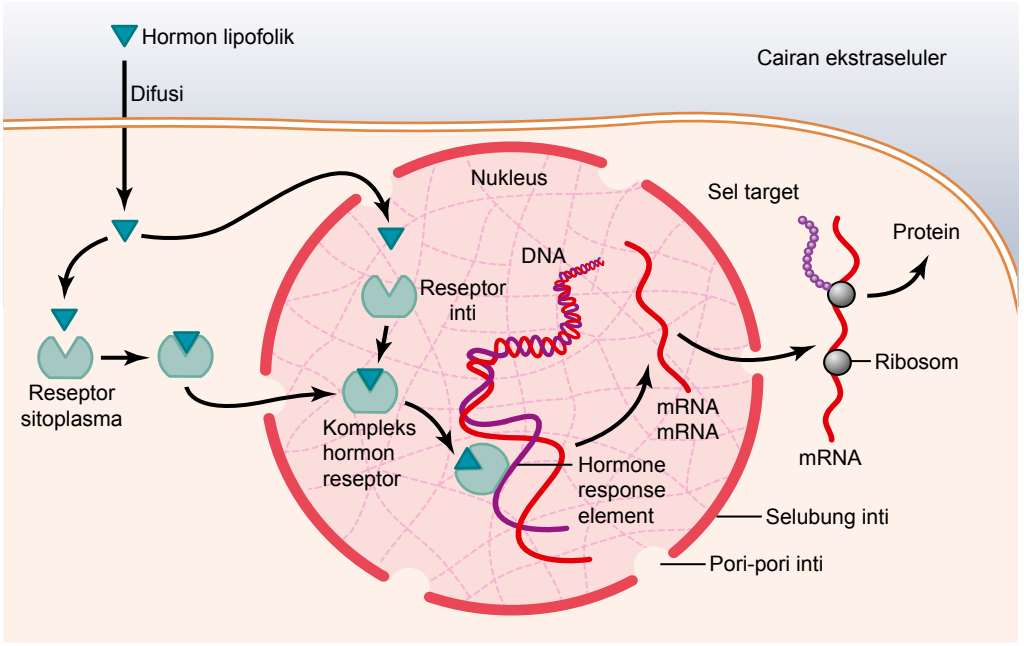



**Gambar 74-5** Suatu reseptor terkait enzim reseptor Reseptor tampak berupa homodimer (mempunyai dua bagian yang identik), dan leptin terikat pada bagian ekstrasel reseptor, yang menimbulkan fosforilasi dan aktivasi janus kinase 2(JAK2) yang bersangkutan di intrasel. Hal tersebut menyebabkan fosforilasi *signal transducer and activator of transcription (STAT),* yang kemudian mengaktivasi transkripsi gen target dan sintesis protein. Fosforilasi JAK2 juga mengaktifkan beberapa sistem enzim lain yang memperantarai beberapa efek leptin yang lebih cepat.

dibahas kemudian. cAMP disebut *caraka kedua (second messenger)* karena hormon itu sendiri tidak dapat secara langsung menimbulkan perubahan intrasel; bahkan, cAMP bertindak sebagai caraka kedua untuk menimbulkan efek tersebut.

Untuk beberapa hormon peptida, seperti peptida natriuretik atrium (ANP), *guanosin monofosfat siklik (cGMP),* yang hanya berbeda sedikit dengan cAMP, bertindak dengan cara yang serupa dengan caraka kedua.

**Reseptor Hormon Intrasel. dan Aktivasi Gen.** Sejumlah hormon, yang meliputi hormon steroid gonad dan adrenal, hormon tiroid, hormon retinoid, dan vitamin D, berikatan dengan reseptor protein di dalam sel dan bukan di membran sel. Oleh karena hormon-hormon tersebut bersifat larut lemak, hormon tersebut menembus membran sel dengan mudah dan berinteraksi dengan reseptor di sitoplasma atau nukleus. Kompleks reseptor-hormon yang teraktivasi kemudian berikatan dengan urutan pengaturan yang spesifik (promotor) di DNA yang disebut *hormone response element,* dan dengan cara ini, akan mengaktivasi atau menekan transkripsi gen yang spesifik dan pembentukan RNA caraka (mRNA) (Gambar 74-6). Oleh sebab itu, dalam hitungan menit, jam, atau bahkan berhari-hari setelah hormon memasuki sel, protein yang baru akan terbentuk di sel dan menjadi pengatur fungsi sel yang baru atau mengubah fungsi sel.




**Gambar 74-6** Mekanisme interaksi hormon-hormon lipofilik seperti steroid, dengan reseptor intrasel di sel target. Setelah hormon berikatan dengan reseptor di sitoplasma atau di nukleus, kompleks hormon-reseptor berikatan dengan *hormone response element (promotor)* pada DNA. Keadaan ini dapat mengaktifkan atau menghambat transkripsi gen, pembentukan messenger RNA (mRNA), dan sintesis protein.

Berbagai jaringan memiliki reseptor hormon intrasel yang identik, namun gen yang diatur reseptor tersebut berbeda-beda di berbagai jaringan. Sebuah reseptor intrasel dapat mengaktifkan respons gen hanya jika terdapat kombinasi protein pengatur gen yang sesuai, dan banyak dari protein-protein pengatur tersebut bersifat spesifik sesuai jaringan yang ditempatinya. Jadi, respons berbagai jaringan terhadap hormon tidak hanya ditentukan oleh spesifitas reseptor, namun juga oleh ekspresi gen yang diatur reseptor.

## Mekanisme Perantara Caraka Kedua dalam Fungsi Hormonal Intrasel

Kita telah membahas sebelumnya bahwa salah satu cara hormon untuk melakukan pekerjaannya di dalam sel adalah dengan merangsang pembentukan caraka kedua cAMP di dalam membran sel. cAMP selanjutnya menimbulkan efek hormon di intrasel. Jadi, satu-satunya efek yang ditimbulkan hormon terhadap sel adalah mengaktivasi satu jenis reseptor membran, sedangkan caraka kedua mengerjakan sisanya.

cAMP bukan satu-satunya caraka kedua yang digunakan berbagai hormon. Dua macam caraka kedua lain yang juga penting adalah (1) ion kalsium dan *kalmodulin* yang terkait serta (2) hasil pemecahan fosfolipid membran.

## Sistem Caraka Kedua cAMP-Adenilil Siklase

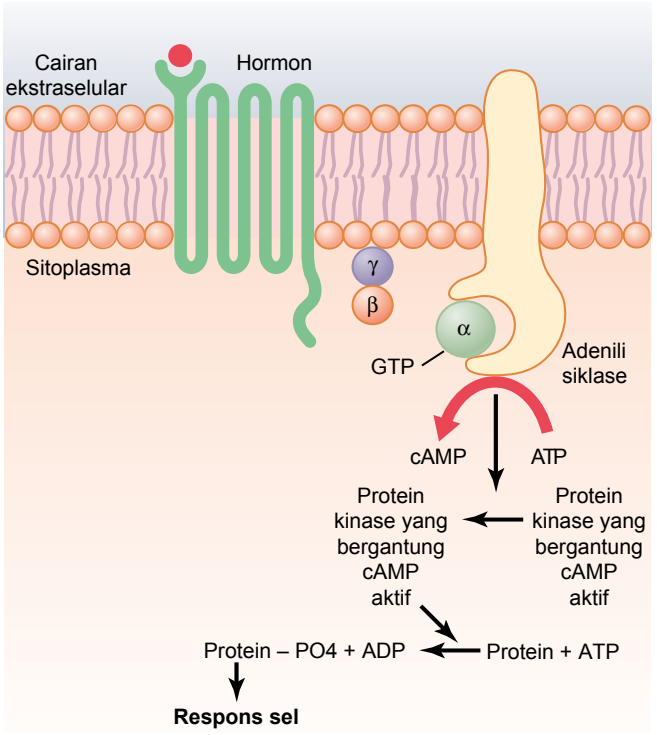
Tabel 74-2 memperlihatkan beberapa hormon yang menggunakan mekanisme cAMP-adenilil siklase untuk merangsang jaringan targetnya, dan Gambar 74-7 memperlihatkan sistem caraka kedua cAMP-adenilil siklase. Pengikatan hormon dengan reseptor memungkinkan terangkainya reseptor pada sebuah protein G. Jika protein G merangsang sistem cAMP-adenilil siklase, protein G tersebut disebut *protein G,* yang berarti protein G stimulator. Perangsangan adenilil siklase, suatu enzim yang terikat pada membran, oleh protein G akan mengatalisis konversi

**Gambar 74-2** Mekanisme siklik adenosin monofosfat (cAMP) yang digunakan banyak hormon untuk melakukan pengaturan fungsi sel.ADP, adenosin difosfat; ATP adenosin trifosfat.

Adrenocorticotropic hormone (ACTH)
Angiotensin II (sel epitel) Kalsitonin
Katekolamin (reseptor β)
Corticotropin-releasing hormone (CRH)
Follicle-stimulating hormone (FSH)
Glukagon
Human chorionic gonadotropin (HCG)
Luteinizing hormone (LH) Parathyroid hormone (PTH) Sekretin
Somatostatin
Thyroid-stimulating hormone (TSH)
Vasopresin (reseptor $V_2$, sel epitel)

sejumlah kecil adenosin trifosfat (ATP) sitoplasma menjadi cAMP di dalam sel. Hal ini selanjutnya mengaktivasi *protein kinase yang bergantung pada cAMP,* yang memfosforilasikan protein spesifik di sel, dan memicu berbagai reaksi biokimia yang akhirnya berakibat timbulnya respons sel terhadap hormon.

Begitu cAMP dibentuk di dalam sel, zat ini biasanya akan mengaktivasi suatu *kaskade enzim.* Yaitu, pertama-tama sebuah enzim teraktivasi, yang akan mengaktifkan enzim kedua, yang akan mengaktifkan enzim ketiga, dan seterusnya. Kegunaan mekanisme ini adalah hanya aktivasi beberapa molekul adenilil siklase yang terletak tepat di bawah membran sel, dapat menimbulkan aktivasi sejumlah enzim berikutnya, yang dapat menimbulkan aktivasi banyak molekul enzim ke-3, dan seterusnya. Dengan cara demikian, bahkan dengan jumlah terkecil hormon yang bekerja pada permukaan sel, dapat mengawali daya aktivasi kaskade yang ampuh untuk keseluruhan sel.




**Gambar 74-7** Mekanisme siklik adenosin monofosfat (cAMP) yang digunakan banyak hormon untuk melakukan pengaturan fungsi sel.ADP, adenosin difosfat; ATP adenosin trifosfat.

Jika pengikatan hormon pada reseptornya dirangkai dengan protein G inhibitor (protein $G_i$), adenilil siklase akan terhambat, yang akan mengurangi pembentukan cAMP dan akhirnya berakibat hambatan kerja sistem cAMP tersebut di sel. Jadi, bergantung pada rangkaian reseptor hormon dengan protein G stimulator atau inhibitor, suatu hormon dapat meningkatkan atau mengurangi konsentrasi cAMP dan fosforilasi protein kunci di dalam sel.

Kerja spesifik yang timbul sebagai respons terhadap peningkatan atau penurunan cAMP di setiap jenis sel target bergantung pada perangkat intrasel yang dimiliki beberapa sel memiliki satu set enzim, sedangkan sel yang lain memiliki enzim lain. Oleh karena itu, berbagai fungsi terdapat di berbagai sel target, seperti memulai sintesis zat kimia intrasel yang spesifik, menimbulkan relaksasi atau kontraksi otot, memulai sekresi sel, dan mengubah permeabilitas sel.

Jadi, sel tiroid yang dirangsang oleh cAMP akan membentuk hormon metabolik tiroksin dan triiodotironin, sedangkan cAMP yang sama di sel adrenokortikal akan menimbulkan sekresi hormon steroid adrenokortikal. Pada sel epitel tubulus ginjal, cAMP akan meningkatkan permeabilitas sel tersebut terhadap air.

## Sistem Caraka Kedua Fosfolipid Membran Sel

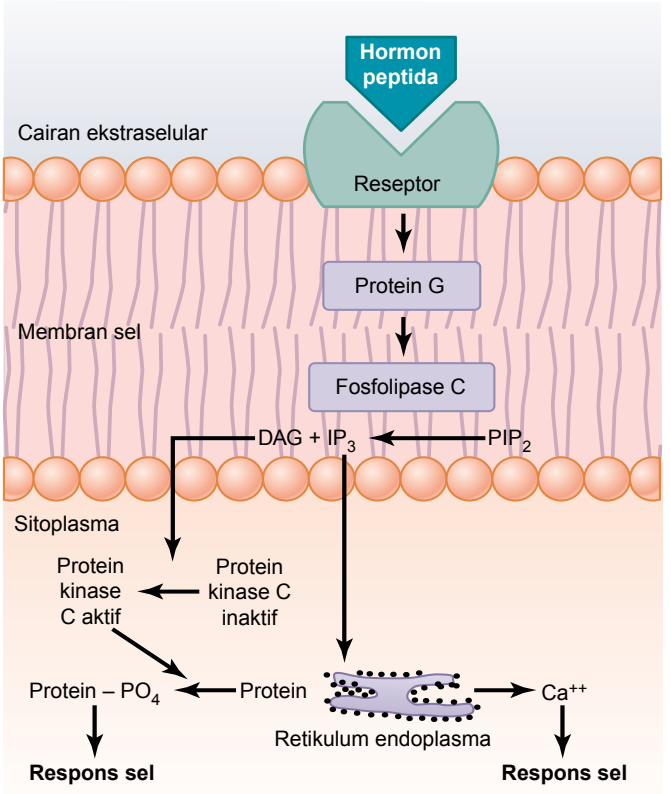
Sejumlah hormon mengaktifkan reseptor transmembran yang mengaktivasi enzim *fisfolipase C* yang melekat pada tonjolan reseptor di bagian dalam (Tabel 74-3). Enzim ini mengatalisis pemecahan sejumlah fosfolipid di membran sel, *terutama fosfatidilinositol bifosfat* ($PIP_2$), menjadi dua produk caraka kedua yang berbeda: *inositol trifosfat* ($IP_3$)

**Tabel 74-3** Beberapa Hormon yang Menggunakan Sistem Caraka Kedua Fosfolipase C

| |
|---|
| Angiotensin II (otot polos vaskular) |
| Katekolamin (reseptor α) |
| Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) |
| Growth hormone-releasing hormone (GHRH) |
| Oksitosin |
| *Thyrotropin releasing hormone* (TRH) |
| Vasopresin (reseptor V1, otot polos vaskular) |

dan *diasilgliserol* (DAG). $IP_3$ memobilisasi ion kalsium dari mitokondria dan retikulum endoplasma, dan ion kalsium kemudian memiliki efek caraka keduanya sendiri, seperti kontraksi otot polos dan mengubah sekresi sel.

DAG, caraka kedua lipid lainnya, mengaktifkan enzim *protein kinase C (PKC),* yang kemudian memfosforilasikan sejumlah besar protein, yang berakibat timbulnya respons sel (Gambar 74-8). Selain efek-efek tersebut, bagian lipid dari DAG adalah *asam arakidonat,* yang merupakan prekursor *prostaglandin* dan hormon lokal lainnya yang menimbulkan berbagai efek di seluruh jaringan tubuh.




**Gambar 74-8** Sistem caraka kedua fosfolipid membran sel yang digunakan beberapa hormon untuk melakukan pengaturan fungsi DAG, diasilgliserol; $IP_3$, inositol trifosfat; $PIP_2$, fosfatidilinositol bifosfat.

### Sistem Caraka Kedua Kalsium-Kalmodulin

Sistem caraka kedua lain beroperasi sebagai respons terhadap masuknya ion kalsium ke dalam sel. Pemasukan kalsium dapat diinisiasi oleh (1) perubahan potensial membran yang dapat membuka kanal kalsium atau (2) hormon yang berinteraksi dengan reseptor membran yang membuka kanal kalsium.

Saat memasuki sel, ion kalsium berikatan dengan protein *kalmodulin.* Protein ini memiliki empat tempat pengikatan kalsium, dan bila tiga atau empat tempat ini telah terikat dengan kalsium, kalmodulin berubah bentuk dan menginisiasi berbagai efek di dalam sel, yang meliputi aktivasi atau inhibisi protein kinase. Melalui fosforilasi, aktivasi protein kinase yang bergantung pada kalmodulin menyebabkan aktivasi atau inhibisi protein yang terlibat dalam respons sel terhadap hormon. Contohnya, satu fungsi yang spesifik dari kalmodulin adalah mengaktifkan *miosin light chain kinase,* yang bekerja secara langsung pada miosin otot polos untuk menimbulkan kontraksi otot polos.

Konsentrasi ion kalsium normal di sebagian besar sel tubuh adalah $10^{-8}$ sampai $10^{-7}$ mol/L, yang tidak cukup untuk mengaktifkan sistem kalmodulin. Tetapi saat konsentrasi ion kalsium meningkat dari $10^{-6}$ menjadi $10^{-5}$ mol/L, terjadi pengikatan yang cukup untuk menyebabkan keseluruhan kerja intraselular kalmodulin. Jumlah ini hampir sama dengan jumlah pertukaran ion kalsium yang dibutuhkan di otot rangka untuk mengaktifkan troponin C, yang menimbulkan kontraksi otot rangka, seperti yang telah dibahas di Bab 7. Kemiripan troponin C dengan kalmodulin dalam hal fungsi dan struktur proteinnya sangat mengagumkan.

### Hormon yangTerutama Bekerja pada Perangkat Genetika Sel

### Hormon Steroid Meningkatkan Sintesis Protein

Cara lain yang digunakan agar hormon bekerja khususnya hormon steroid yang disekresikan korteks adrenal, ovarium, dan testis adalah menimbulkan sintesis protein di sel target. Protein-protein tersebut kemudian berfungsi sebagai enzim, protein transpor, atau protein struktural, yang selanjutnya menyediakan fungsi yang lain bagi sel.

Urutan peristiwa kerja steroid pada dasarnya adalah sebagai berikut.

1. Hormon steroid berdifusi melewati membran sel dan memasuki sitoplasma sel, tempat ia berikatan dengan *protein reseptor* yang spesifik.
2. Kombinasi protein-reseptor kemudian berdifusi ke dalam atau diangkut ke dalam nukleus.
3. Kombinasi tersebut terikat di tempat spesifik pada untai DNA dalam kromosom, yang mengaktifkan proses transkripsi gen yang spesifik untuk membentuk mRNA.
4. mRNA berdifusi ke dalam sitoplasma, dan memicu proses translasi di ribosom untuk membentuk protein yang baru.

Sebagai contoh, aldosteron, yaitu salah satu hormon yang disekresi oleh korteks adrenal, memasuki sitoplasma sel tubulus ginjal, yang mengandung protein reseptor spesifik yang sering disebut sebagai reseptor mineralokortikoid. Oleh karena itu, dalam sel ini, urutan kejadian yang tercantum sebelumnya akan terjadi. Kira-kira setelah 45 menit, protein mulai dijumpai di sel tubulus ginjal dan meningkatkan reabsorpsi natrium dari tubulus dan sekresi kalium ke dalam tubulus. Jadi, kerja penuh hormon steroid mengalami keterlambatan setidaknya selama 45 menit sampai selama beberapa jam atau bahkan berhari-hari. Hal tersebut cukup bertentangan dengan kerja sejumlah hormon peptida dan turunan asam amino yang timbul hampir segera, seperti vasopresin dan norepinefrin.

### Hormon Tiroid Meningkatkan Transkripsi Gen di Inti Sel

Hormon kelenjar tiroid *tiroksin* dan *triiodotironin* menyebabkan peningkatan transkripsi oleh gen-gen yang spesifik di nukleus. Untuk tercapainya tujuan tersebut, hormon ini awalnya berikatan secara langsung dengan protein reseptor di nukleus; reseptor tersebut merupakan *faktor-faktor transkripsi teraktivasi (activated transcription factors)* yang berlokasi di dalam kompleks kromosom, dan juga mengendalikan fungsi promotor gen, seperti yang telah dibahas di Bab 3.

Dua ciri khas penting fungsi hormon tiroid adalah sebagai berikut.

1. Hormon tiroid mengaktifkan mekanisme genetik untuk pembentukan berbagai jenis protein intrasel kemungkinan 100 atau lebih. Banyak dari protein tersebut berupa enzim yang memperkuat aktivitas metabolik intrasel di hampir semua sel tubuh.
2. Begitu terikat pada reseptor intranuklear, hormon tiroid dapat terus melakukan fungsi pengaturannya selama berhari-hari atau bahkan berminggu-minggu.

## Pengukuran Konsentrasi Hormon dalam Darah

Kebanyakan hormon dijumpai dalam darah dengan jumlah yang sangat sedikit; konsentrasi beberapa hormon sebesar sepersemiliar miligram (1 pikogram) per mililiter. Oleh karena itu, pengukuran konsentrasi hormon ini sulit dilakukan dengan menggunakan pengukuran kimia biasa. Akan tetapi, suatu metode yang sangat sensitif, dikembangkan sekitar 45 tahun yang lalu yang menjadi revolusi pengukuran kadar hormon, prekursornya, dan produk akhir metaboliknya. Metode ini disebut *radioimmunoassay.*

### Radioimmunoassay

Metode untuk melakukan radioimmunoassay adalah sebagai berikut. Pertama, dibuat suatu antibodi yang sangat spesifik terhadap hormon yang akan diukur.

Kedua, sejumlah kecil antibodi ini (1) dicampur dengan sejumlah cairan dari hewan yang mengandung hormon yang akan diukur dan (2) dicampur bersamaan dengan sejumlah hormon standar murni yang sesuai yang telah dilabel dengan suatu isotop radioaktif. Akan tetapi, ada satu keadaan yang harus dipenuhi: jumlah antibodi harus sangat sedikit untuk terikat penuh pada hormon berlabel radioaktif dan hormon yang akan diukur dalam cairan. Oleh karena itu, hormon

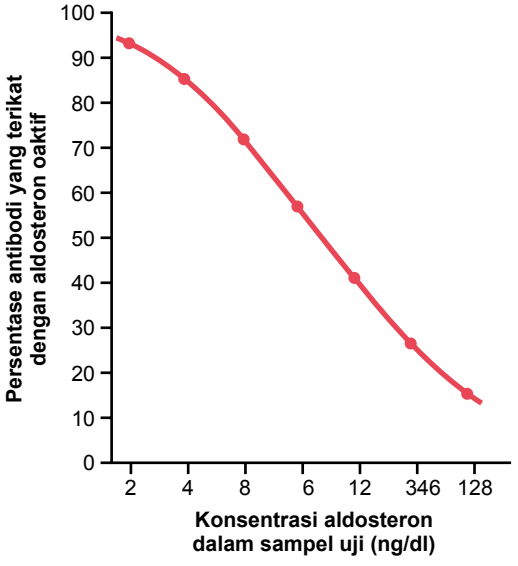
alami dalam larutan *assay* dan hormon radioaktif *standar akan berkompetisi untuk menempati tempat pengikatan* pada antibodi tersebut. Saat proses kompetisi berlangsung, jumlah masing-masing hormon, yaitu hormon alami dan hormon radioaktif yang terikat sebanding dengan konsentrasinya dalam larutan *assay*.

Ketiga, setelah pengikatan mencapai titik ekuilibrium, kompleks hormon-antibodi dipisahkan dari sisa larutan, dan jumlah hormon radioaktif yang terikat pada kompleks ini diukur dengan teknik pengukuran radioaktif. Jika sejumlah besar hormon radioaktif berikatan dengan antibodi, jelas bahwa hanya ada sejumlah kecil hormon alami yang berkompetisi dengan hormon radioaktif, sehingga konsentrasi hormon alami dalam larutan uji kecil. Sebaliknya, jika hanya sejumlah kecil hormon radioaktif yang berikatan, jelas bahwa ada sejumlah besar hormon alami yang bersaing untuk memperebutkan tempat pengikatan di antibodi.

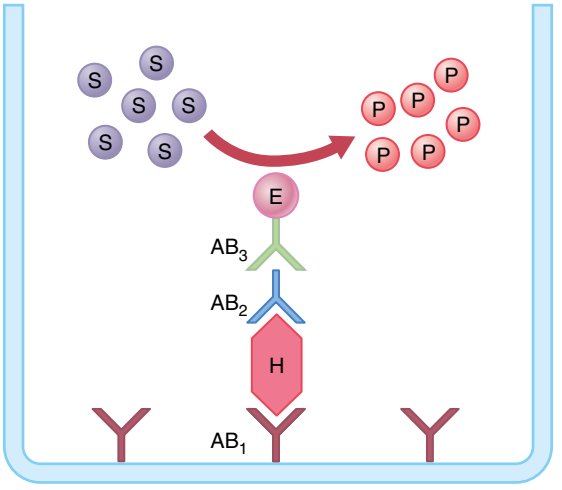
Keempat, agar larutan uji memiliki kuantitas yang tinggi, prosedur *radioimmunoassay* juga dilakukan pada larutan "standar" hormon tidak berlabel dengan berbagai konsentrasi. Kemudian sebuah "kurva standar" diletakkan, seperti yang tampak pada Gambar 74-9. Dengan membandingkan hitungan radioaktif yang terekam dari larutan uji "yang tidak diketahui" pada kurva standar, seseorang dapat menentukan kadar hormon dalam larutan uji "yang tak diketahui" dengan standar deviasi 10 sampai 15 persen. Sebanyak sepersemiliar atau bahkan sepersetriliun gram hormon sering kali dapat dideteksi dengan menggunakan metode ini.

## Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

*Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* dapat digunakan untuk mengukur hampir semua protein, termasuk hormon. Tes ini menggabungkan spesifitas antibodi dengan sensitivitas pengukuran enzim sederhana, Gambar 74-10 memperlihatkan elemen dasar metode ini, yang sering kali dilakukan pada lempeng plastik dengan 96




**Gambar 74-9** "Kurva standar" untuk radioimmunoassay aldosteron. (Sumbangan Dr. Manis Smith.)




**Gambar 74-10** Prinsip dasar *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* untuk mengukur konsentrasi hormon (H). $AB_1$ dan $AB_2$ adalah antibodi yang mengenali hormon pada tempat pengikatan yang berbeda, serta $AB_3$ adalah antibodi yang mengenali $AB_2$. E adalah enzim yang terikat pada $AB_3$ yang mengatatisis pembentukan produk fluoresen berwarna (P) dari sebuah substrat (S). Jumlah produk diukur dengan menggunakan metode optik dan sebanding dengan jumlah hormon di sumur jika ada kelebihan jumlah antibodi di sumur.

sumur kecil di setiap lempengnya. Setiap sumur dilapisi suatu antibodi ($AB_1$) yang spesifik untuk hormon yang akan dideteksi. Sampel atau larutan standar ditambahkan ke setiap sumur, yang diikuti dengan antibodi kedua ($AB_2$) yang juga spesifik terhadap hormon, namun terikat pada sisi lain dari molekul hormon tersebut. Antibodi ketiga ($AB_3$) yang ditambahkan mengenali $AB_2$ dan dipasangkan dengan suatu enzim yang mengubah substrat yang sesuai terhadap produk yang dapat dideteksi dengan mudah oleh metode optik fluoresen atau kolorimetri.

Oleh karena setiap molekul enzim mengatalisis pembentukan beribu molekul produk, bahkan sejumlah kecil molekul hormon dapat dideteksi. Berbeda dengan metode *radioimmunoassay* yang kompetitif, metode ELISA menggunakan antibodi dalam jumlah berlebih sehingga semua molekul hormon ditangkap di kompleks antibodi hormon. Oleh karenanya, jumlah hormon yang terdapat dalam sampel atau larutan standar, sebanding dengan jumlah produk yang dibentuk.

Metode ELISA telah digunakan secara luas di klinik karena (1) tidak menggunakan isotop radioaktif, (2) banyak pengukuran yang dapat dimasukkan dengan menggunakan 96 sumur pada lempeng, serta (3) terbukti hemat biaya dan merupakan metode yang akurat untuk menilai kadar hormon.

## Daftar Pusaka

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell,* ed 5, New York, 2008, Garland Science.

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.

Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression, *Physiol Rev* 81:1269, 2001.

Bezbradica JS, Medzhitov R: Integration of cytokine and heterologous receptor signaling pathways, *Nat Immunol* 10:333, 2009.

Dayan CM, Panicker V: Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation, *Nat Rev Endocrinol* 5:211, 2009.

Funder JW: Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor, *Hypertension* 53:286, 2009.

Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E817, 2008. Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets? *Physiol Rev* 87:905, 2007.

Kuhn M: Structure, regulation, and function of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors, with a focus on guanylyl cyclase-A, *Circ Res* 93:700, 2003.

Mogi M, Iwai M, Horiuchi M: Emerging concepts of regulation of angiotensin II receptors: new players and targets for traditional receptors, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2532, 2007.

Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling, *Physiol Rev* 79:1373, 1999.

Pires-daSilva A, Sommer RJ: The evolution of signaling pathways in animal development, *Nat Rev Genet* 4:39, 2003.

Psarra AM, Sekeris CE: Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions, *Biochim Biophys Acta* 1787:431, 2009.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways, *Physiol Rev* 84:489, 2004.

Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A, *Physiol Rev* 84:137, 2004.

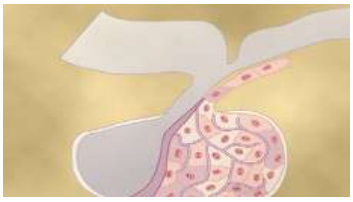
Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions, *Physiol Rev* 85:1159, 2005.

Yang J, Young MJ: The mineralocorticoid receptor and its coregulators, *J Mol Endocrinol* 43:53, 2009.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, *Physiol Rev* 81:1097, 2001.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Hormon-Hormon Hipofisis dan Pengaturannya oleh Hipotalamus



## Kelenjar Hipofisis dan Hubungannya dengan Hipotalamus

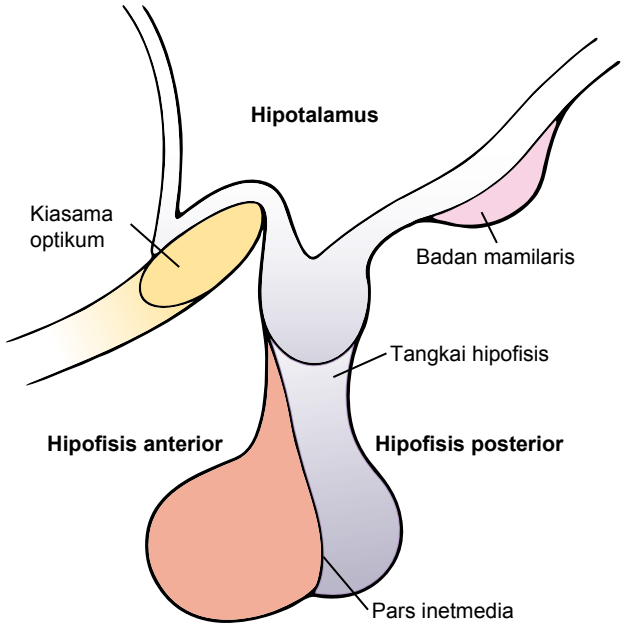
### Kelenjar Hipofisis Memiliki Dua Bagian yang Berbeda—Anterior dan Posterior.

*Kelenjar pituitar*i (Gambar 75-1), yang juga disebut sebagai *hipofisis*, merupakan kelenjar kecil dengan diameter kira-kira 1 cm dan berat 0,5 sampai 1 gram terletak di *sela tursika*, rongga tulang pada basis otak, dan dihubungkan dengan hipotalamus oleh tangkai *pituitari* (atau *hipofisis*). Secara fisiologis, kelenjar hipofisis dapat dibagi menjadi dua bagian yang berbeda: *hipofisis anterior* yang juga dikenal sebagai *adenohipofisis*, dan *hipofisis posterior* yang juga dikenal sebagai *neurohipofisis*. Di antara kedua bagian ini terdapat daerah kecil, yang relatif avaskuler yang disebut sebagai *pars intermedia*, yang pada manusia tidak terlalu berkembang tapi pada beberapa jenis hewan tingkat rendah ukurannya lebih besar dan lebih berfungsi.

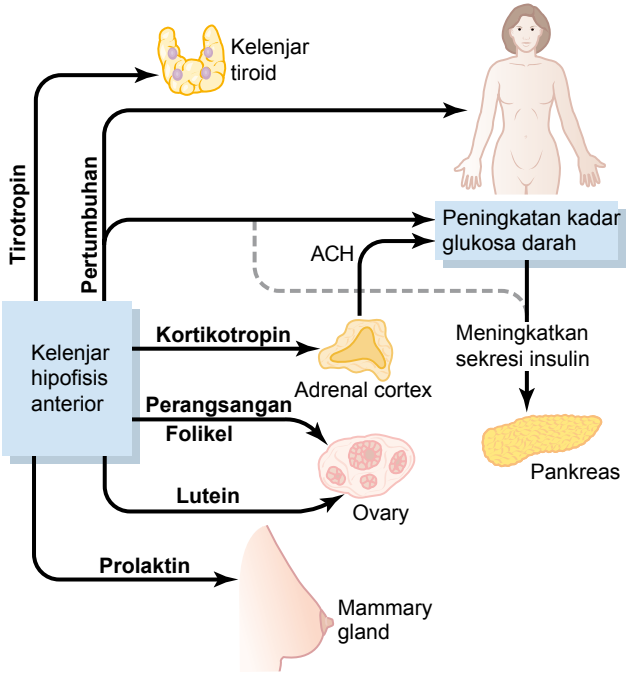
Secara embriologis, kedua bagian hipofisis berasal dari dua sumber yang berbeda hipofisis anterior berasal dari kantong Rathke, yang merupakan invaginasi epitel faring saat pembentukan embrio dan hipofisis posterior berasal dari penonjolan jaringan saraf hipotalamus. Asal mula hipofisis anterior dari epitel faring ini dapat menjelaskan sifat epiteloid selnya, sedangkan asal mula hipofisis posterior dari jaringan neural dapat menjelaskan adanya sejumlah besar sel tipe glia dalam kelenjar ini.

Enam hormon peptida yang penting ditambah beberapa hormon yang kurang penting disekresikan oleh hipofisis anterior, dan dua hormon peptida penting disekresikan oleh hipofisis posterior. Hormon yang disekresikan oleh hipofisis anterior berperan penting dalam pengaturan fungsi metabolik di seluruh tubuh, Seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 75-2.

- Growth hormone meningkatkan pertumbuhan seluruh tubuh dengan cara memengaruhi pembentukan protein, pembelahan sel dan diferensiasi sel.




**Gambar 75-1** Kelenjar dan Reproduksi



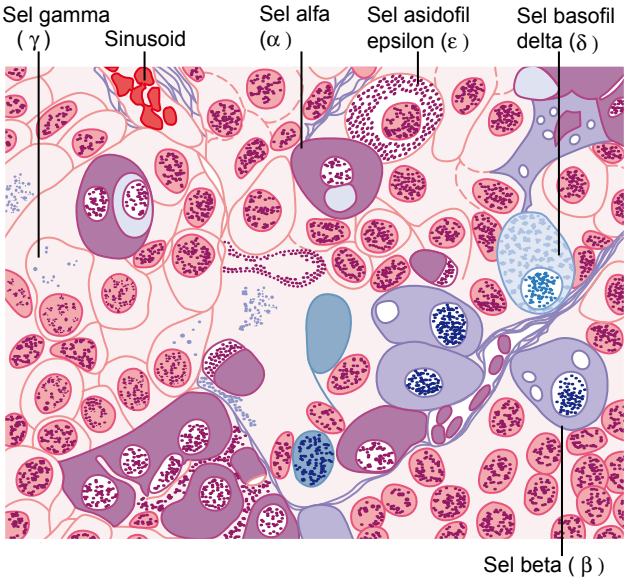

**Gambar 75-2** Fungsi metabolik hormon kelenjar hipofisis anterior. ACH, hormon kortikosteroid adrenal.

- *Adrenokortikotropin* (*kortikotropin*) mengatur sekresi beberapa hormon adrenokortikal, yang memengaruhi metabolisme glukosa, protein, dan lemak.
- *Thyroid-stimulating hormone* (tirotropin) mengatur kecepatan sekresi tiroksin dan triiodotironin oleh kelenjar tiroid, dan hormon ini mengatur kecepatan sebagian besar reaksi kimia dalam tubuh.
- *Prolaktin* meningkatkan pertumbuhan kelenjar payudara dan produksi air susu.
- Dua jenis hormon gonadotropin, *follicle-stimulating hormone* dan *luteinizing hormone*, mengatur pertumbuhan ovarium dan testis, serta aktivitas hormonal dan reproduksinya.

Kedua hormon yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis posterior ini mempunyai peranan lain.

- *Hormon antidiuretik* (juga disebut vasopresin) mengatur kecepatan ekskresi air ke dalam urine sehingga membantu mengatur konsentrasi air dalam cairan tubuh.
- *Oksitosin* membantu menyalurkan air susu dari kelenjar payudara ke puting susu selama pengisapan, dan membantu kelahiran bayi pada akhir kehamilan.

**Kelenjar Hipofisis Anterior Mengandung Beberapa Jenis Sel Berbeda yang Menyintesis dan Menyekresi Hormon.** Biasanya, terdapat satu jenis sel untuk setiap hormon utama yang dibentuk dalam kelenjar hipofisis anterior. Dengan menggunakan metode pulasan khusus yang terikat pada antibodi dengan afinitas tinggi, yang berkaitan dengan jenis hormon berbeda, setidaknya ada lima jenis sel yang dapat dibedakan (Gambar 75-3). Tabel 75-1 menampilkan ringkasan




**Gambar 75-3** Struktur setular kelenjar hipofisis anterior. (Dari Guyton: Physiology of the Human Body. 6th Ed. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1984.) (Tampilan berwarna bisa dilihat pada Student Consult.)

mengenai jenis sel, hormon yang diproduksi oleh setiap jenis sel, dan kerja fisiologis sel. Kelima jenis sel ini adalah sebagai berikut.

1. *Somatotropik—growth hormone manusia* (hGH)
2. *Kortikotropik—adrenokortikotropin* (ACTH)
3. Tirotropik—thyroid-stimulating hormone (TSH)
4. *Gonadotropik—hormon gonadotropin, termasuk luteinizing hormone* (LH) *dan follicle-stimulating hormone* (FSH)
5. *Laktotropik—prolaktin* (PRL)

**Tabel 75-1** Berbagai Sel dan Hormon di Kelenjar Hipofisis Anterior dan Fungsi Fisiologisnya

| Sel | Hormone | Bentuk kimia | Fungsi Fisiologis |
|---|---|---|---|
| Somatotropik | Growth hormone (GH; somatotropin) | Rantai tunggal 191 asam amino | Merangsang pertumbuhan tubuh; merangsang sekresi IGF-1; merangsang lipolisis; menghambat kerja insulin pada metabolisme karbohidrat dan lemak |
| Kortikotropik | Hormon adrenokortikotropik (ACTH; kortikotropin) | Rantai tunggal 39 asam amino | Merangsang produksi glukokortikoid dan androgen oleh korteks adrenal; mempertahankan ukuran zona fasikulata dan zona retikulus pada korteks |
| Gonadotropik | Thyroid-stimulating hormone (TSH; tirotropin) | Glikoprotein dua subunit α (89 asam amino) and β (112 asam amino) | Merangsang produksi hormon tiroid oleh set folikular tiroid; mempertahankan ukuran sel folikular |
| Gonadotropes | Follicle-stimulating hormone (FSH) | Glikoprotein dua subunit α (89 amino acids) and β (112 asam amino) | Merangsang perkembangan folikel ovarium; mengatur spermatogenesis dalam testis |
| | Luteinizing hormone (LH) | Glikoprotein dua subunit, α (89 amino acids)and β (112 asam amino) | Menyebabkan ovulasi dan pembentukan korpus luteum dalam ovarium; merangsang produksi esterogen dan progesteron oleh ovarium; merangsang produksi testosteron oleh testis |
| Laktotropik Mamotropik IGF, faktor pertumbuhan seperti insulin | Prolaktin (PRL) | Rantai tunggal 198 asam amino | Merangsang produksi dan sekresi air susu- |

Sekitar 30 sampai 40 persen sel kelenjar hipofisis anterior merupakan sel jenis somatotropik yang menyekresi *growth hormone*, dan sekitar 20 persen merupakan jenis kortikotropik yang menyekresi ACTH. Sel jenis lain masing-masing hanya 3 sampai 5 persen dari seluruh sel kelenjar ini; namun, sel-sel ini menyekresi hormon yang sangat kuat untuk mengatur fungsi tiroid, fungsi seksual, dan sekresi air susu dari payudara.

Sel jenis somatotropik sangat kuat dipulas dengan pulasan asam dan oleh karena itu disebut *asidofilik*. Jadi, tumor kelenjar hipofisis yang menyekresi banyak sekali *growth hormone* manusia disebut sebagai *tumor asidofilik*.

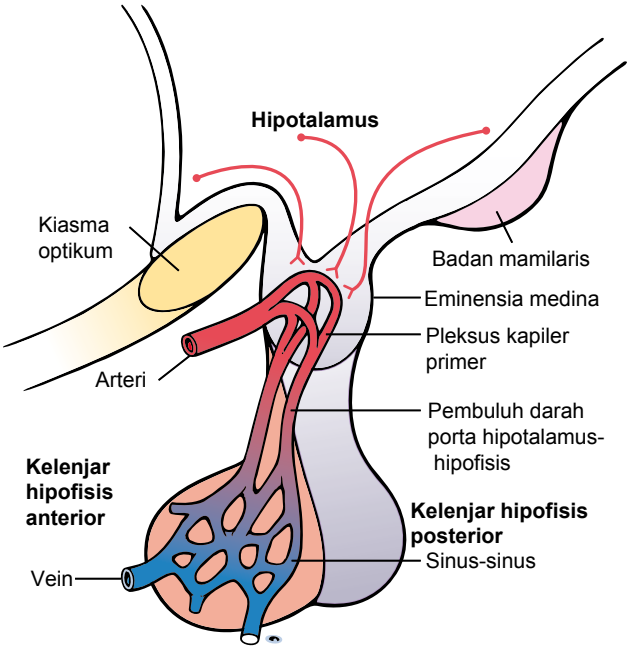
**Hormon Hipofisis Posterior Disintesis oleh Badan Sel di dalam Hipotalamus**. adan sel yang menyekresi *hormon hipofisis posterior* tidak terletak di dalam kelenjar hipofisis posterior itu sendiri tetapi dalam neuron besar, disebut *neuron magnoselular*, yang terletak di *nukleus supraoptik* dan *paraventrikular* hipotalamus. Hormon tersebut kemudian diangkut di dalam aksoplasma serabut saraf neuron yang berjalan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis posterior. Peristiwa ini akan dibahas kemudian di bab ini.

## Hipotalamus Mengatur Sekresi Kelenjar Hipofisis

Hampir semua sekresi kelenjar hipofisis diatur baik oleh hormon maupun sinyal saraf yang berasal dari hipotalamus. Bila kelenjar hipofisis ini diangkat dari letak normalnya di bawah hipotalamus dan ditransplantasikan ke beberapa bagian tubuh lain, kecepatan sekresi berbagai hormonnya (kecuali prolaktin) akan sangat menurun.

Sekresi kelenjar hipofisis posterior diatur oleh sinyal saraf yang berasal dan hipotalamus dan berakhir dihipofisis posterior. Sebaliknya, sekresi kelenjar hipofisis anterior diatur oleh hormon yang disebut *hormon* (atau *faktor*) *pelepas hipotalamus dan hormon (faktor) penghambat hipotalamus* yang disekresi dalam hipotalamus dan selanjutnya dijalarkan ke hipofisis anterior, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 75-4, melalui pembuluh darah kecil yang disebut *pembuluh darah porta hipotalamus-hipofisis*. Di dalam kelenjar hipofisis anterior, hormon pelepas dan hormon penghambat ini bekerja terhadap sel kelenjar dan mengatur sekresi kelenjar tersebut. Sistem pengaturan ini akan dibahas di bagian lain dalam bab ini.

Hipotalamus menerima sinyal dari banyak sumber dalam sistem saraf. Jadi, bila seseorang mendapat rangsangan nyeri, sebagian sinyal nyeri itu akan dijalarkan ke hipotalamus. Demikian juga, bila seseorang menderita depresi atau kegembiraan yang sangat kuat, sebagian sinyal itu akan dijalarkan ke hipotalamus. Rangsangan penghidu yang merupakan bau yang menyenangkan atau yang tidak menyenangkan akan menjalarkan komponen sinyal yang kuat secara langsung dan melewati nukleus amigdala ke hipotalamus. Bahkan konsentrasi bahan makanan, elektrolit, air, dan berbagai hormon yang ada di dalam darah dapat merangsang atau menghambat berbagai bagian hipotalamus. Jadi, hipotalamus merupakan pusat pengumpul informasi mengenai kesehatan bagian dalam tubuh dan sebagian besar informasi ini digunakan untuk mengatur sekresi sebagian




**Gambar 75-4** Sistem porta hipotalamus-hipofisis

besar hormon hipofisis yang sangat penting. besar hormon hipofisis yang sangat penting.

### Pembuluh Darah Porta Hipotalamus-Hipofisis pada Kelenjar Hipofisis Anterior

Kelenjar hipofisis anterior merupakan kelenjar yang mempunyai banyak sekali pembuluh darah dengan sinus kapiler yang sangat luas di antara sel-sel kelenjar. Hampir semua darah yang memasuki sinus ini mula-mula akan melewati ruang kapiler (*capillary bed)* di bagian bawah hipotalamus. Darah kemudian melewati *pembuluh porta hipolalamus-hipofisis* kecil ke sinus hipofisis anterior. Gambar 75-4 menunjukkan bagian paling bawah dari hipotalamus yang disebut *eminensia mediana*, yang bagian inferiornya berhubungan dengan tangkai hipofisis. Arteri kecil menembus ke dalam eminensia mediana dan kemudian pembuluh darah tambahan yang lain kembali ke permukaan eminensia, bersatu untuk membentuk pembuluh darah porta hipotalamus-hipofisis. Pembuluh darah ini akan berjalan ke bawah sepanjang tangkai hipofisis untuk mengalirkan darah ke sinus hipofisis anterior.

**Hormon Pelepas dan Hormon Penghambat Hipotalamus Disekresikan ke dalam Eminensia Mediana.** Neuron khusus di dalam hipotalamus mensintesis dan menyekresi *hormon pelepas* dan *hormon penghambat hipotalamus* yang mengatur sekresi hormon hipofisis anterior. Neuron ini berasal dari berbagai bagian hipotalamus dan mengirimkan serabut sarafnya ke eminensia mediana dan *tuber sinereum*, suatu perluasan jaringan hipotalamus ke tangkai hipofisis.

Bagian ujung serat saraf ini berbeda dengan kebanyakan ujung serat saraf yang ada di sistem saraf pusat; fungsi serat ini di sistem saraf pusat bukan untuk menghantarkan sinyal dari satu neuron ke neuron yang lain, namun hanya menyekresikan hormon pelepas dan hormon penghambat hipotalamus ke dalam

cairan jaringan. Hormon-hormon ini segera diabsorbsi ke dalam kapiler sistem porta hipotalamus-hipofisis dan langsung diangkut ke sinus kelenjar hipofisis anterior.

**Hormon Pelepas dan Penghambat Hipotalamus Mengatur Sekresi Hipofisis Anterior.** Hormon pelepas dan hormon penghambat berfungsi mengatur sekresi hormon hipofisis anterior. Untuk sebagian besar hormon hipofisis anterior, yang penting adalah hormon pelepas, tetapi untuk prolaktin, hormon penghambat hipotalamus kemungkinan lebih berpengaruh terhadap pengaturan hormon. Hormon-hormon pelepas dan penghambat hipotalamus dirangkum pada Tabel 75-2 dan hormon-hormon tersebut adalah sebagai berikut.

1. *Hormon-pelepas tirotropin* (TRH), yang menyebabkan pelepasan *thyroidfstimurating hormone*.
2. *Hormon-pelepas kortikotropin (CRH), yang menyebabkan pelepasan adrenokortikotropin*
3. *Hormon pelepas growth hormone* (GHRH), *yang menyebabkan pelepasan growth hormone* dan *hormon penghambat growth hormone* (GHIH), juga disebut somatostatin, yang menghambat pelepasan *growth hormone.*
4. *Hormon pelepas gonadotropin* (GnRH), yang menyebabkan pelepasan dua hormon gonadotropik, *lmteinizing hormone dan foloicoe-stimuoating hormone*.
5. *Hormon penghambat prolaktin* (PIH), yang menghambat sekresi prolaktin.

Hormon hipotalamus tambahan lainnya adalah hormon yang merangsang sekresi prolaktin, dan beberapa hormon yang menghambat pelepasan hormon hipofisis anterior. Setiap hormon yang penting akan dibahas lebih terperinci dan sistem hormon spesifik yang diatur oleh hormon-hormon tersebut juga akan disajikan di bab ini dan bab selanjutnya.

**Daerah Spesifik di Hipotalamus Mengatur Sekresi Hormon Pelepas dan Penghambat Hipotalamus yang**
Semua atau sebagian besar hormon hipotalamus disekresi pada ujung serat saraf yang terletak di dalam eminensia mediana sebelum diangkut ke kelenjar hipofisis anterior. Perangsangan listrik di daerah ini merangsang ujung saraf dan menyebabkan pelepasan semua hormon hipotalamus. Akan tetapi, badan sel neuron yang menyebar ke eminensia mediana ini terletak di daerah khusus di hipotalamus atau di daerah yang berdekatan dengan bagian basal otak. Tempat yang spesifik dari badan sel neuron yang membentuk berbagai hormon pelepas dan hormon penghambat hipotalamus ini masih belum diketahui seluruhnya, sehingga dapat menyesatkan penjelasan yang akan diberikan di sini.

## Fungsi Fisiologis Growth Hormone

Selain *growth hormone*, semua hormon utama yang dikeluarkan oleh kelenjar hipofisis anterior mempunyai efek utama pada kelenjar sasaran yang dirangsangnya, meliputi kelenjar tiroid, korteks adrenal, ovarium, testis, dan kelenjar payudara. Fungsi setiap hormon hipofisis ini sangat erat hubungannya dengan fungsi dari masing-masing kelenjar sasaran, kecuali growth hormone; fungsi hormon ini akan dibahas di bab selanjutnya bersama dengan kelenjar sasarannya. Growth hormone, berbeda dengan hormon Iainnya, tidak berfungsi pada organ sasarannya tetapi berpengaruh secara langsung pada seluruh atau hampir seluruh jaringan tubuh.

### Growth Hormone Meningkatkan Pertumbuhan Banyak Jaringan Tubuh

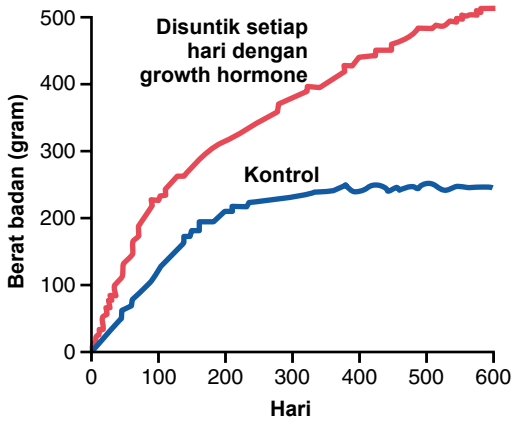
G*rowth hormone*, yang juga disebut sebagai *hormon somatotropik* atau *somatotropin*, merupakan molekul protein kecil yang terdiri dari 191 asam amino yang dihubungkan dengan rantai tunggal dan mempunyai berat molekul 22.005. Hormon ini menyebabkan pertumbuhan seluruh jaringan tubuh yang memang mampu untuk tumbuh. Hormon ini menambah ukuran sel dan meningkatkan proses mitosis yang diikuti dengan bertambahnya jumlah sel dan diferensiasi khusus beberapa tipe sel tertentu seperti sel pertumbuhan tulang dan sel otot awal.

Gambar 75-5 menggambarkan grafik berat badan dua tikus seperindukan yang sedang tumbuh; salah satu tikus disuntik growth hormone setiap hari dan tikus lainnya tidak men-

**Tabel 75-2** Hormon Pelepas dan Penghambat Hipotalamus yang Mengatur Sekresi Kelenjar Hipofisis Anterior

| Hormon | Struktur | Kerja Utama ada Hipofisis Anterfor |
|---|---|---|
| Hormon pelepas tirotropin (TRH) | Peptida 3 asam amino | Merangsang sekresi TSH oleh tirotropik |
| Hormon pelepas gonadotropin (GnRH) | Rantai tunggal 10 asam amino | Merangsang sekresi FSH dan LH oleh gonadotropik |
| Hormon pelepas kortikotropin | Rantai tunggal 41 asam amino | Merangsang sekresi ACTH oleh kortikotropik |
| Hormon pelepas growth hormone (GHRH) | Rantai tunggal 44 asam amino | Merangsang sekresi ACTH oleh kortikotropik |
| Hormon penghambat growth hormone (somatostatin) | Rantai tunggal 14 asam amino | Merasangan sekresi hormon Menghambat sekresi prolaktin oleh laktotropik |
| Hormon penghambat prolaktin | Dopamin (katekolamin) | |

ACTH, hormon adrenokortikotropik; FSH,follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.




**Gambar 75-5** Perbandingan antara pertambahan berat badan seekor tikus yang disuntik hormon pertumbuhan setiap hari dengan pertambahan berat badan tikus normal.

dapat growth hormone. Gambar ini menunjukkan adanya peningkatan pertumbuhan pada tikus yang diberi growth hormone, pada hari-hari pertama kehidupan dan bahkan pada saat kedua tikus sudah dewasa. Pada tahap awal pertumbuhan, semua organ tikus yang diberikan growth hormone mengalami penambahan ukuran yang sebanding; sesudah tikus itu dewasa, sebagian besar tulangnya berhenti memanjang namun banyak jaringan lunaknya yang terus tumbuh. Hal ini disebabkan oleh kenyataan bahwa sekali epifisis tulang panjang bersatu dengan badan tulang, pertumbuhan panjang tulang tidak akan terjadi lagi walaupun sebagian besar jaringan tubuh yang lainnya dapat tumbuh terus sepanjang hidup.

## Growth Hormone Memiliki Beberapa Efek Metabolik

Selain dari efek umum *growth hormone* dalam menyebabkan pertumbuhan, *growth hormone* juga mempunyai berbagai efek metabolik yang spesifik, meliputi: (1) meningkatkan kecepatan sintesis protein di sebagian besar sel tubuh; (2) meningkatkan mobilisasi asam lemak dari jaringan adiposa, meningkatkan asam lemak bebas dalam darah, dan meningkatkan penggunaan asam lemak untuk energi; serta (3) menurunkan kecepatan pemakaian glukosa di seluruh tubuh. Jadi, efek *growth hormone* adalah meningkatkan protein tubuh, menghabiskan simpanan lemak, dan menghemat karbohidrat.

## Growth Hormone Meningkatkan Penyimpanan Protein dalam Jaringan

Walaupun mekanisme kenaikan penyimpanan protein yang disebabkan oleh *growth hormone* belum diketahui secara tepat, tetapi serangkaian efek berbeda yang semuanya dapat menyebabkan peningkatan penyimpanan protein, telah dikenali.

**Peningkatan Pengangkutan Asam Amino melalui Membran Sel** . *Growth hormone* secara langsung meningkatkan pengangkutan sebagian besar asam amino melewati membran sel ke bagian dalam sel. Keadaan ini meningkatkan konsentrasi asam amino di dalam sel dan diduga setidaknya berperan sebagian dalam meningkatkan sintesis protein. Pengaturan pengangkutan asam amino ini mirip dengan efek insulin dalam mengatur pengangkutan glukosa melewati membran, seperti yang dibahas di Bab 67 dan 78.

**Peningkatan Translasi RNA untuk Menyebabkan Sintesis oleh Ribosom**. Bahkan bila konsentrasi asam amino tidak meningkat di dalam sel, *growth hormone* tetap meningkatkan translasi RNA, menyebabkan lebih banyak protein yang disintesis oleh ribosom di dalam sitoplasma.

**Peningkatan Transkripsi Nukleus DNA untuk Membentuk RNA.** Dalam jangka waktu yang lebih lama (24 sampai 48 jam), *growth hormone* juga merangsang transkripsi DNA di dalam nukleus, sehingga meningkatkan jumlah pembentukan RNA. Keadaan ini meningkatkan sintesis protein dan juga meningkatkan pertumbuhan bila energi, asam amino, vitamin, dan bahan-bahan lain yang dibutuhkan untuk pertumbuhan tersedia. Keadaan ini mungkin merupakan fungsi *growth hormone* yang paling penting dalam jangka waktu yang lama.

**Penurunan Katabolisme Protein dan Asam Amino.** Selain peningkatan sintesis protein, juga terjadi penurunan pemecahan protein sel. Kemungkinan alasan untuk keadaan ini adalah bahwa *growth hormone* juga mengangkut banyak sekali asam lemak bebas dari jaringan lemak, dan asam lemak bebas ini digunakan untuk menyediakan energi bagi sel tubuh, sehingga bekerja sebagai "penghemat protein" yang kuat.

**Ringkasan**. *Growth hormone* meningkatkan hampir semua ambilan asam amino dan sintesis protein oleh sel, sementara pada saat yang sama juga mengurangi pemecahan protein.

## *Growth Hormone* Meningkatkan Pemakaian Lemak untuk Energi

*Growth hormone* mempunyai efek yang spesifik dalam menyebabkan pelepasan asam lemak dari jaringan lemak, sehingga meningkatkan konsentrasi asam lemak dalam cairan tubuh. Selain itu, di dalam jaringan di seluruh tubuh, *growth hormone* meningkatkan perubahan asam lemak menjadi asetil koenzim A (asetil-KoA) dan kemudian digunakan untuk energi. Oleh karena itu, di bawah pengaruh growth hormone, lemak lebih disukai untuk digunakan sebagai energi daripada menggunakan karbohidrat dan protein.

Kemampuan *growth hormone* untuk meningkatkan pemakaian lemak, bersama-sama dengan efek anabolik proteinnya, menyebabkan peningkatan massa tubuh bebas lemak. Akan tetapi, pengangkutan lemak akibat pengaruhgrowth hormone membutuhkan waktu beberapa jam, sedangkan peningkatan sintesis protein selular akibat pengaruh growth hormone dapat dimulai dalam waktu beberapa menit saja.

**Efek "Ketogenik" karena Growth Hormone yang Berlebihan.** Di bawah pengaruh *growth hormone* dalam jumlah yang berlebihan, pengangkutan lemak dari jaringan adiposa menjadi sangat besar sehingga sejumlah besar asam asetoasetat dibentuk oleh hati dan dilepaskan ke dalam cairan tubuh, dengan demikian menyebabkan ketosis. Pengangkutan lemak yang berlebihan dari jaringan adiposa ini juga sering menyebabkan perlemakan hati.

## Growth Hormone Menurunkan Pemakaian Karbohidrat

*Growth hormone* menyebabkan berbagai efek yang memengaruhi metabolisme karbohidrat, antara lain: (1) mengurangi ambilan glukosa di dalam jaringan seperti otot skelet dan lemak, (2) meningkatkan produksi glukosa oleh hati, dan (3) meningkatkan sekresi insulin.

Setiap perubahan tersebut mengakibatkan "resistansi insulin" yang terjadi karena pengaruh *growth hormone* yang melemahkan kerja insulin dalam merangsang pengambilan atau pemakaian glukosa di dalam otot rangka dan jaringan adiposa, serta menghambat glukoneogenesis (produksi glukosa) oleh hati; keadaan ini menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa darah dan kompensasinya terjadi peningkatan sekresi insulin. Oleh karena alasan inilah, efek *growth hormone* disebut *diabetogenik*, dan sekresi *growth hormone* yang berlebihan dapat menimbulkan gangguan metabolik yang mirip dengan gangguan metabolik pada pasien diabetes tipe II (tidak bergantung insulin), yang juga resistan terhadap efek metabolik insulin.

Kita tidak mengetahui secara tepat mekanisme resistansi insulin dan pengurangan pemakaian glukosa oleh sel yang disebabkan *growth hormone.* Akan tetapi, peningkatan konsentrasi asam lemak dalam darah akibat pengaruh *growth hormone* dapat mengganggu kerja insulin dalam pemakaian glukosa jaringan. Studi eksperimen menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam lemak dalam darah di atas normal dengan cepat akan menurunkan sensitivitas hati dan otot rangka terhadap efek insulin yang berpengaruh pada metabolisme karbohidrat.

**Pentingnya Insulin dan Karbohidrat untuk Kerja Growth Hormone dalam Meningkatkon Pertumbuhan.** *Growth hormone* gagal menyebabkan pertumbuhan pada hewan yang tidak memiliki pankreas; *growth hormone* juga gagal menyebabkan pertumbuhan bila karbohidrat tidak terdapat dalam makanan. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas insulin yang adekuat dan ketersediaan karbohidrat dalam jumlah yang adekuat diperlukan agar kerja *growth hormone* menjadi efektif. Sebagian dari kebutuhan karbohidrat dan insulin ini adalah untuk menyediakan energi yang dibutuhkan untuk metabolisme pertumbuhan, tapi tampaknya ada efek yang lain juga. Hal yang khususnya penting adalah kemampuan insulin untuk meningkatkan pengangkutan beberapa asam amino ke dalam sel dengan cara yang sama seperti insulin meningkatkan pengangkutan glukosa.

## Growth Hormone Merangsang Pertumbuhan Kartilago dan Tulang

Walaupun *growth hormone* merangsang peningkatan timbunan protein dan meningkatkan pertumbuhan di hampir semua jaringan tubuh, efek *growth hormone* yang paling jelas adalah meningkatkan pertumbuhan struktur rangka. Keadaan ini disebabkan oleh berbagai efek *growth hormone* pada tulang yang meliputi (1) peningkatan timbunan protein oleh sel kondrositik dan sel osteogenik yang menyebabkan pertumbuhan tulang, (2) juga meningkatkan kecepatan reproduksi sel-sel ini, dan (3) efek spesifik dalam mengubah kondrosit menjadi sel osteogenik, sehingga menyebabkan timbunan tulang yang baru.

Ada dua mekanisme utama pertumbuhan tulang. Pertama, sebagai respons terhadap rangsangan *growth hormone*, tulang panjang tumbuh secara memanjang pada kartilago epifisisnya, tempat epifisis dipisahkan dari batang tulang pada bagian ujung tulang. Pertumbuhan ini mula-mula menyebabkan penimbunan kartilago yang baru, diikuti pengubahan kartilago ini menjadi tulang yang baru, sehingga membuat batang tulang semakin panjang dan mendorong epifisis semakin jauh terpisah. Pada waktu yang sama, kartilago epifisis sendiri secara berangsur-angsur digunakan, sehingga pada usia remaja lanjut tidak tersedia lagi tambahan kartilago epifisis untuk pertumbuhan tulang panjang. Pada waktu ini, terjadi penyatuan tulang antara batang tulang dan epifisis pada masing-masing ujungnya, sehingga pemanjangan tulang panjang tidak dapat terjadi lagi.

Kedua, *osteoblas* di dalam periosteum tulang dan dalam beberapa kavitas tulang membentuk tulang baru pada permukaan tulang yang lama. Secara bersamaan, osteoklas di dalam tulang (yang dibahas secara terperinci di Bab 79) meresorpsi tulang yang lama. Bila kecepatan pembentukan lebih besar dari resorpsi, ketebalan tulang akan meningkat. *Growth hormone dengan kuat merangsang osteoblas*. Oleh karena itu, tulang dapat terus menebal sepanjang hidup di bawah pengaruh *growth hormone*; hal ini terjadi terutama pada tulang membranosa. Sebagai contoh, tulang rahang masih dapat dirangsang untuk tumbuh bahkan setelah usia remaja, menyebabkan pipi menonjol ke depan dan merendahkan gigi. Demikian juga, tulang tengkorak dapat bertambah tebal dan membentuk tonjolan tulang di atas mata.

## Growth Hormone Membangkitkan Sebagian Besar Pengaruhnya melalui Zat Intermedia yang Disebut "Somatomedin" (Juga Disebut "Insulin Like Growth Factors")

Bila *growth hormone* disuplai langsung ke kondrosit kartilago yang dikultur di luar tubuh, proliferasi atau pembesaran kondrosit biasanya gagal. Namun growth hormone yang disuntikkan ke dalam hewan yang utuh menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel yang sama.

Secara singkat, telah diketahui bahwa *growth hormone* menyebabkan hati (dan sebagian kecil jaringan yang lain) membentuk beberapa protein kecil yang disebut *somatomedin*, yang memiliki efek kuat dalam meningkatkan semua aspek pertumbuhan tulang. Efek somatomedin terhadap pertumbuhan banyak yang mirip dengan efek insulin terhadap pertumbuhan. Oleh karena itu, somatomedin disebut juga faktor pertumbuhan seperti insulin (*insulin-like growth factor [IGF]).*

Paling sedikit empat jenis somatomedin telah diisolasi, tetapi sejauh ini yang paling penting adalah *somatomedin* C (juga disebut *insulin-like growth factor-1* atau IGF-I). Berat molekul somatomedin C kira-kira 7.500, dan konsentrasinya di dalam plasma sangat mendekati kecepatan sekresi *growth hormone*.

Suku Pigmi di Afrika mempunyai suatu kelainan kongenital dalam menyintesis jumlah somatomedin C yang cukup. Oleh karena itu, walaupun konsentrasi plasma *growth hormone* pada suku Pigmi normal atau tinggi, somatomedin C di dalam plasma tetap kurang; tampaknya hal ini yang menyebabkan bentuk tubuh yang kecil pada suku ini. Beberapa orang kerdil yang lain (orang kerdil Levi-Lorain) juga mempunyai masalah ini.

Telah didalilkan bahwa sebagian besar atau semua efek pertumbuhan growth hormone disebabkan oleh somatomedin C dan somatomedin yang lain, bukan oleh efek langsung *growth hormone* pada tulang dan jaringan perifer lainnya. Walaupun demikian, eksperimen telah menunjukkan bahwa penyuntikan *growth hormone* secara langsung ke dalam kartilago epifisis tulang pada hewan yang hidup akan menyebabkan pertumbuhan secara spesifik di daerah kartilago ini dan jumlah *growth hormone* juga dapat menyebabkan pembentukan somatomedin C yang cukup di

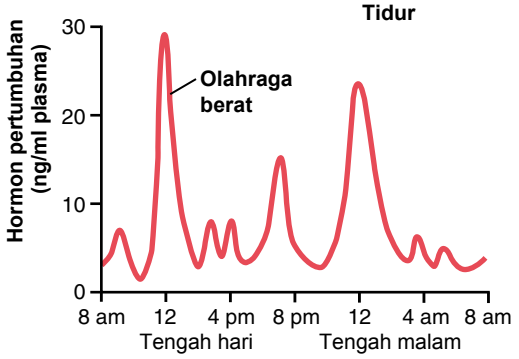
dalam jaringan setempat untuk menyebabkan pertumbuhan setempat. Kemungkinan juga bahwa growth hormone sendiri secara langsung bertanggung jawab terhadap peningkatan pertumbuhan di beberapa jaringan dan bahwa mekanisme somatomedin merupakan suatu cara alternatif dalam meningkatkan pertumbuhan tetapi bukanlah suatu cara yang selalu dibutuhkan.

**Durasi Kerja Growth Hormone Pendek tetapi Durasi Kerja Somatomedin Panjang.** *Growth hormone* berikatan lemah dengan protein plasma di dalam darah. Oleh karena itu, *growth hormone* dilepaskan dari darah ke dalam jaringan dengan cepat, dengan waktu paruh di dalam darah kurang dari 20 menit. Sebaliknya, somatomedin C berikatan kuat pada protein pembawa (*carrier*) di dalam darah yang, seperti halnya dengan somatomedin, diproduksi sebagai respons terhadap *growth hormone*. Akibatnya, somatomedin C dilepaskan dengan lambat dari darah ke jaringan, dengan waktu paruh kira-kira 20 jam. Keadaan ini sangat memanjangkan efek pertumbuhan dari ledakan sekresi *growth hormone*, yang ditunjukkan pada Gambar 75-6.

## Pengaturan Sekresi Growth Hormone

Selama bertahun-tahun diyakini bahwa *growth hormone* disekresikan terutama selama waktu pertumbuhan tetapi kemudian menghilang dari darah pada usia remaja. Hal ini ternyata telah terbukti tidak benar. Setelah usia remaja, sekresi *growth hormone* hanya menurun sedikit sejalan dengan usia, akhirnya pada saat usia sangat tua sekresinya turun kira-kira 25 persen dari kadarnya pada usia remaja.

*Growth hormone* disekresikan dalam suatu pola pulsatil, meningkat dan menurun. Mekanisme yang mengatur *sekresi growth hormone* secara tepat belum sepenuhnya dipahami, namun beberapa faktor yang berkaitan dengan keadaan nutrisi pasien atau berkaitan dengan stres yang dapat merangsang sekresi, yaitu: (1) *kelaparan,* terutama pada *defisiensi protein yang berat*; (2) *hipoglikemi atau rendahnya konsentrasi asam lemak dalam darah;* (3) *olahraga*; (4) *ketegangan*; (5) *trauma*; dan (6) *ghrelin*, suatu hormon yang disekresikan oleh lambung sebelum makan. *Growth hormone* juga secara khas meningkat pada 2 jam pertama *tidur lelap*, seperti yang digambarkan pada Gambar 75-6. Tabel 75-3 meringkas beberapa faktor yang memengaruhi sekresi *growth hormone*.




**Gambar 75-6** Beberapa variasi sekresi hormon pertumbuhan yang khas sepanjang hari yang melukiskan kuatnya efek olahraga berat terhadap sekresi dan juga melukiskan tingginya kecepatan sekresi hormon pertumbuhan yang timbul selama beberapa jam pertama tidur

**Tabel 75-3** Faktor-Faktor yang Merangsang atau Menghambat Sekresi Hormon Pertumbuhan

| Merangsang Sekresi Growth Hormone | Menghambat Sekresi Growth Hormone |
|---|---|
| Penurunan glukosa darah | Peningkatan glukosa darah |
| Penurunan asam lemak bebas dalam darah | Peningkatan asam lemak bebas dalam darah |
| Kelaparan atau puasa, defisiensi protein | Proses penuaan |
| Trauma,stres, rasa tegang | Obesitas |
| Olahraga | Hormon Penghambat hormone pertumbuhan (somatostatin) |
| Testosteron, estrogen | Hormon pertumbuhan (eksogen) |
| Tidur lelap (stadium II dan IV) | Somatomedin (faktor pertumbuhan seperti insulin) |
| Hormon pelepas hormon pertumbuhan | |

Pada orang dewasa, konsentrasi normal *growth hormone* di dalam plasma kira-kira 1,6 sampai 3 ng/ ml; pada anak atau remaja kira-kira 6 ng/ ml. Nilai ini sering meningkat sampai 50 ng/m1 setelah menurunnya simpanan protein atau karbohidrat dalam tubuh selama masa kelaparan yang lama.

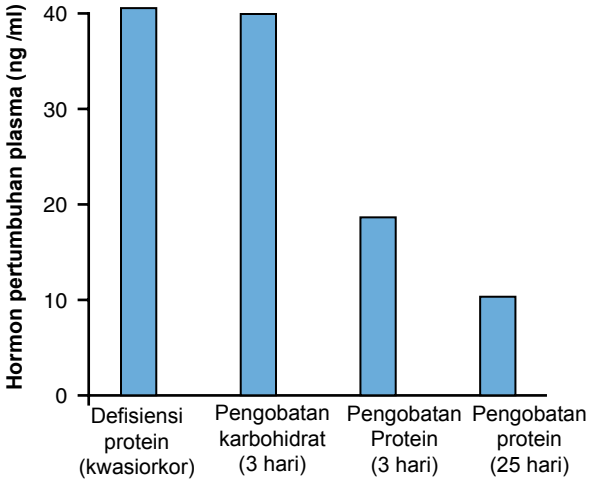
Pada keadaan akut, hipoglikemi merupakan perangsang sekresi *growth hormone* yang jauh lebih kuat daripada pengurangan ambilan protein dengan cepat. Sebaliknya, pada keadaan kronis, sekresi *growth hormone* tampaknya lebih berhubungan dengan derajat deplesi protein selular daripada dengan derajat insufisiensi glukosa. Sebagai contoh, sangat tingginya kadar *growth hormone* selama kelaparan sangat erat berhubungan dengan jumlah deplesi protein.

Gambar 75-7 menunjukkan efek defisiensi protein terhadap kadar growth hormone dalam plasma dan efek penambahan protein pada makanan. Kolom pertama menunjukkan kadar growth hormone yang sangat tinggi pada anak-anak yang mengalami defisiensi protein yang ekstrem selama menderita malnutrisi yang disebut *kwasiorkor*; kolom kedua menunjukkan kadar *growth hormone* pada anak-anak yang sama sesudah diberikan pengobatan dengan makanan yang mengandung karbohidrat lebih dari cukup selama 3 hari, yang menunjukkan bahwa karbohidrat tidak menurunkan konsentrasi *growth hormone* dalam plasma. Kolom ketiga dan keempat menunjukkan kadar *growth hormone* sesudah diberi pengobatan dengan suplemen protein selama 3 dan 25 hari, yang terjadi bersamaan dengan penurunan *growth hormone*.

Hasil ini menunjukkan bahwa pada keadaan malnutrisi protein yang berat, pemberian kalori yang adekuat saja tidak cukup untuk memperbaiki produksi *growth hormone* yang berlebihan. Defisiensi protein juga harus diobati sebelum konsentrasi growth hormone kembali ke nilai normal.

## Peran Hipotalamus, Hormon Pelepas Growth Hormone dan Somatostatin dalam Pengaturan Sekresi Growth Hormone

Dari penjelasan sebelumnya mengenai banyak faktor yang dapat memengaruhi sekresi *growth hormone*, kita dapat dengan mudah memahami kebingungan yang dihadapi oleh




**Gambar 75-7** Pengaruh defisiensi protein yang ekstrem terhadap konsentrasi hormone pertumbuhan plasma pada kwasiorkor. Gambar ini juga menunjukkan kegagalan pengobatan dengan karbohidrat untuk menurunkan konsentrasi hormon pertumbuhan namun efektif dengan pengobatan menggunakan protein. (Dari data: Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, dkk: Studies on growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 2E: 482, 1968.)

para ahli fisiologi dalam usaha memecahkan misteri mengenai pengaturan sekresi *growth hormone*. Diketahui bahwa sekresi *growth hormone* diatur oleh dua faktor yang disekresikan di hipotalamus dan kemudian diangkut ke kelenjar hipofisis anterior melalui pembuluh portal hipotalamus-hipofisial. Kedua faktor tersebut adalah *hormon pelepas hormon pertumbuhan dan hormon penghambat hormon pertumbuhan (*juga disebut *somatostatin)*. Keduanya merupakan polipeptida; GHRH terdiri atas 44 asam amino, dan somatostatin, terdiri atas 14 asam amino.

Bagian hipotalamus yang menyebabkan sekresi GHRH adalah nukleus ventromedial; daerah ini merupakan daerah hipotalamus yang sama yang peka terhadap konsentrasi glukosa, menyebabkan rasa kenyang pada keadaan hiperglikemi dan rasa lapar pada keadaan hipoglikemi. Sekresi somatostatin diatur oleh daerah lain yang berdekatan di hipotalamus. Oleh karena itu, tampaknya cukup beralasan untuk mempercayai bahwa beberapa sinyal yang sama yang mengubah naluri perilaku makan seseorang juga akan mengubah kecepatan sekresi *growth hormone*.

Dengan cara yang sama, sinyal hipotalamus yang menggambarkan emosi, stres, dan trauma, semuanya dapat memepengaruhi pengaturan hipotalamus terhadap sekresi growth hormone. Bahkan, eksperimen telah menunjukkan bahwa katekolamin,dopamin dan serotonin, yang masing-masing dilepaskan oleh berbagai sistem saraf yang berbeda dalam hipotalamus, semuanya meningkatkan kecepatan sekresi *growth hormone.*

Kemungkinan sebagian besar pengaturan sekresigrowth hormone lebih diperantarai oleh GHRH daripada oleh hormon penghambat, somatostatin. GHRH merangsang sekresigrowth hormone dengan cara melekat pada reseptor membran sel spesifik di permukaan luar sel growth hormone di dalam kelenjar hipofisis Reseptor mengaktifkan sistem adenilil siklase di dalam sel, meningkatkan kadar adenosin monofosfat siklik (cAMP) intrasel. Adenosin monofosfat siklik ini mempunyai efek jangka pendek dan jangka panjang. Efek jangka pendeknya adalah meningkatkan transpor ion kalsium ke dalam sel; dalam hitungan menit, cAMP menyebabkan penyatuan vesikel sekretorik *growth hormone* dengan membran sel dan pelepasan hormon ke dalam darah. Efek jangka panjangnya adalah meningkatkan transkripsi di dalam nukleus oleh gen guna merangsang sintesis growth hormone yang baru.

Bila *growth hormone* diberikan secara langsung ke dalam darah seekor hewan selama beberapa jam, kecepatan sekresi *g*rowth *h*ormone endogen akan menurun. Keadaan ini menggambarkan bahwa sekresi *growth hormone* merupakan sasaran pengaturan umpan balik negatif yang khas, seperti halnya hormon yang lain. Akan tetapi, sifat mekanisme umpan balik ini dan apakah mekanisme ini diperantarai terutama melalui penghambatan GHRH ataukah melalui peningkatan somatostatin guna menghambat sekresi *growth hormone*, hal tersebut masih belum diketahui.

Ringkasnya, pengetahuan kita mengenai pengaturan sekresi growth *h*ormone tidaklah cukup untuk menjelaskan suatu gambaran yang terpadu. Namun, adanya sekresi *growth hormone* yang sangat banyak pada saat kelaparan dan efek jangka panjangnya yang penting dalam meningkatkan sintesis protein dari pertumbuhan jaringan, kita dapat mengemukakan hal-hal berikut ini: pengatur utama sekresi *growth hormone* jangka panjang adalah keadaan nutrisi jaringan itu sendiri dalam waktu jangka panjang, terutama kadar nutrisi proteinnya. Artinya, keadaan defisiensi nutrisi atau kebutuhan jaringan akan protein selular yang berlebihan contohnya, sesudah melakukan latihan yang berat saat keadaan nutrisi otot tidak dicukupi dengan cara tertentu akan meningkatkan kecepatan sekresi *growth hormone*. Kemudian *growth hormone* akan meningkatkan sintesis protein baru dan pada saat yang sama, akan mempertahankan protein yang memang sudah ada di dalam sel.

### Kelainan Sekresi Growth Hormone

**Panhipopituitarisme**. Istilah ini berarti penurunan sekresi seluruh hormon hipofisis anterior. Berkurangnya sekresi ini dapat kongenital (timbul sejak lahir), atau dapat timbul secara mendadak atau perlahan pada masa kehidupan, paling sering disebabkan oleh tumor hipofisis yang merusak kelenjar hipofisis.

**Dwarfisme**. Sebagian besar dwarfisme disebabkan oleh defisiensi sekresi kelenjar hipofisis anterior yang menyeluruh (panhipopituitarisme) selama masa kanak-kanak. Pada umumnya, pertumbuhan bagian fisik tubuh sesuai satu sama lainnya, namun kecepatan pertumbuhannya sangat menurun. Seorang anak yang sudah berumur 10 tahun dapat mempunyai pertumbuhan tubuh seorang anak yang berumur 4 sampai 5 tahun, sedangkan bila orang yang sama mencapai umur 20 tahun dapat mempunyai pertumbuhan tubuh seorang anak yang berumur 7 sampai 10 tahun.

Pasien *dwarfisme* panhipopituitarisme tidak melewati masa pubertas dan pasien tersebut tidak pernah dapat menyekresi hormon gonadotropin dalam jumlah yang cukup guna pertumbuhan fungsi seksual dewasa. Akan tetapi, sepertiga pasien dwarfisme hanya mengalami defisiensi growth hormone saja; pasien seperti ini mengalami pematangan seksual dan adakalanya dapat juga bereproduksi. Pada satu tipe dwarfisme (yakni pada suku Pigmi Afrika dan *Levi-Lorain dwarf*), kecepatan sekresi *growth hormone* normal atau tinggi, namun pasien mengalami ketidakmampuan herediter untuk membentuk somatostatin C, yang merupakan tahapan kunci untuk meningkatkan pertumbuhan melalui *growth hormone.*

**Pengobatan dengan Growth Hormone Manusia**. *Growth hormone* dari spesies hewan yang berbeda memiliki sifat yang berbeda satu

sama lain, sehingga satu jenis growth hormone berfungsi menimbulkan pertumbuhan hanya pada satu spesies hewan saja atau pada hewan yang sangat erat hubungannya dengan spesies tersebut. Oleh karena alasan inilah, maka preparat *growth hormone* yang berasal dari hewan tingkat rendah (kecuali dari beberapa primata tertentu) tidak efektif bila digunakan untuk manusia. Oleh karena itu, untuk membedakan *growth hormone* yang sumbernya dari manusia, jenis *growth hormone* tersebut disebut *growth hormone* manusia (*human growth hormone).*

Dahulu, karena preparat *growth hormone* harus diambil dari kelenjar hipofisis manusia, sulit sekali memperoleh *growth hormone* manusia dalam jumlah yang cukup guna mengobati pasien defisiensi *growth hormone*, kecuali yang dilakukan untuk penelitian. Namun, sekarang *growth hormone* sudah dapat disintesis oleh bakteri *Escherichia coli* sebagai keberhasilan penggunaan teknik DNA rekombinan. Oleh karena itu, hormon ini sekarang sudah tersedia cukup banyak untuk dipakai dalam pengobatan. Pasien dwarfisme yang hanya menderita defisiensi *growth hormone* saja dapat sembuh sempurna bila diobati sejak dini. Tampaknya *growth hormone* manusia ini mungkin juga cukup bermanfaat bagi pengobatan kelainan metabolik lainnya, sebab hormon ini mempunyai fungsi metabolik yang luas.

**Panhipopituitarisme pada Orang Dewasa**. Panhipopituitarisme yang pertama kali timbul pada masa dewasa sering kali disebabkan oleh salah satu dari tiga kelainan yang umum: Dua tumor, yaitu kraniofaringioma dan tumor kromofob, dapat menekan kelenjar hipofisis sehingga fungsi sel hipofisis anterior rusak seluruhnya atau hampir seluruhnya. Penyebab ketiga adalah trombosis pembuluh darah hipofisis. Kelainan ini kadangkala timbul pada ibu yang menderita syok sirkulasi sesudah melahirkan bayi.

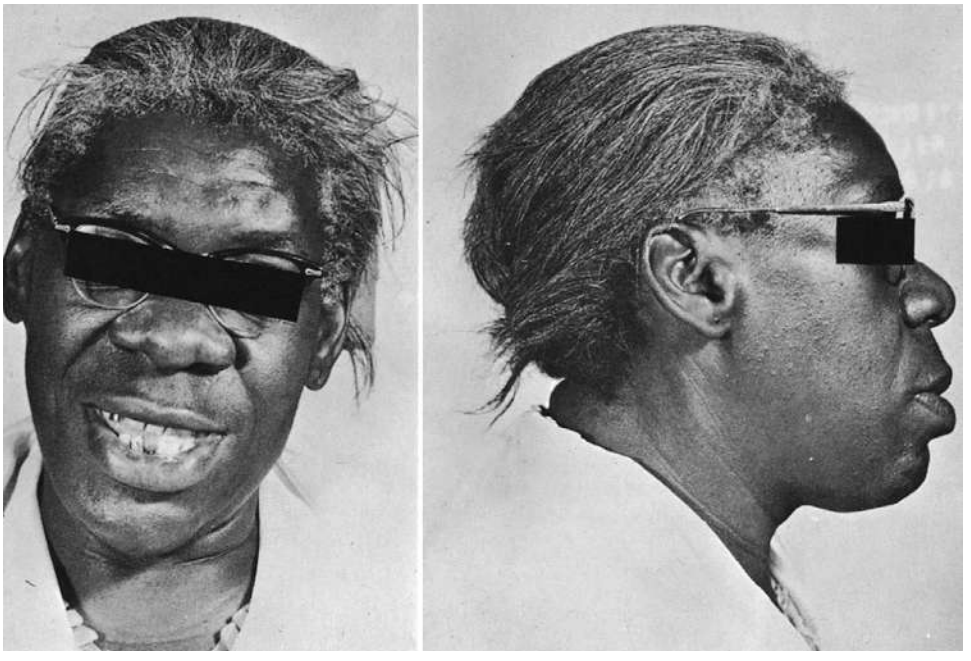
Efek kelainan panhipopituitarisme pada orang dewasa umumnya adalah (1) hipotiroidisme, (2) berkurangnya produksi glukokortikoid oleh kelenjar adrenal, dan (3) tertekannya sekresi hormon gonadotropin sehingga fungsi seksual hilang. Jadi, pasien tampak letargik (karena hormon tiroidnya kurang) dan berat badannya bertambah (karena pengangkutan lemak oleh *growth hormone*, adrenokortikotropin, adrenokortikal dan hormon tiroid menurun) serta semua fungsi seksualnya hilang. Kecuali untuk kelainan fungsi seksualnya, biasanya pasien ini dapat diobati secara memuaskan dengan pemberian hormon adrenokortikal dan hormon tiroid.

**Gigantisme**. Kadangkala, sel asidofilik, sel pembentuk *growth hormone* di kelenjar hipofisis anterior menjadi sangat aktif, dan kadangkala bahkan dapat timbul tumor asidofilik di dalam kelenjar ini. Akibatnya, diproduksi banyak sekali *growth hormone*. Seluruh jaringan tubuh tumbuh dengan cepat sekali, termasuk tulang. Bila keadaan ini terjadi sebelum masa remaja, sebelum epifisis tulang panjang bersatu dengan batang tulang, tinggi badan orang tersebut akan terus meningkat sehingga menjadi seperti raksasa-tinggi badan dapat mencapai 8 kaki.

Biasanya raksasa ini juga menderita *hiperglikemi*, dan sel beta dalam pulau Langerhans pankreas cenderung berdegenerasi karena sel ini menjadi terlalu aktif akibat hiperglikemi. Akibatnya, kira-kira 10 persen pasien raksasa ini akhirnya benar-benar menderita *diabetes melitus*.

Pada sebagian besar raksasa ini, pada akhirnya juga akan menderita panhipopituitarisme bila tetap tidak diobati, sebab gigantisme biasanya disebabkan oleh adanya tumor pada kelenjar hipofisis yang tumbuh terus sampai merusak kelenjarnya sendiri. Defisiensi menyeluruh dari *growth hormone* biasanya menyebabkan kematian pada awal masa dewasa. Akan tetapi, begitu gigantisme ini didiagnosis, efek selanjutnya sering kali dapat dihambat dengan membuang tumor melalui bedah mikro atau dengan menyinari kelenjar hipofisis.

**Akromegati**. Bila tumor asidofilik timbul sesudah masa remaja yakni, sesudah epifisis tulang panjang bersatu dengan batang tulang maka orang itu tidak dapat tumbuh lebih tinggi lagi; namun tulangnya dapat menjadi lebih tebal dan jaringan lunaknya dapat terus tumbuh. Keadaan ini, seperti yang digambarkan pada Gambar 75-8, disebut sebagai *akromegali*. Pembesaran tampak jelas terutama pada tulang tangan dan kaki serta pada *tulang membranosa*, termasuk tulang tengkorak, hidung, penonjolan tulang dahi, tepi supraorbita, rahang bagian bawah, dan bagian tulang vertebra, sebab pertumbuhan tulang-tulang ini tidak berhenti pada masa remaja. Akibatnya, tulang rahang bagian bawah tampak menonjol ke depan, kadangkala sampai setengah inci ke depan, dahi menyempit ke depan sebab pertumbuhan tepi supraorbita yang berlebihan, hidung membesar sampai dua kali ukuran normal, kakinya membutuhkan sepatu berukuran 14 atau lebih besar, dan jari-jari



**Gambar 75-8** Pasien akromegali.

nya sangat tebal sehingga ukuran tangannya sampai dua kali ukuran normal. Selain efek tersebut, perubahan pada vertebra biasanya menyebabkan orang itu bungkuk, yang secara klinis disebut sebagai kifosts. Akhirnya, banyak organ jaringan lunak, seperti lidah, hati, dan khususnya ginjal, sangat membesar.

**Penurunan Sekresi Growth Hormone Kemungkinan Berperan datam Menyebabkan Proses Penuaan**

Pada orang yang tidak mampu lagi untuk menyekresikan growth hormone, beberapa proses penuaannya mengalami percepatan. Contohnya, seseorang berusia 50 tahun, yang tidak mempunyai growth hormone selama bertahun-tahun mungkin akan memiliki penampilan seperti orang yang berusia 65 tahun. Tampilannya yang lebih tua tampaknya terutama akibat penurunan penimbunan protein di sebagian besar jaringan tubuh dan peningkatan penimbunan lemak jaringan tersebut. Pengaruh fisik dan fisiologisnya adalah meningkatnya pengerutan kulit, menurunnya kecepatan fungsi beberapa organ, dan berkurangnya massa dan kekuatan otot.

Sejalan dengan bertambah tuanya seseorang, konsentrasi *growth hormone* plasma rata-rata berubah kira-kira sebagai berikut.

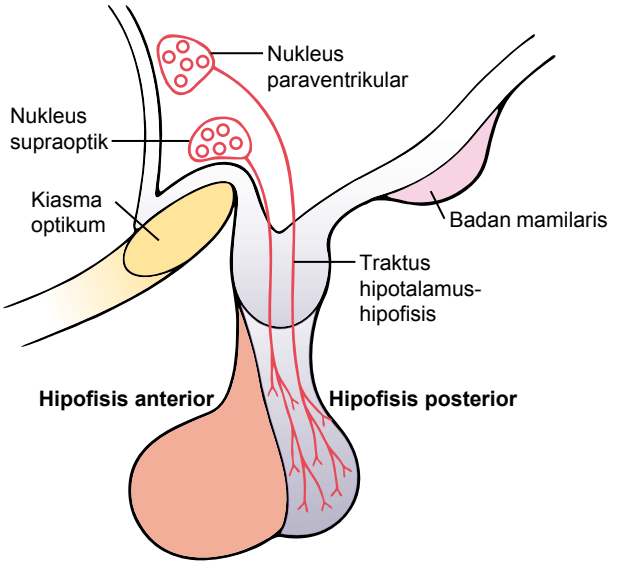
| | ng/ml |
|---|---|
| 5 sampai 20 tahun | 3 |
| 20 sampai 40 tahun | 6 |
| 40 sampai 70 tahun | 1.6 |

Jadi, sangat mungkin bahwa beberapa efek penuaan yang normal disebabkan oleh kekurangan sekresi *growth hormone*. Bahkan, beberapa penelitian mengenai terapi *growth hormone* pada orang tua menunjukkan tiga efek penting yang bermanfaat: (1) peningkatan timbunan protein di dalam tubuh, terutama di dalam otot; (2) penurunan penimbunan Iemak; dan (3) perasaan meningkatnya energi. Penelitian lainnya, bagaimanapun telah menunjukkan bahwa pengobatan pasien usia tua dengan rekombinan *growth hormone* dapat menyebabkan beberapa efek samping yang tidak diinginkan termasuk resistansi insulin dan diabetes, edema, *carpal tunnel syndrorne*, dan arthralgia (nyeri sendi). Oleh karena itu, terapi rekombinan *growth hormone* pada umumnya tidak direkomendasikan pada pasien tua sehat dengan fungsi endokrin yang normal.

## Kelenjar Hipofisis Posterior dan Hubungannya dengan Hipotalamus

*Kelenjar hipofisis posterior*, juga disebut *neurohipofisis,* terutama terdiri dari sel-sel seperti glia yang disebut pituisit. Pituisit ini tidak menyekresikan hormon; sel ini hanya bekerja sebagai struktur penunjang bagi banyak sekali *serat saraf terminal* dan *ujung saraf terminal* dari jaras saraf yang berasal dari nukleus supraoptik dan nukleus paraventrikular di hipotalamus, seperti tampak pada Gambar 75-9. Jaras saraf ini berjalan menuju ke neurohipofisis melalui *tangkai hipofisis* (tangkai hipofisis). Bagian akhir saraf ini merupakan kenop bulbosa yang mengandung banyak granula sekretorik. Bagian ujung ini terletak pada permukaan kapiler, tempat granula tersebut menyekresikan dua hormon hipofisis posterior: (1) *hormon antidiuretik* (ADH), juga disebut sebagai *vasopresin*, dan (2) *oksitosin*.

Bila tangkai hipofisis dipotong di atas kelenjar hipofisis tetapi seluruh hipotalamusnya dibiarkan utuh, hormon hipofisis posterior akan terus disekresikan secara normal, sesudah mengalami penurunan sekresi sementara selama beberapa hari; kemudian hormon tersebut disekresikan oleh ujung serat yang ter-




**Gambar 75-9** Pengaturan hipofisis posterior oleh hipotalamus.

potong yang terletak di dalam hipotalamus dan bukan oleh bagian akhir saraf yang terletak di dalam kelenjar hipofisis posterior. Hal ini terjadi karena pada awalnya hormon disintesis di dalam badan sel nukleus supraoptik dan nukleus paraventrikular dan kemudian bergabung dengan protein "pembawa" yang disebut *neurofisin* diangkut ke ujung saraf di dalam kelenjar hipofisis posterior, dan untuk dapat mencapai kelenjar itu dibutuhkan waktu beberapa hari.

ADH *dibentuk terutama di dalam nukleus supraoptik, sedangkan oksitosin dibentuk terutama di dalam nukleus paraventrikular*. Masing-masing nukleus ini dapat menyintesis hormon kedua kira-kira seperenam dari hormon primernya.

Bila impuls saraf dijalarkan sepanjang serat yang berjalan dari nukleus supraoptik atau nukleus paraventrikel, hormon segera dilepaskan dari granula sekretorik di ujung saraf melalui mekanisme sekresi yang biasa, yakni dengan cara *eksositosis*, dan akan diabsorbsi oleh kapiler di dekatnya. Neurofisin dan hormon disekresi secara bersamaan, namun karena keduanya berikatan secara longgar, keduanya hampir dengan segera terpisah. Belum diketahui apa fungsi neurofisin setelah meninggalkan ujung saraf.

**Struktur Kimia Hormon Antidiuretik dan Oksitosin**

Oksitosin dan ADH (vasopresin) merupakan polipeptida yang mengandung sembilan asam amino. Rangkaian asam aminonya adalah sebagai berikut.

**Vasopresin:** Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly$NH_2$

**Oksitosin:** Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly$NH_2$

Perhatikan bahwa kedua hormon ini hampir identik kecuali pada vasopresin, fenilalanin dan arginin menggantikan isoleusin dan leusin pada molekul oksitosin. Kesamaan kedua molekul ini menjelaskan kesamaan sebagian fungsi keduanya.

### Fungsi Fisiologis Hormon Antidiuretik

Penyuntikan sejumlah ADH yang sangat sedikit sebesar 2 ng dapat menyebabkan berkurangnya ekskresi air oleh ginjal (antidiuresis). Efek antidiuretik ini telah dibahas secara terperinci di Bab 28. Singkatnya, bila hormon ADH ini tidak ada, maka tubulus dan duktus koligentes hampir tidak permeabel terhadap air, sehingga mencegah reabsorpsi air dalam jumlah yang signifikan dan karena itu mempermudah keluarnya air yang

sangat banyak ke dalam urine, yang juga menyebabkan urine menjadi sangat encer. Sebaliknya, bila ada ADH, maka permeabilitas tubulus dan duktus koligens terhadap air sangat meningkat dan menyebabkan sebagian besar air direabsorbsi saat cairan tubulus melewati duktus koligens, sehingga air yang disimpan dalam tubuh akan lebih banyak dan menghasilkan urine yang sangat pekat.

Mekanisme yang tepat mengenai kerja ADH pada duktus untuk meningkatkan permeabilitas duktus koligens hanya diketahui sebagian. Tanpa ADH, membran luminal sel epitel tubulus pada duktus koligens hampir tidak permeabel terhadap air. Akan tetapi, di dalam membran sel, terdapat sejumlah besar vesikel khusus yang mempunyai pori-pori yang sangat permeabel terhadap air, yang disebut *aquaporin*. Bila ADH bekerja pada sel, ADH mula-mula akan bergabung dengan reseptor membran yang mengaktifkan adenilil siklase dan menyebabkan pembentukan cAMP di dalam sitoplasma sel tubulus. cAMP ini menyebabkan fosforilasi elemen di dalam vesikel khusus, yang kemudian menyebabkan vesikel masuk ke dalam membran sel apikal, sehingga menyediakan banyak daerah yang bersifat permeabel terhadap air. Semua proses ini terjadi dalam waktu 5 sampai 10 menit. Kemudian, bila tidak ada ADH, seluruh proses berbalik dalam waktu 5 sampai 10 menit berikutnya. Jadi, proses ini secara sementara menyediakan banyak pori baru yang mempermudah difusi bebas air dari cairan tubulus melewati sel epitel tubulus dan masuk ke dalam cairan interstisial ginjal. Kemudian air diabsorbsi dari tubulus dan duktus koligens dengan cara osmosis, seperti yang telah dijelaskan di Bab 28 dalam hubungannya dengan mekanisme pemekatan urine oleh ginjal.

## Pengaturan Produksi Hormon Antidiuretik

**Peningkatan Osmolaritas Cairan Ekstraseluler Merangsang Sekresi Hormon Antidiuretik.** Bila larutan elektrolit yang pekat disuntikkan ke dalam arteri yang menyuplai hipotalamus, neuron ADH yang terdapat di dalam nukleus supraoptik dan paraventrikular segera menghantarkan impuls ke kelenjar hipofisis posterior agar melepaskan banyak ADH ke dalam sirkulasi darah, kadang-kadang peningkatan sekresi ADH dapat mencapai 20 kali dari normal. Sebaliknya, penyuntikkan larutan yang encer ke dalam arteri akan menyebabkan penghentian impuls sehingga sekresi ADH hampir terhenti sama sekali. Jadi, dalam waktu beberapa menit saja, konsentrasi ADH dalam cairan tubuh dapat berubah dari sedikit menjadi banyak, atau sebaliknya.

Di suatu tempat di hipotalamus atau di dekat hipotalamus, terdapat reseptor neuron yang sudah dimodifikasi yang disebut *osmoreseptor*. Bila cairan ekstraselular menjadi terlalu pekat, cairan akan ditarik dengan cara osmosis keluar dari sel osmoreseptor, sehingga ukurannya berkurang dan menimbulkan sinyal saraf yang tepat di dalam hipotalamus agar menghasilkan sekresi ADH tambahan. Sebaliknya, bila cairan ekstrasel menjadi terlalu encer, air bergerak dengan cara osmosis ke arah yang berlawanan, yaitu masuk ke dalam sel, dan menurunkan sinyal untuk sekresi ADH. Walaupun beberapa peneliti meyakini letak osmoreseptor di dalam hipotalamus itu sendiri (bahkan mungkin di dalam nukleus supraoptik sendiri), peneliti lainnya meyakini bahwa osmoreseptor terletak di dalam *organum vaskulosum*, suatu struktur kaya pembuluh darah yang terletak di ventrikel ketiga pada dinding anteroventralnya.

Tanpa menghiraukan mekanismenya, cairan tubuh yang pekat akan merangsang nukleus supraoptik, sedangkan cairan tubuh yang encer akan menghambatnya. Terdapat sistem pengaturan umpan balik yang dapat mengatur tekanan osmotik total cairan tubuh.

Penjelasan lebih lanjut mengenai pengaturan sekresi ADH dan peran ADH dalam mengatur fungsi ginjal dan osmolalitas cairan tubuh telah dijelaskan pada Bab 28.

## Volume Darah Rendah dan Tekanan Darah Rendah Merangsang Sekresi ADH-Efek Vasokonstriktor ADH

Dengan konsentrasi ADH yang sangat kecil saja dapat menyebabkan peningkatan penahanan air oleh ginjal, konsentrasi ADH yang lebih tinggi mempunyai efek yang kuat untuk menyebabkan konstriksi arteriol di seluruh tubuh sehingga meningkatkan tekanan arteri. Oleh karena alasan inilah, ADH mempunyai nama lain, yaitu *vasopresin*.

Salah satu rangsangan yang menyebabkan sekresi ADH menjadi kuat adalah penurunan volume darah. Keadaan ini terjadi secara hebat saat volume darah turun 15 sampai 25 persen, atau lebih; kecepatan sekresi kadang-kadang meningkat sampai 50 kali dari normal. Penyebabnya adalah sebagai berikut.

Atrium mempunyai reseptor regang yang dieksitasi oleh pengisian yang berlebihan. Bila reseptor regang ini tereksitasi, reseptor akan mengirimkan sinyal ke otak agar menghambat sekresi ADH. Sebaliknya, bila reseptor tidak tereksitasi akibat pengisian yang tidak penuh, akan terjadi proses yang berlawanan, yaitu peningkatan sekresi ADH yang sangat besar. Penurunan regangan baroreseptor di daerah karotis, aorta, dan paru juga merangsang sekresi ADH. Untuk keterangan yang lebih detail mengenai mekanisme umpan balik tekanan-volume darah ini lihat Bab 28.

## Hormon Oksitosik

**Oksitosin Menyebabkan Kontraksi pada Uterus yang Hamil.** Hormon *oksitosin*, sesuai dengan namanya, sangat kuat merangsang uterus yang hamil, terutama pada akhir kehamilan. Oleh karena itu, banyak ahli kebidanan yang meyakini bahwa hormon ini setidaknya berperan sebagian dalam kelahiran bayi. Hal ini ditunjang dengan fakta berikut: (1) Pada hewan yang hipofisisnya telah dipotong (hipofisektomi), lama waktu persalinannya memanjang, menunjukkan adanya kemungkinan efek oksitosin selama proses persalinan. (2) Jumlah oksitosin dalam plasma meningkat selama persalinan, terutama pada akhir persalinan. (3) Perangsangan serviks pada hewan yang hamil membangkitkan sinyal saraf yang berjalan menuju hipotalamus dan menyebabkan peningkatan sekresi oksitosin. Efek ini dan mekanisme yang mungkin membantu persalinan ini akan dibicarakan di Bab 82.

**Oksitosin Membantu Pengeluaran Air Susu melalui Payudara.** Oksitosin juga berperan sangat penting dalam proses laktasi suatu peran yang jauh lebih dipahami daripada peran oksitosin dalam persalinan. Pada saat laktasi, oksitosin menye-

babkan timbulnya pengiriman air susu dari alveoli ke duktus payudara sehingga dapat diisap oleh bayi.

Mekanismenya adalah sebagai berikut: Stimulus isapan pada puting susu menimbulkan sinyal yang dijalarkan melalui saraf sensorik ke neuron oksitosin yang ada di dalam nukleus paraventrikular dan supraoptik di hipotalamus, yang menyebabkan timbulnya pelepasan oksitosin oleh kelenjar hipofisis posterior. Selanjutnya oksitosin diangkut oleh darah ke payudara untuk menimbulkan kontraksi *sel mioepitel* yang terletak di luar dan untuk membentuk kisi-kisi di sekitar alveoli kelenjar payudara. Dalam waktu kurang dari satu menit sesudah pengisapan dimulai, air susu mulai mengalir. Mekanisme ini disebut sebagai *pengaliran susu* (*milk letdown*) atau *ejeksi susu* (*milk ejection*). Proses ini akan dibicarakan pada Bab 82 sehubungan dengan proses laktasi.

## Daftar Pustaka


Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.

Boone M, Deen PM: Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption, *Pflugers Arch* 456:1005, 2008. Burbach JP, Luckman SM, Murphy D, et al: Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system, *Physiol Rev* 81:1197, 2001.

Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism, *Endocrinology* 150:1091, 2009.

Dattani M, Preece M: Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment, *Lancet* 363:1977, 2004.

Donaldson ZR, Young LJ: Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality, *Science* 322:900, 2008.

Dunger DB: Determinants of short stature and the response to growth hormone therapy, *Horm Res* 71(Suppl 2):2, 2009.

Eugster EA, Pescovitz OH: Gigantism, *J Clin Endocrinol Metab* 84:4379, 1999.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion, *Physiol Rev* 80:1523, 2000.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiol Rev* 81:629, 2001.

Lohmeier TE: Neurohypophysial hormones, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R715, 2003.

McEwen BS: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain, *Physiol Rev* 87:873, 2007.

Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment, *J Clin Invest* 119:3189, 2009.

Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects, *Endocr Rev* 30:152, 2009. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine, *Physiol Rev* 82:205, 2002.

Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, et al: The role of liver-derived insulin-like growth factor-I, *Endocr Rev* 30:494, 2009.

Rosenfeld RG: The future of research into growth hormone responsiveness, *Horm Res* 71(Suppl 2):71, 2009.

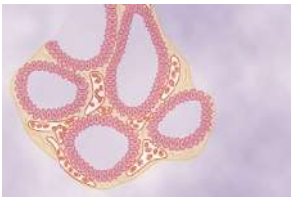
Rosenfeld RG, Hwa V: The growth hormone cascade and its role in mammalian growth, *Horm Res* 71(Suppl 2):36, 2009.

Schrier RW: Vasopressin and aquaporin 2 in clinical disorders of water homeostasis, *Semin Nephrol* 28:289, 2008.

Stricker EM, Sved AF: Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals, *Physiol Behav* 77:731, 2002.

Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG: Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks, *Physiol Rev* 87:933, 2007.

# Hormon Metabolik Tiroid



Kelenjar tiroid, terletak tepat di bawah laring pada kedua sisi dan di sebelah anterior trakea, merupakan salah satu kelenjar endokrin terbesar, normalnya memiliki berat 15 sampai 20 gram pada orang dewasa. Tiroid menyekresikan dua macam hormon utama, yakni *tiroksin* ($T_4$) dan *triiodotironin* (T ). Kedua hormon ini sangat meningkatkan kecepatan metabolisme tubuh. Kekurangan sekresi tiroid total biasanya menyebabkan penurunan kecepatan metabolisme basal kira-kira 40 sampai 50 persen di bawah normal, dan bila kelebihan sekresi tiroid sangat hebat dapat meningkatkan laju metabolisme basal sampai setinggi 60 sampai 100 persen di atas normal. Sekresi kelenjar tiroid terutama diatur *oleh hormon perangsang-tiroid (thyroid stimulating hormone* [TSH]) yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior.

Kelenjar tiroid juga menyekresi kalsitonin, hormon yang penting bagi metabolisme kalsium, yang akan dibicarakan lebih lanjut di Bab 79.

Tujuan bab ini adalah untuk membicarakan pembentukan dan sekresi hormon tiroid, fungsi metabolisme dan pengaturan sekresinya

## Sintesis dan Sekresi Hormon Metabolik Tiroid

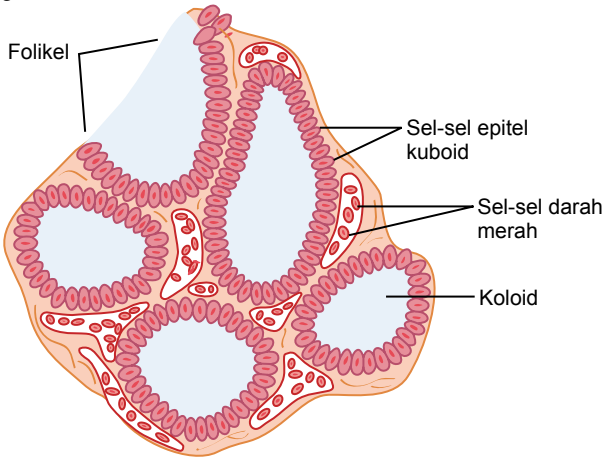
Kira-kira 93 persen hormon-hormon metabolik aktif yang disekresi oleh kelenjar tiroid adalah *tiroksin* dan 7 persen adalah triiodotironin. Akan tetapi, hampir semua tiroksin akhirnya akan diubah menjadi triiodotironin di dalam jaringan, sehingga secara fungsional keduanya bersifat penting. Secara kualitatif, fungsi kedua hormon sama, tetapi keduanya berbeda dalam kecepatan dan intensitas kerjanya. Triiodotironin kira-kira empat kali lebih kuat daripada tiroksin, namun jumlahnya di dalam darah jauh lebih sedikit dan keberadaannya di dalam darah jauh lebih singkat daripada tiroksin.

**Anatomi Fisiologi Kelenjar Tiroid.** Seperti tampak pada Gambar 76-1, kelenjar tiroid terdiri atas banyak sekali folikel yang tertutup (diameterya antara 100 sampai 300 μm) yang dipenuhi dengan bahan sekretorik yang disebut *koloid* dan dibatasi oleh *sel-sel epitel kuboid* yang mengeluarkan hormonnya ke bagian dalam folikel itu. Unsur utama koloid adalah glikoprotein *tiroglobulin* besar, yang mengandung hormon tiroid. Begitu hormon yang disekresi sudah masuk ke dalam folikel, hormon itu harus diabsorbsi kembali melalui epitel folikel ke dalam darah, sebelum dapat berfungsi dalam tubuh. Setiap menitnya jumlah aliran darah di dalam kelenjar tiroid kira-kira lima kali lebih besar daripada berat kelenjar tiroid itu sendiri, yang merupakan suplai darah yang sama besarnya dengan bagian lain dalam tubuh, dengan pengecualian korteks adrenal.

### Yodium Dibutuhkan untuk Pembentukan Tiroksin

Untuk membentuk tiroksin dalam jumlah normal, setiap tahunnya dibutuhkan kira-kira 50 mg yodium yang dikonsumsi dalam bentuk iodida, atau kira-kira *1 mg/ minggu*. Agar tidak terjadi defisiensi yodium, garam dapur yang umum dipakai diiodisasi dengan kira-kira 1 bagian natrium iodida untuk setiap 100.000 bagian natrium klorida

**Nasib Iodida yang Dikonsumsi**. Iodida yang dikonsumsi per oral akan diabsorbsi dari saluran cerna ke dalam darah dengan pola yang kira-kira mirip dengan klorida. Biasanya, sebagian besar iodida tersebut dengan cepat dikeluarkan oleh ginjal, tetapi hanya setelah kira-kira satu perlimanya dipindahkan dari sirkulasi darah oleh sel-sel kelenjar tiroid secara selektif dan digunakan untuk sintesis hormon tiroid.




**Gambar 76-1** Gambaran mikroskopik kelenjar tiroid, memperlihatkan sekresi tiroglobulin ke dalam folikel-folikel.

### Pompa Iodida—Simporter Natrium-Iodida (Penjeratan Iodida)

Tahap pertama pembentukan hormon tiroid, seperti yang tampak pada Gambar 76-2, adalah pengangkutan iodida dari darah ke dalam sel-sel dan folikel kelenjar tiroid. Membran basal sel tiroid mempunyai kemampuan yang spesifik untuk memompakan iodida secara aktif ke bagian dalam sel. Hal ini terjadi oleh aktivitas *simporter natrium-iodida* (NIS), yang mentranspor satu ion iodida bersama-sama dengan dua ion natrium menembus membran (plasma) basolateral masuk ke dalam sel. Energi yang dipakai untuk mentranspor iodide melawan perbedaan konsentrasi berasal dari pompa natrium-kalium ATPase, yang memompa natrium keluar dari sel, sehingga tercipta konsentrasi natrium intraselular yang rendah dan gradien untuk difusi terfasilitasi natrium ke dalam sel.

Proses pemekatan iodida dalam sel ini disebut *penjeratan iodida* (*iodide trapping*). Pada kelenjar tiroid yang normal, pompa iodida dapat memekatkan iodida kira-kira 30 kali konsentrasinya di dalam darah. Bila kelenjar tiroid menjadi sangat aktif, maka rasio konsentrasi tadi dapat meningkat sampai 250 kali nilai tersebut. Kecepatan penjeratan iodida oleh tiroid dipengaruhi oleh beberapa faktor, yang paling penting adalah konsentrasi TSH; TSH merangsang pompa iodida dan hipofisektomi sangat mengurangi aktivitas pompa iodida di sel-sel tiroid.

Iodida ditranspor keluar sel kelenjar tiroid melewati membran apikal, masuk ke dalam folikel dengan bantuan chlorideiodide ion counter-transporter yang disebut pendrin. Sel epitel tiroid juga menyekresi ke dalam folikel tiroglobulin yang mengandung asam amino tirosin tempat ion-ion iodida melekat, seperti yang akan dijelaskan pada bagian berikut.

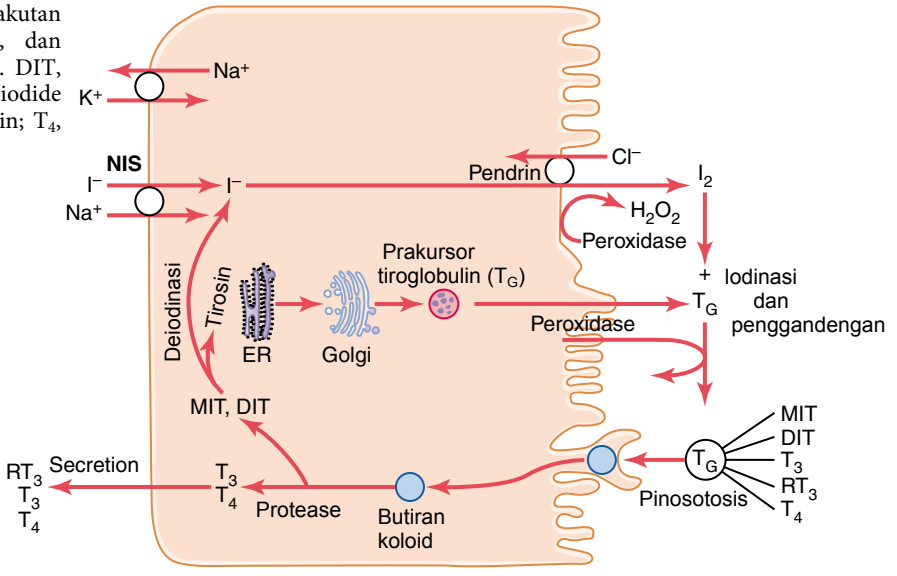
### Tiroglobulin dan Proses Kimia Pembentukan Tiroksin dan Triiodotironin

**Pembentukan dan Sekresi Tiroglobulin oleh Sel- Sel Tiroid.** Seperti tampak pada Gambar 76-2, sel-sel kelenjar tiroid merupakan sel kelenjar khas yang menyekresi protein. Retikulum endoplasma dan alat Golgi menyintesis serta menyekresi molekul glikoprotein besar yang disebut tiroglobulin dengan berat molekul 335.000 ke dalam folikel.

Setiap molekul tiroglobulin mengandung sekitar 70 asam amino tirosin, dan tiroglobulin merupakan substrat utama yang bergabung dengan iodida untuk membentuk hormon tiroid. Jadi, hormon tiroid terbentuk dalam molekul tiroglobulin. Hormon tiroksin dan triiodotironin dibentuk dari asam amino tirosin, yang merupakan sisa bagian dari molekul tiroglobulin selama sintesis hormon tiroid dan bahkan sesudahnya sebagai hormon yang disimpan di dalam koloid folikular.

**Oksidasi Ion Iodida.** Tahap pertama yang penting dalam pembentukan hormon tiroid adalah perubahan ion iodida menjadi bentuk yodium yang teroksidasi, baik yodium awal (nascent iodine) (I°) atau I3; yang selanjutnya mampu langsung berikatan dengan asam amino tirosin. Proses oksidasi yodium ini ditingkatkan oleh enzim peroksidase dan penyertanya hidrogen peroksidase, yang menyediakan suatu sistem kuat yang mampu mengoksidasi iodida. Enzim peroksidase terletak di bagian apikal membran sel atau melekat pada membran sel, sehingga menempatkan yodium yang teroksidasi tadi di dalam sel tepat pada tempat molekul tiroglobulin mula-mula dikeluarkan dari badan Golgi dan melalui membran sel masuk ke dalam tempat penyimpanan koloid kelenjar tiroid. Bila sistem peroksidase ini terhambat, atau secara herediter tidak terdapat di dalam sel, maka kecepatan pembentukan hormon tiroid turun sampai nol.

**Proses Iodinasi Tirosin dan Pembentukan Hormon Tiroid —"Proses Organifikasi" Tiroglobulin.** Pengikatan yodium dengan molekul tiroglobulin disebut *organifikasi* tiroglobulin. Bahkan sewaktu masih dalam bentuk molekul, yodium yang sudah teroksidasi ini akan berikatan langsung dengan asam amino tirosin, tetapi lambat. Di dalam sel-sel tiroid, yodium yang teroksidasi itu berasosiasi dengan enzim tiroid peroksidase (Gambar 76-2) yang menyebabkan proses di atas dapat berlangsung selama beberapa detik atau beberapa menit. Oleh karena itu, dengan kecepatan yang hampir sama dengan kecepatan pelepasan molekul tiroglobulin dari aparatus Golgi

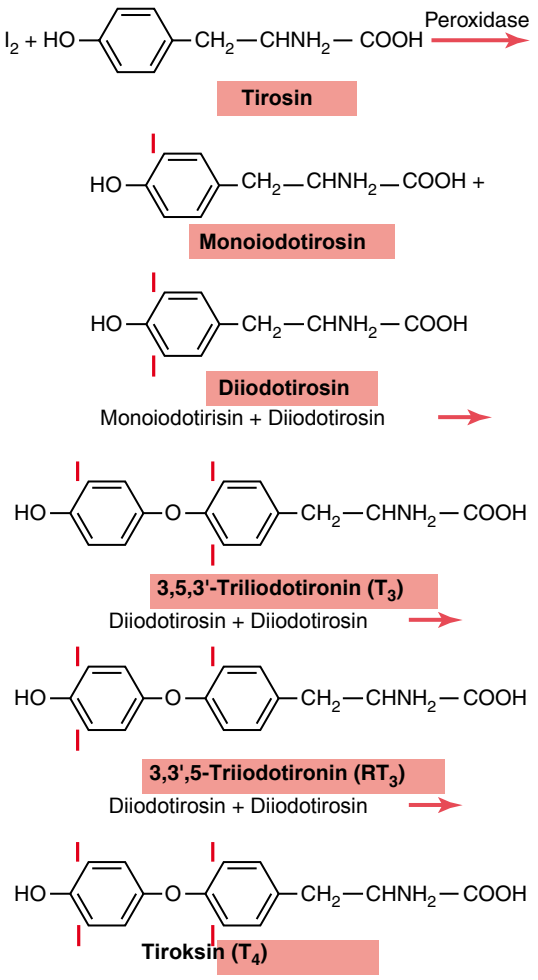



**Gambar 76-2** Mekanisme selular tiroid untuk pengakutan yodium, pembentukan tiroksin dan triiodotironin, dan pelepasan tiroksin dan triiodotironin ke dalam darah. DIT, diiodotirosin; MIT, monoiodotirosin; NIS, sodium-iodide symporter; $RT_3$, *reverse* triiodotironin; $T_3$, triiodotironin; $T_4$, tiroksin; $T_G$,tiroglobulin.

aparatus Golgi, atau seperti waktu disekresi melalui bagian apikal membran sel ke dalam folikel, yodium akan berikatan dengan kira- kira seperenam bagian dari asam amino tirosin yang ada di dalam molekul tiroglobulin.

Gambar 76-3 memperlihatkan urutan tahap proses iodinasi tirosin dan tahap akhir pembentukan dua hormon tiroid yang penting, tiroksin dan triiodotironin. Tirosin mula-mula diiodisasi menjadi *monoiodotirosin* dan selanjutnya menjadi *diiodotirosin*. Kemudian, selama beberapa menit, beberapa jam, dan bahkan beberapa hari berikutnya, makin lama makin banyak sisa iodotirosin yang saling bergandengan (coupled) satu sama lainnya.

Hasil reaksi penggandengan ini adalah terbentuknya molekul tiroksin ($T_4$), yang terbentuk bila dua molekul diiodotirosin bergabung; tiroksin tersebut kemudian tetap merupakan bagian dari molekul tiroglobulin. Atau dapat juga terjadi penggandengan satu molekul monoiodotirosin dengan satu molekul diiodotirosin sehingga terbentuk triiodotironin ($T_3$), yang merupakan kira-kira satu perlima dari jumlah hormon akhir. Sejumlah kecil reverse $T_3$ ($RT_3$) terbentuk dari gabungan diiodotirosin dan monoiodotirosin, tapi $RT_3$ pada manusia tidak tnenunjukkan fungsi yang berarti.




**Gambar 76-3** Proses kimia pembentukan tiroksin dan triiodotironin.

**Penyimpanan Tiroglobulin.** Kelenjar tiroid berbeda di antara kelenjar endokrin lainnya dalam hal kemampuannya menyimpan sejumlah besar hormon. Sesudah hormon tiroid disintesis, setiap molekul tiroglobulin mengandung sampai 30 molekul tiroksin, dan rata-rata terdapat sedikit molekul triiodotironin. Dalam bentuk ini, hormon tiroid disimpan di dalam folikel dalam jumlah yang cukup untuk menyuplai tubuh dengan kebutuhan normal hormon tiroid selama 2 sampai 3 bulan. Oleh karena itu, bila sintesis hormon tiroid berhenti, efek fisiologis akibat defisiensi hormon tersebut belum tampak untuk beberapa bulan.

## Pelepasan Tiroksin dan Triiodotironin dari Kelenjar Tiroid

Tiroglobulin sendiri tidak dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dalam jumlah yang bermakna; justru, pada awalnya tiroksin dan triiodotironin harus dipecah dari molekul tiroglobulin, dan selanjutnya hormon bebas ini dilepaskan. Proses ini berlangsung sebagai berikut: Permukaan apikal sel-sel tiroid menjulurkan pseudopodia mengelilingi sebagian kecil koloid sehingga terbentuk *vesikel pinositik* yang masuk ke bagian apeks sel-sel tiroid. Kemudian lisosom pada sitoplasma sel segera bergabung dengan vesikel-vesikel ini untuk membentuk vesikel-vesikel digestif yang mengandung enzim-enzim pencernaan yang berasal dari lisosom yang sudah bercampur dengan bahan koloid tadi. Beragam *protease* yang ada di antara enzim-enzim ini akan mencerna molekul-molekul tiroglobulin serta akan melepaskan tiroksin dan triiodotironin dalam bentuk bebas. Kedua hormon bebas ini selanjutnya akan berdifusi melewati bagian basal sel-sel tiroid ke pembuluh-pembuluh kapiler di sekelilingnya. Jadi, dengan demikian hormon tiroid dilepaskan ke dalam darah.

Kira-kira tiga perempat tirosin yang telah diiodinasi di dalam tiroglobulin tidak akan pernah menjadi hormon tiroid tetapi akan tetap sebagai monoiodotirosin dan diiodotirosin. Selama terjadinya proses pencernaan molekul tiroglobulin untuk melepaskan tiroksin dan triiodotironin, tirosin yang sudah mengalami iodinasi ini juga turut dilepaskan dari molekul tiroglobulin. Akan tetapi, tirosin-tirosin itu tidak disekresi ke dalam darah. Sebaliknya, dengan bantuan enzim deiodinase, yodium dilepaskan dari tirosin sehingga akhirnya membuat semua yodium ini cukup tersedia di dalam kelenjar, untuk digunakan kembali dalam pembentukan hormon tiroid tambahan. Pada kelainan kongenital yang tidak memiliki enzim deiodinase, banyak orang sering kali mengalami defisiensi yodium akibat gagalnya pembentukan kembali proses tersebut.

**Kecepatan Harian Sekresi Tiroksin dan Triiodotironin.** Kira-kira 93 persen hormon tiroid yang dilepaskan oleh kelenjar tiroid biasanya adalah tiroksin dan hanya 7 persen adalah triiodotironin. Akan tetapi, selama beberapa hari berikutnya, separuh dari tiroksin secara perlahan dideiodinasi untuk membentuk triiodotironin tambahan, Oleh karena itu, hormon yang akhirnya dikirim ke dan digunakan oleh jaringan terutama adalah triiodotironin, dengan jumlah total kira-kira 35 µg triiodotironin per hari.

## Pengangkutan Tiroksin dan Triiodotironin ke Jaringan

**Pengikatan Tiroksin dan Triiodotironin dengan Protein Plasma.** Saat memasuki darah, lebih dari 99 persen tiroksin

dan triiodotironin segera berikatan dengan beberapa protein plasma, yang semuanya disintesis oleh hati. Tiroksin dan triiodotironin ini terutama berikatan dengan globulin pengikat-tiroksin, tetapi dalam jumlah yang lebih sedikit dengan prealbumin pengikat-tiroksin dan *albumin*.

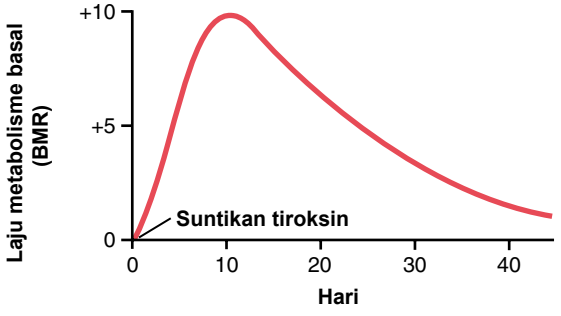
**Tiroksin dan Triiodotironin Dilepas Lambat ke Sel-Sel Jaringan.** Oleh karena besarnya afinitas protein pengikat-plasma terhadap hormon tiroid, maka hormon ini khususnya, tiroksin sangat lambat dilepaskan ke sel jaringan. I(kira-kira setiap 6 hari, setengah dari jumlah tiroksin yang ada di dalam darah dilepaskan ke dalam sel-sel jaringan, sedangkan setengah dari triiodotironin oleh karena afinitasnya rendah dilepaskan ke dalam sel-sel kira-kira 1 hari.

Saat memasuki sel, sekali lagi hormon tiroksin dan triiodotironin ini berikatan dengan protein intrasel, tiroksin berikatan lebih kuat daripada triiodotironin. Oleh karena itu, kedua hormon sekali lagi disimpan, namun kali ini di dalam sel-sel targetnya sendiri, dan kedua hormon ini dipakai secara lambat selama berhari-hari atau berminggu-minggu.

**Hormon Tiroid Mempunyai Onset yang Lambat dan Masa Kerja yang Lama.** Sesudah penyuntikan tiroksin dosis besar pada manusia, maka selama 2 sampai 3 hari tidak tampak efek pada laju metabolisme, sehingga hal ini menggambarkan adanya periode laten yang lama sebelum terjadi aktivitas tiroksin. Begitu aktivitas tiroksin dimulai maka secara progresif aktivitas itu akan meningkat dan akan mencapai keadaan maksimum dalam waktu 10 sampai 12 hari, seperti yang tampak pada Gambar 76-4. Sesudah itu, aktivitasnya menurun dengan waktu paruh kira-kira 15 hari. Beberapa aktivitasnya akan menetap selama 6 minggu sampai 2 bulan sesudahnya.

Kerja triiodotironin timbul kira-kira empat kali lebih cepat daripada kerja tiroksin, dengan periode laten yang sangat singkat yakni antara 6 sampai 12 jam dan aktivitas selular yang maksimal akan timbul dalam waktu 2 sampai 3 hari.

Sebagian besar periode laten dan periode pemanjangan kerja hormon-hormon ini disebabkan oleh pengikatan hormon ini dengan protein yang ada di dalam plasma dan sel-sel jaringan, yang kemudian diikuti dengan pelepasan lambat. Akan tetapi, kita akan lihat dalam diskusi berikutnya bahwa sebagian periode laten juga timbul sebagai akibat dari cara hormon berfungsi di dalam sel itu sendiri.




Gambar 76-4 Perkiraan pemanjangan efek pada laju metabolisme basal yang disebabkan oleh pemberian hormon tiroksin dosis besar.

## Fungsi Fisiologis Hormon Tiroid

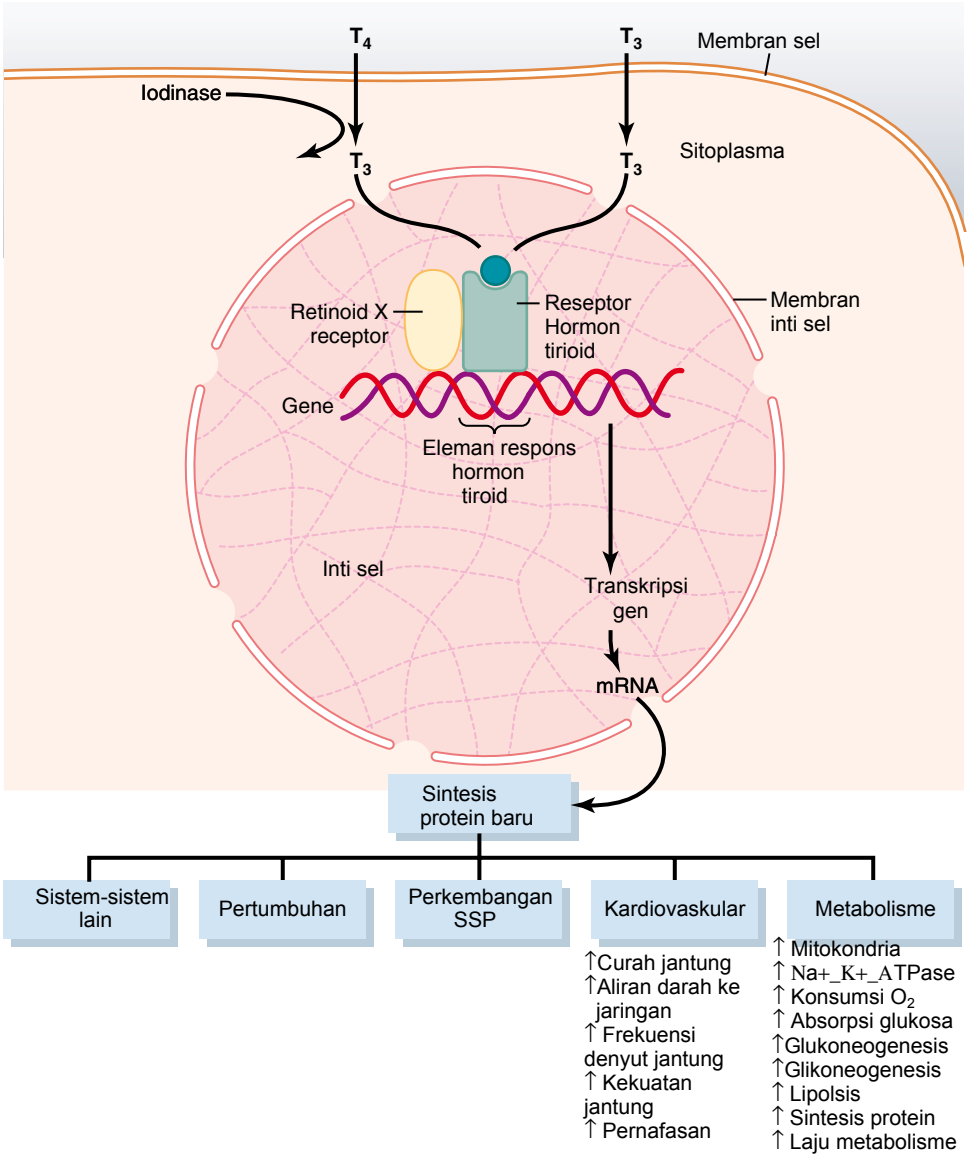
### Hormon Tiroid Meningkatkan Transkripsi Sejumlah Besar Gen

Efek umum hormon tiroid adalah untuk mengaktifkan transkripsi inti sejumlah besar gen (Gambar 76-5). Oleh karena itu, sesungguhnya di semua sel tubuh, sejumlah besar enzim protein, protein struktural, protein transpor, dan zat lainnya akan disintesis. Hasil akhirnya adalah peningkatan menyeluruh aktivitas fungsional di seluruh tubuh.

**Kebanyakan Tiroksin yang Disekresi oleh Tiroid Dikonversi menjadi Triiodotironin.** Sebelum bekerja pada gen untuk meningkatkan transkripsi genetik, satu ion iodida dipindahkan dari hampir semua tiroksin, sehingga membentuk triiodotironin. Reseptor hormon tiroid intrasel mempunyai afinitas yang tinggi terhadap triiodotironin. Akibatnya, lebih dari 90 persen molekul hormon tiroid yang akan berikatan dengan reseptor adalah triiodotironin.

**Hormon Tiroid Mengaktivasi Reseptor Inti Sel.** Reseptor-reseptor hormon tiroid melekat pada untaian genetik DNA atau terletak berdekatan dengan rantai genetik DNA. Reseptor hormon tiroid biasanya membentuk heterodimer dengan *reseptor retinoid X* (*RXR*) pada elemen respons hormon tiroid yang spesifik pada DNA. Saat berikatan dengan hormon tiroid, reseptor menjadi aktif dan mengawali proses transkripsi. Kemudian dibentuk sejumlah besar tipe RNA caraka (*messenger*) yang berbeda, kemudian dalam beberapa menit atau beberapa jam diikuti dengan translasi RNA pada ribosom sitoplasma untuk membentuk ratusan tipe protein yang baru. Namun, tidak semua protein meningkat. dengan persentase yang sama beberapa protein hanya sedikit, dan yang lain paling sedikit sebesar enam kali lipat. Diyakini bahwa sebagian besar kerja hormon tiroid dihasilkan dari fungsi enzimatik dan fungsi lain dari protein yang baru ini.

Hormon tiroid juga memperlihatkan efek selular nongenomik yang efeknya tidak bergantung pada transkripsi gen. Contoh, beberapa efek hormon tiroid timbul dalam beberapa menit, begitu cepatnya sehingga sulit untuk dijelaskan dengan perubahan sintesis protein, dan tidak dipengaruhi oleh penghambat transkripsi dan translasi gen. Aktivitas tersebut telah ditemukan dalam beberapa jaringan, termasuk jantung dan hipofisis, demikian juga jaringan lemak. Tempat aktivitas nongenomik hormon tiroid tampaknya terdapat pada membran plasma, sitoplasma, dan mungkin beberapa organel sel seperti mitokondria. Aktivitas nongenomik hormon tiroid meliputi pengaturan kanal ion dan fosforilasi oksidatif dan tampaknya juga menyertakan aktivitas caraka kedua intrasel, seperti AMP siklik atau tahapan sinyal protein kinase.




**Gambar 76-5** Pengaktifan hormon tiroid pada sel target.Tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3) siap berdifusi melalui membran sel. Kebanyakan T4 mengalami deiodinasi untuk membentuk T3, yang berinteraksi dengan reseptor hormon tiroid, membentuk ikatan sebagai heterodimer dengan reseptor retinoid X, gen yang merupakan elemen respons hormon tiroid. Hal ini menyebabkan peningkatan atau penurunan transkripsi gen yang menimbutkan pembentukan protein, sehingga menghasilkan respons hormon tiroid sel. Pada gambar ini ditunjukkan kerja hormon tiroid pada sel dari berbagai sistem. mRNA, caraka asam ribonukleat.

## Hormon Tiroid Meningkatkan Aktivitas Metabolik Selular

Hormon tiroid meningkatkan aktivitas metabolisme hampir seluruh jaringan tubuh. Bila sekresi hormon ini banyak sekali, maka kecepatan metabolisme basal meningkat sampai setinggi 60 sampai 100 persen di atas nilai normal. Kecepatan penggunaan makanan sebagai energi juga sangat meningkat. Walaupun kecepatan sintesis protein pada saat itu meningkat, pada saat yang sama, kecepatan katabolisme protein juga meningkat. Pada orang muda kecepatan pertumbuhan sangat dipercepat. Proses mental menjadi tereksitasi, dan aktivitas banyak kelenjar endokrin lainnya sering kali juga meningkat.

**Hormon Tiroid Meningkatkan Jumlah dan Aktivitas Sel Mitokondria.** Bila seekor binatang diberikan tiroksin maupun triiodotironin, maka ukuran serta jumlah mitokondria di sebagian besar sel tubuh binatang tersebut akan meningkat. Lebih lanjut, seluruh luas permukaan membran mitokondria meningkat hampir berbanding langsung dengan peningkatan laju metabolisme seluruh sel binatang. Oleh karena itu, salah satu fungsi tiroksin yang utama adalah meningkatkan jumlah dan aktivitas mitokondria, yang selanjutnya meningkatkan kecepatan pembentukan adenosin trifosfat (ATP) untuk energi fungsi selular. Akan tetapi, peningkatan jumlah dan aktivitas mitokondria dapat merupakan hasil peningkatan aktivitas sel

serta sebagai penyebab peningkatan aktivitas sel tersebut.

**Hormon Tiroid Meningkatkan Transpor Aktif Ion- Ion melalui Membran Sel.** Salah satu enzim yang aktivitasnya meningkat sebagai respons terhadap hormon tiroid adalah *$Na^+$-$K^+$-ATPase*. *Na+-$K^+$-ATPase* ini selanjutnya meningkatkan kecepatan transpor, baik ion natrium maupun kalium, melalui membran sel di beberapa jaringan. Oleh karena proses ini menggunakan energi dan meningkatkan jumlah panas yang dibentuk di dalam tubuh, telah diduga bahwa proses ini mungkin merupakan salah satu mekanisme peningkatan kecepatan metabolisme tubuh oleh hormon tiroid. Sesungguhnya, hormon tiroid juga menyebabkan membran sel dan sebagian besar sel menjadi mudah dilewati oleh ion natrium, yang selanjutnya akan mengaktifkan pompa natrium dan lebih jauh lagi meningkatkan pembentukan panas.

## Efek Hormon Tiroid pada Pertumbuhan

Hormon tiroid mempunyai efek yang umum dan spesifik terhadap pertumbuhan. Contohnya, sebenarnya sudah sejak lama diketahui bahwa hormon tiroid berguna untuk menimbulkan perubahan metamorfosis kecebong menjadi katak.

Pada manusia, efek hormon tiroid terhadap pertumbuhan lebih nyata terutama pada masa pertumbuhan anak-anak. Pada pasien hipotiroidisme, kecepatan pertumbuhan menjadi sangat terbelakang. Pada pasien hipertiroidisme, sering kali terjadi pertumbuhan tulang yang sangat berlebihan, sehingga anak tadi menjadi lebih tinggi daripada anak lainnya. Akan tetapi, tulang juga menjadi matang lebih cepat dan epifisisnya sudah menutup pada usia yang relatif muda, sehingga durasi pertumbuhan menjadi lebih singkat dan tinggi badan saat dewasa mungkin malah lebih pendek.

Pengaruh penting hormon tiroid adalah meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan otak selama kehidupan janin dan beberapa tahun pertama kehidupan pascalahir. Bila janin tidak dapat menyekresi hormon tiroid dalam jumlah cukup, maka pertumbuhan dan pematangan otak sebelum dan sesudah bayi itu dilahirkan akan sangat terbelakang dan otak tetap berukuran lebih kecil daripada normal. Bila tidak diberi pengobatan yang spesifik dengan hormon tiroid selama beberapa hari atau beberapa minggu sesudah dilahirkan, maka anak akan mengalami keterbelakangan mental yang menetap selama hidupnya. Kelainan ini akan dibicarakan secara lebih lengkap di bab ini.

## Efek Hormon Tiroid pada Mekanisme Tubuh yang Spesifik

**Stimulasi pada Metabolisme Karbohidrat.** Hormon tiroid merangsang hampir semua aspek metabolisme karbohidrat, termasuk penggunaan glukosa yang cepat oleh sel, meningkatkan glikolisis, meningkatkan glukogenesis, meningkatkan kecepatan absorpsi dari saluran cerna, dan bahkan juga meningkatkan sekresi insulin dengan hasil akhirnya adalah efeknya terhadap metabolisme karbohidrat. Semua efek ini mungkin disebabkan oleh naiknya seluruh enzim akibat hormon tiroid.

**Stimulasi pada Metabolisme Lemak.** Pada dasarnya semua aspek metabolisme lemak juga ditingkatkan di bawah pengaruh hormon tiroid. Secara khusus, lipid secara cepat diangkut dari jaringan lemak, yang menurunkan cadangan lemak tubuh lebih besar dibandingkan dengan hampir seluruh elemen jaringan lain. Hormon tiroid juga meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas di dalam plasma dan sangat mempercepat oksidasi asam lemak bebas oleh sel.

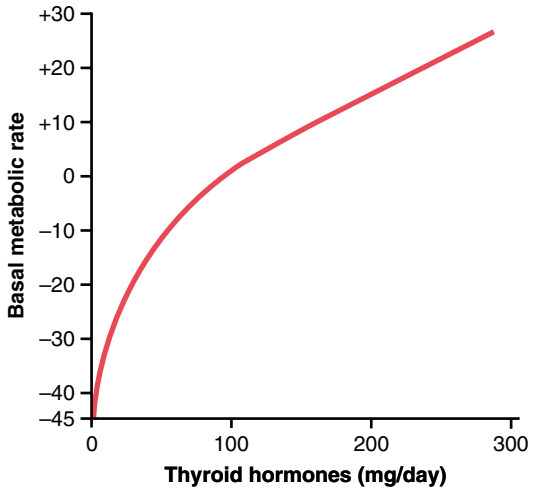
**Efek pada Plasma dan Lemak Hati.** Peningkatan hormon tiroid menurunkan konsentrasi kolesterol, fosfolipid, dan trigliserida dalam darah, walaupun sebenarnya hormon ini juga meningkatkan asam lemak bebas. Sebaliknya, penurunan sekresi tiroid sangat meningkatkan konsentrasi kolesterol, fosfolipid, dan trigliserida plasma serta hampir selalu menyebabkan pengendapan lemak berlebihan di dalam hati. Peningkatan jumlah lipid yang berlebihan dalam sirkulasi darah pada pasien hipotiroidisme yang lama sering kali dihubungkan dengan timbulnya aterosklerosis berat, yang telah dibicarakan di Bab 68.

Salah satu mekanisme penurunan konsentrasi kolesterol plasma oleh hormon tiroid adalah dengan meningkatkan kecepatan sekresi kolesterol secara bermakna di dalam empedu sehingga meningkatkan jumlah kolesterol yang hilang melalui feses. Suatu mekanisme yang mungkin terjadi untuk meningkatkan sekresi kolesterol yaitu peningkatan jumlah reseptor lipoprotein densitas rendah yang diinduksi oleh hormon tiroid di sel-sel hati, yang mengarah kepada pemindahan lipoprotein densitas rendah yang cepat dari plasma oleh hati dan sekresi kolesterol dalam lipoprotein ini berikutnya oleh sel-sel hati.

**Peningkatan Kebutuhan Vitamin.** Oleh karena hormon tiroid meningkatkan jumlah berbagai enzim tubuh dan karena vitamin merupakan bagian penting dari beberapa enzim atau koenzim, maka hormon tiroid meningkatkan kebutuhan vitamin. Dengan demikian, bila sekresi hormon tiroid berlebihan maka dapat timbul defisiensi vitamin relatif, kecuali bila pada saat yang sama kenaikan kebutuhan vitamin itu dapat dicukupi.

Peningkatan Laju Metabolisme Basal. Oleh karena hormon tiroid meningkatkan metabolisme sebagian besar sel tubuh, maka kelebihan hormon ini kadang akan meningkatkan laju metabolisme basal setinggi 60 sampai 100 persen di atas nilai normalnya. Sebaliknya, bila tidak ada hormon tiroid yang dihasilkan, maka laju metabolisme basal menurun sampai hampir setengah nilai normal. Gambar 76-6 menunjukkan perkiraan hubungan antara suplai hormon tiroid per harinya dan laju metabolisme basal. Untuk mendapatkan laju metabilisme basal yang sangat tinggi dibutuhkan hormon dalam jumlah yang sangat banyak.

**Penurunan Berat Badan.** Peningkatan produksi hormon tiroid yang sangat tinggi hampir selalu menurunkan berat badan, dan penurunan hormon tiroid yang sangat besar hampir selalu meningkatkan berat badan; efek-efek tersebut tidak selalu timbul; karena hormon tiroid juga meningkatkan nafsu makan, dan ini mungkin merupakan upaya penyeimbangan terhadap perubahan laju metabolisme.




Gambar 76-6 Perkiraan hubungan antara kecepatan sekresi hormon tiroid ($T_4$ dan$T_3$) per hari dengan besarnya laju metabilisme basal.

## Efek Hormon Tiroid pada Sistem Kardiovaskular

**Peningkatan Aliran Darah dan Curah Jantung.** Meningkatnya metabolisme jaringan mempercepat pemakaian oksigen dan memperbanyak pelepasan jumlah produk akhir metabolisme dari jaringan. Efek ini menyebabkan vasodilatasi di sebagian besar jaringan tubuh, sehingga meningkatkan aliran darah. Kecepatan aliran darah di kulit terutama meningkat karena kebutuhan untuk pembuangan panas dari tubuh meningkat. Sebagai akibat meningkatnya aliran darah, maka curah jantung juga akan meningkat, sering kali meningkat sampai 60 persen atau lebih di atas normal bila terdapat kelebihan hormon tiroid dan turun sampai hanya 50 persen dari normal pada keadaan hipotiroidisme yang berat.

**Peningkatan Frekuensi Denyut Jantung.** Frekuensi denyut jantung lebih meningkat di bawah pengaruh hormon tiroid daripada perkiraan peningkatan curah jantung. Oleh karena itu, hormon tiroid tampaknya mempunyai pengaruh langsung pada eksitabilitas jantung, yang selanjutnya meningkatkan frekuensi denyut jantung. Efek ini sangat penting sebab frekuensi denyut jantung merupakan salah satu tanda fisik yang sangat peka sehingga para klinisi harus dapat menentukan apakah produksi hormon tiroid pada pasien itu berlebihan atau berkurang.

**Peningkatan Kekuatan Jantung.** Peningkatan aktivitas enzimatik yang disebabkan oleh peningkatan produksi hormon tiroid tampaknya juga meningkatkan kekuatan jantung bila sekresi hormon tiroid sedikit berlebih. Keadaan ini analog dengan meningkatnya kekuatan jantung yang terjadi pada pasien demam ringan dan selama melakukan kerja fisik. Namun bila hormon tiroid meningkat tajam, maka kekuatan otot jantung akan ditekan akibat timbulnya katabolisme yang berlebihan dalam jangka lama. Sesungguhnya, beberapa pasien tirotoksikosis yang parah dapat meninggal karena timbulnya dekompensasi jantung sekunder akibat kegagalan miokard dan akibat peningkatan beban jantung karena meningkatnya curah jantung.

**Tekanan Arteri Normal.** Setelah pemberian hormon tiroid, tekanan arteri *rata-rata* biasanya dapat berada di kisaran normal. Oleh karena terdapat peningkatan aliran darah melalui jaringan di antara 2 denyut jantung, maka tekanan nadi menjadi sering meningkat, bersama dengan kenaikan tekanan sistolik sebesar 10 sampai 15 mmHg pada hipertiroidisme, dan tekanan diastolik akan turun dalam jumlah yang sama.

**Peningkatan Pernapasan.** Meningkatnya laju metabolisme akan meningkatkan pemakaian oksigen dan pembentukan karbon dioksida; efek-efek ini mengaktifkan semua mekanisme yang meningkatkan kecepatan dan kedalaman pernapasan.

**Peningkatan Motilitas Saluran Cerna.** Selain meningkatkan nafsu makan dan asupan makanan, seperti yang telah dibicarakan, hormon tiroid meningkatkan kecepatan sekresi getah pencernaan dan pergerakan saluran cerna. Oleh karena itu, hipertiroidisme sering kali menyebabkan diare, sedangkan kekurangan hormon tiroid dapat menyebabkan konstipasi.

**Efek Rangsang pada Sistem Saraf Pusat.** Pada umumnya, hormon tiroid meningkatkan kecepatan berpikir, tetapi juga sering menimbulkan disosiasi pikiran, dan sebaliknya, berkurangnya hormon tiroid akan menurunkan fungsi ini. Pasien hipertiroid cenderung menjadi sangat cemas dan psikoneurotik, seperti kompleks ansietas, kecemasan yang sangat berlebihan, atau paranoia.

**Efek pada Fungsi Otot.** Sedikit peningkatan hormon tiroid biasanya menyebabkan otot bereaksi dengan kuat, namun bila jumlah hormon ini berlebihan, maka otot-otot malahan menjadi lemah akibat berlebihannya katabolisme protein. Sebaliknya, kekurangan hormon tiroid menyebabkan otot sangat lamban, dan otot tersebut berelaksasi dengan perlahan setelah kontraksi.

**Tremor Otot.** Salah satu gejala yang paling khas dari hipertiroidisme adalah timbulnya tremor halus pada otot. Tremor ini bukan merupakan tremor kasar seperti yang timbul pada penyakit Parkinson atau pada waktu menggigil, sebab tremor ini timbul dengan frekuensi cepat yakni 10 sampai 15 kali per detik. Tremor ini dengan mudah dapat dilihat dengan cara menempatkan sehelai kertas di atas jari-jari yang diekstensikan dan perhatikan besarnya getaran kertas tadi. Tremor ini dianggap disebabkan oleh bertambahnya kepekaan sinaps saraf di daerah medula yang mengatur tonus otot. Tremor ini merupakan cara penting untuk memperkirakan tingkat pengaruh hormon tiroid pada sistem saraf pusat.

**Efek pada Tidur.** Oleh karena efek yang melelahkan dari hormon tiroid pada otot dan sistem saraf pusat, maka pasien hipertiroid sering kali merasa lelah terus-menerus; tetapi karena efek eksitasi dari hormon tiroid pada sinaps, timbul kesulitan tidur. Sebaliknya, somnolen yang berat merupakan gejala khas hipotiroidisme, disertai dengan waktu tidur yang berlangsung selama 12 sampai 14 jam sehari.

**Efek pada Kelenjar Endokrin Lain.** Meningkatnya hormon tiroid meningkatkan kecepatan sekresi beberapa kelenjar endokrin lain, tetapi hormon ini juga meningkatkan kebutuhan jaringan terhadap hormon ini. Contoh, meningkatnya sekresi hormon tiroksin, meningkatkan laju metabolisme glukosa di seluruh bagian tubuh sehingga meningkatkan kebutuhan insulin yang diekskresi oleh pankreas. Selain itu, hormon tiroid meningkatkan sebagian besar aktivitas metabolisme yang berkaitan dengan pembentukan tulang dan berakibat pada peningkatan kebutuhan hormon paratiroid. Hormon tiroid juga

meningkatkan kecepatan inaktivasi hormon glukokortikoid adrenal oleh hati. Keadaan ini menyebabkan timbulnya peningkatan umpan balik produksi hormon adrenokortikotropik (ACTH) oleh kelenjar hipofisis anterior sehingga juga meningkatkan kecepatan sekresi glukokortikoid oleh kelenjar adrenal

Efek Hormon Tiroid pada Fungsi Seksual. Agar dapat timbul fungsi seksual yang normal, dibutuhkan sekresi tiroid yang normal. Pada pria, berkurangnya hormon tiroid menyebabkan hilangnya libido, sebaliknya, sangat berlebihnya hormon ini sering kali menyebabkan impotensi.

Pada wanita, kekurangan hormon tiroid sering kali menyebabkan timbulnya *menoragia* (darah menstruasi berlebihan) dan *polimenore* (frekuensi menstruasi lebih sering). Namun, yang cukup mengherankan, pada beberapa wanita lain, kekurangan hormon ini menimbulkan periode menstruasi yang tak teratur dan bahkan kadang dapat timbul *amenore*.

Seorang wanita hipotiroid, seperti halnya pada pria, cenderung mengalami penurunan libido yang sangat besar. Sesuatu yang lebih membingungkan lagi adalah pada wanita yang menderita hipertiroidisme biasanya menderita *oligomenore*, yang berarti sangat berkurangnya perdarahan, dan kadang timbul amenore.

Kerja hormon tiroid pada gonad tidak dapat dibatasi pada suatu fungsi tertentu namun mungkin disebabkan oleh suatu kombinasi pengaruh metabolisme langsung pada gonad dan juga melalui kerja umpan balik perangsangan serta penghambatan melalui hormon hipofisis anterior yang mengendalikan fungsi-fungsi seksual.

## Pengaturan Sekresi Hormon Tiroid

Untuk menjaga agar tingkat aktivitas metabolisme dalam tubuh tetap normal, maka setiap saat hormon tiroid harus disekresi dengan jumlah yang tepat, dan agar hal ini dapat tercapai, ada mekanisme umpan balik spesifik yang bekerja melalui hipotalamus dan kelenjar hipofisis anterior untuk mengatur kecepatan sekresi tiroid. Mekanisme ini adalah sebagai berikut.

**TSH (dari Kelenjar Hipofisis Anterior) Meningkatkan Sekresi Tiroid.** TSH, yang juga dikenal sebagai tirotropin, merupakan salah satu hormon kelenjar hipofisis anterior, yaitu suatu glikoprotein dengan berat molekul kira-kira 28.000. Hormon ini, yang juga telah dibicarakan di Bab 74, meningkatkan sekresi tiroksin dan triiodotironin oleh kelenjar tiroid. Efeknya yang spesifik terhadap kelenjar tiroid adalah sebagai berikut.

1. *Meningkatkan proteolisis tiroglobulin* yang disimpan dalam folikel, dengan hasil akhirnya adalah terlepasnya hormon-hormon tiroid ke dalam sirkulasi darah dan berkurangnya substansi folikel itu sendiri.
2. *Meningkatkan aktivitas pompa yodium,* yang meningkatkan kecepatan "penjeratan iodida (iodide trapping) di dalam sel-sel kelenjar, kadang meningkatkan rasio konsentrasi iodida intrasel terhadap konsentrasi iodida ekstrasel sebanyak delapan kali normal.
3. *Meningkatkan iodinasi tirosin* untuk membentuk hormon tiroid.
4. *Meningkatkan ukuran dan aktivitas sekretorik se-sel tiroid.*
5. *Meningkatkan jumlah sel-sel tiroid*, disertai dengan perubahan sel kuboid menjadi sel kolumnar dan menimbulkan banyak lipatan epitel tiroid ke dalam folikel.

Ringkasnya, TSH meningkatkan semua aktivitas sekresi sel kelenjar tiroid yang diketahui

Efek awal yang paling penting setelah pemberian TSH adalah memulai proteolisis tiroglobulin, yang dalam waktu 30 menit akan menyebabkan pelepasan tiroksin dan triiodotironin ke dalam darah. Efek lain memerlukan waktu berjam-jam bahkan berhari-hari untuk berkembang penuh.

**Adenosin Monofosfat Siklik Menjadi Perantara Efek Perangsangan TSH.** Dahulu, sukar untuk menjelaskan efek yang banyak dan bervariasi dari TSH pada sel-sel tiroid. Sekarang sudah jelas bahwa kebanyakan efek di atas disebabkan oleh pengaktifan "caraka kedua" sistem *adenosin monofosfat siklik (cAMP)* dalam sel.

Peristiwa pertama dalam pengaktifan ini adalah pengikatan TSH dengan reseptor spesifik TSH yang terdapat di permukaan membran basal sel tiroid. Ikatan ini lalu mengaktifkan adenilat siklase yang ada di dalam membran, yang meningkatkan pembentukan cAMP di dalam sel. Akhirnya, cAMP bekerja sebagai caraka kedua untuk mengaktifkan protein kinase, menimbulkan fosforilasi yang multipel di seluruh sel. Hasilnya adalah peningkatan sekresi hormon tiroid dan perpanjangan waktu pertumbuhan jaringan kelenjar tiroidnya sendiri.

Metode untuk pengaturan aktivitas sel-sel tiroid ini mirip dengan fungsi cAMP sebagai "caraka kedua" pada sebagian besar jaringan target lain dalam tubuh, seperti yang dibahas di Bab 74.

### Sekresi TSH oleh Hipofisis Anterior Diatur oleh Hormon Pelepas-Tirotropin dan Hipotalamus

Sekresi TSH oleh hipofisis anterior diatur oleh satu hormon hipotalamus, *hormon pelepas-tirotropin (TRH)*, yang disekresikan oleh ujung-ujung saraf di dalam eminensia mediana hipotalamus. Dari eminensia mediana tersebut, TRH kemudian diangkut ke hipofisis anterior lewat darah portal hipotalamus-hipofisis, seperti yang dijelaskan di Bab 74.

TRH telah berhasil diperoleh dalam bentuk murni. Merupakan bahan yang sangat sederhana, yaitu suatu amida tripeptida *amida piroglutamil-histidil-prolin.* TRH secara langsung memengaruhi sel-sel kelenjar hipofisis anterior untuk meningkatkan pengeluaran TSH. Bila darah sistem portal yang dimulai dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis anterior seluruhnya dihambat, maka kecepatan sekresi TSH oleh kelenjar hipofisis anterior sangat menurun namun tidak sampai nol.

Mekanisme molekular TRH yang menyebabkan sel-sel yang menyekresi-TSH dari hipofisis anterior menghasilkan TSH, pertama-tama TRH berikatan dengan reseptornya di dalam membran sel hipofisis. Ikatan ini selanjutnya *mengaktifkan sistem caraka kedua fosfolipase* di dalam sel-sel hipofisis untuk menghasilkan sejumlah besar fosfolipase C, yang diikuti dengan rentetan pengaktifan caraka kedua yang lain, termasuk ion kalsium dan diasil gliserol, yang akhirnya menyebabkan pelepasan TSH.

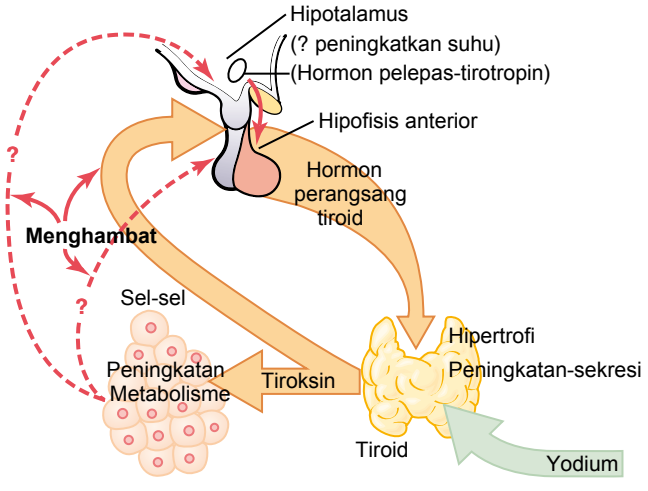
**Efek Rangsangan Dingin dan Neurogenik Lain pada Sekresi TRH dan TSH.** Salah satu rangsang yang telah diketahui dengan baik dapat meningkatkan kecepatan sekresi TRH oleh hipotalamus, yang juga meningkatkan sekresi TSH oleh kelenjar hipofisis anterior, adalah dengan memaparkan seekor binatang pada suhu dingin. Efek ini hampir selalu disebabkan oleh eksitasi pusat hipotalamus untuk pengaturan suhu tubuh. Tikus-tikus yang dipaparkan pada keadaan yang sangat dingin selama beberapa minggu akan meningkatkan pengeluaran hormon tiroid yang kadang dapat menjadi lebih dari 100 persen dan dapat meningkatkan laju metabolisme basal sampai sebanyak 50 persen. Memang, diketahui bahwa laju metabolisme basal orang-orang yang pindah ke daerah kutub meningkat 15 sampai 20 persen di atas normal.

Berbagai reaksi emosional juga dapat memengaruhi pengeluaran TRH dan TSH yang juga secara tidak langsung dapat memengaruhi sekresi hormon tiroid. Rasa gembira dan kecemasan yang merupakan kondisi yang sangat merangsang sistem saraf simpatis menyebabkan penurunan akut sekresi TSH, dan mungkin juga keadaan ini meningkatkan laju metabolisme dan panas tubuh yang menyebabkan timbulnya reaksi inversi terhadap pusat pengaturan panas.

Setelah pemotongan tangkai hipofisis, tidak ditemukan pengaruh emosi ataupun pengaruh dingin, yang melukiskan bahwa kedua pengaruh ini diperantarai oleh hipotalamus.

## Efek Umpan Balik Hormon Tiroid dalam Menurunkan Sekresi TSH oleh Hipofisis Anterior

Peningkatan hormon tiroid di dalam cairan tubuh akan menurunkan sekresi TSH oleh hipofisis anterior. Bila kecepatan sekresi hormon tiroid meningkat sampai kira-kira 1,75 kali dari normal, maka kecepatan sekresi TSH turun sampai nol. Hampir semua efek umpan balik penurunan ini terjadi, walaupun seluruh hipofisis anterior telah dipisahkan dari hipotalamus. Oleh karena itu, seperti yang terlihat pada Gambar 76-7, mungkin sekali bahwa peningkatan hormon tiroid menghambat sekresi TSH oleh hipofisis anterior terutama melalui efek langsung terhadap kelenjar hipofisis anterior itu sendiri. Mekanisme umpan balik juga dipakai untuk menjaga agar konsentrasi hormon tiroid bebas dalam sirkulasi darah tetap berada pada konsentrasi yang hampir normal.




**Gambar 76-7** Pengaturan sekresi tiroid

### Substansi Antitiroid Menekan Sekresi Tiroid

Obat antitiroid yang paling terkenal adalah *tiosianat, propiltiourasil*, dan *iodida anorganik* konsentrasi tinggi. Mekanisme masing-masing obat-obatan ini dalam menghambat sekresi tiroid, berbeda satu dari yang lainnya, dan dapat dijelaskan sebagai berikut.

**Ion Tiosianat Mengurangi Penjeratan Iodida.** Pompa aktif yang sama, yang menghantar ion iodida ke dalam sel-sel tiroid juga dapat memompa ion tiosianat, ion perklorat, dan ion nitrat. Oleh karena itu, pemberian tiosianat (atau salah satu ion lainnya) yang konsentrasinya cukup tinggi dapat menyebabkan timbulnya penghambatan persaingan (*competitive inhibition*) terhadap pengangkutan iodida ke dalam sel, yakni penghambatan mekanisme penjeratan iodida.

Berkurangnya persediaan iodida dalam sel-sel glandular tidak menghentikan pembentukan tiroglobulin; keadaan ini hanya mencegah tiroglobulin yang sudah terbentuk mengalami proses iodinasi sehingga menghindari terbentuknya hormon tiroid. Keadaan defisiensi hormon tiroid ini selanjutnya cenderung meningkatkan sekresi TSH oleh kelenjar hipofisis anterior, yang menyebabkan timbulnya pertumbuhan yang berlebihan dari kelenjar tiroid walaupun kelenjar ini masih tidak dapat menyekresi jumlah hormon tiroid yang adekuat. Oleh karena itu, pemakaian tiosianat dan beberapa ion lain untuk menghambat sekresi tiroid dapat menyebabkan kelenjar tiroid sangat membesar, yang disebut sebagai *goiter*.

**Propiltiourasil Menurunkan Pembentukan Hormon Tiroid.** Propiltiourasil (dan senyawa lain yang serupa seperti metimazol dan karbimazol) mencegah pembentukan hormon tiroid dari iodida dan tirosin. Mekanismenya adalah sebagian menghambat enzim peroksidase yang diperlukan untuk proses iodinasi tirosin dan sebagian untuk menghambat proses penggandengan (*coupling*) dua tirosin teriodinasi untuk membentuk tiroksin atau triiodotironin.

Propiltiourasil, seperti tiosianat, tidak mencegah pembentukan tiroglobulin. Oleh karena itu, tidak adanya tiroksin dan triiodotironin dalam tiroglobulin dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan umpan balik yang hebat pada sekresi TSH oleh kelenjar hipofisis anterior, sehingga memacu pertumbuhan kelenjar glandular dan pembentukan goiter.

**Iodida pada Konsentrasi Tinggi Menurunkan Aktivitas Tiroid dan Ukuran Kelenjar Tiroid.** Bila yodium terdapat di darah dalam *konsentrasi yang tinggi* (100 kali dari kadar plasma normal), sebagian besar aktivitas kelenjar tiroid berkurang, tetapi sering kali aktivitas tiroid berkurang hanya untuk beberapa minggu.Efeknya adalah untuk mengurangi kecepatan penjeratan iodida, sehingga kecepatan iodinasi tirosin untuk membentuk hormon tiroid juga berkurang. Bahkan, jauh lebih penting, endositosis normal koloid dari folikel oleh sel glandular tiroid dilumpuhkan oleh konsentrasi iodida yang tinggi. Oleh karena proses ini merupakan langkah pertama dalam pelepasan hormon tiroid dari tempat penyimpanan koloid, sekresi hormon tiroid ke dalam darah hampir segera dihentikan.

Oleh karena iodida yang berkonsentrasi tinggi itu menurunkan semua tahap aktivitas tiroid, maka iodida ini mengurangi ukuran kelenjar tiroid dan terutama mengurangi suplai darahnya, yang berlawanan dengan efek-efek yang disebabkan oleh sebagian besar bahan antitiroid lain. Oleh karena sebab inilah maka iodida sering diberikan pada pasien selama 2 atau 3 minggu sebelum pengangkatan kelenjar tiroid untuk menurunkan jumlah pembedahan yang diperlukan, terutama untuk menurunkan jumlah perdarahan.

## Penyakit Tiroid

### aikertiroiditme

Sebagian besar efek hipertiroidisme telah dijelaskan pada pembicaraan terdahulu mengenai berbagai efek fisiologi hormon tiroid. Akan tetapi, masih perlu diungkapkan adanya beberapa efek spesifik yang terutama berhubungan dengan segi perkembangan, diagnosis, dan pengobatan hipertiroidisme.

**Penyebab Hipertiroidisme (Goiter Toksik, Tirotoksikosis, Penyakit Grave)**. Pada kebanyakan pasien hipertiroidisme, kelenjar tiroid membesar dua sampai tiga kali dari ukuran normalnya, disertai dengan banyak hiperplasia dan lipatan-lipatan sel-sel folikei ke dalam folikel, sehingga jumlah sel-sel ini sangat meningkat. Selain itu, setiap sel meningkatkan kecepatan sekresinya beberapa kali lipat: pada penelitian ambilan yodium radioaktif inenunjukkan bahwa kelenjar-kelenjar hiperplastik ini menyekresi hormon tiroid dengan kecepatan 5 sampai 15 kali lebih besar daripada normal.

*Penyakit Grave*, bentuk yang paling umum dari hipertiroidisme, adalah suatu penyakit autoimun di mana suatu antibodi yang disebut *imunoglobulin perangsang tiroid* (TSI) berikatan pada reseptor TSH dalam kelenjar tiroid. Antibodi ini berikatan dengan reseptor membran yang juga merupakan reseptor untuk TSH dan secara terus-menerus mengaktifkan sistem cAMP dari sel, yang hasilnya adalah perkembangan hipertiroidisme. Antibodi TSI mempunyai efek perangsangan yang sangat lama pada kelenjar tiroid, dan baru berakhir setelah sekitar 12 jam, berlawanan dengan TSH yang hanya berefek sedikit di atas 1 jam. Sekresi hormon tiroid dalam tingkatan yang tinggi yang disebabkan oleh TSI sebaliknya menekan pembentukan TSH oleh hipofisis anterior. Oleh karena itu pada hampir semua penderita penyakit Grave konsentrasi TSH kurang dari normal (bahkan sering kali nol).

Antibodi yang menyebabkan hipertiroidisme hampir dipastikan timbul dari autoimunitas terhadap jaringan tiroid. Diduga, pada saat tertentu dalam riwayat perkembangan pasien, ada pelepasan bahan antigen sel tiroid secara berlebihan dari sel-sel tiroid, yang kemudian mengakibatkan terbentuknya bahan antibodi terhadap kelenjar tiroid itu sendiri.

**Adenoma Tiroid.** Hipertiroidisme kadang disebabkan oleh adanya adenoma setempat (suatu tumor) yang tumbuh di dalam jaringan tiroid dan menyekresikan banyak sekali hormon tiroid. Keadaan ini berbeda dengan tipe hipertiroidisme biasa. Pada adenoma tiroid, tidak berkaitan dengan penyakit autoimun apa pun. Hal yang perlu diperhatikan dari adenoma adalah bahwa tumor ini dapat secara terus-menerus menyekresi banyak sekali hormon tiroid, sehingga fungsi sekresi kelenjar tiroid yang tersisa hampir seluruhnya terhambat sebab hormon tiroid yang dikeluarkan oleh adenoma tadi akan menekan produksi TSH oleh kelenjar hipofisis.

### Gejala Hipertiroidisme

Gejala hipertiroidisme sebenarnya sudah jelas dari pembicaraan fisiologi hormon tiroid terdahulu: (1) sangat mudah terangsang, (2) intoleransi terhadap panas, (3) berkeringat banyak, (4) berat badan berkurang ringan sampai berat (kadang dapat berkurang sampai 100 pon), (5) berbagai derajat keparahan diare, (6) kelemahan otot, (7) kecemasan atau kelainan psikis lainnya, (8) kelelahan yang sangat, tetapi pasien tidak dapat tidur, dan (9) tremor pada tangan.

**Eksoftalmos**. Seperti yang tampak pada Gambar 76-8, sebagian besar pasien hipertiroidisme juga mengalami protrusi bola mata. Keadaan ini disebut sebagai *eksoftalmos*. Kira-kira sepertiga pasien



**Gambar 76-8** Gambaran pasien hipertiroidisme eksoftalmik. Perhatikan protrusi mata dan retraksi kelopak mata atas. Laju metabolisme basal kira-kira +40. (Sumbangan Dr. Leonard Posey.)

hipertiroidisme menderita gejala eksoftalmos yang parah, dan pada beberapa keadaan dapat menjadi sangat parah, karena protrusi bola mata dapat menarik saraf optik yang dapat merusak fungsi penglihatan pasien. Kerusakan pada mata yang paling sering disebabkan karena kelopak mata tidak dapat menutup sempurna pada waktu pasien berkedip atau tidur. Akibatnya, permukaan epitel mata menjadi kering dan mudah mengalami iritasi dan sering kali terinfeksi, sehingga timbul ulkus pada kornea pasien.

Penyebab protrusi bola mata adalah pembengkakan jaringan retro-orbital dan perubahan degeneratif otot-otot ekstraokular. Pada kebanyakan pasien, imunoglobulin yang bereaksi dengan otot-otot mata dapat ditemukan di dalam darah. Lebih jauh lagi, konsentrasi imunoglobulin ini biasanya paling tinggi pada penderita dengan konsentrasi TSI yang tinggi. Oleh karena itu, terdapat banyak alasan untuk mempercayai bahwa eksoftalmos, sama halnya dengan hipertiroidisme adalah suatu proses autoimun. Pada pengobatan hipertiroidisme, eksoftalmos, biasanya menjadi jauh lebih baik.

**Uji Diagnostik untuk Hipertiroidisme.** Untuk kasus hipertiroidisme yang biasa, diagnosis yang paling tepat adalah dengan melakukan pengukuran langsung konsentrasi tiroksin "bebas" (dan sering triiodotironin) di dalam plasma, dengan menggunakan cara pemeriksaan radioimunologi yang tepat.

Uji lain yang sering digunakan adalah sebagai berikut.

1. Laju metabolisme basal biasanya meningkat sampai +30 hingga +60 pada hipertiroidisme berat.
2. Konsentrasi TSH di dalam plasma diukur dengan radioimunologi. Padatipetirotoksikosisyangbiasa, sekresi TSH dari hipofisis anterior dihambat secara menyeluruh oleh sejumlah besar tiroksin dan triiodotironin yang sedang bersirkulasi sehingga hampir tidak ditemukan TSH dalam plasma.
3. Konsentrasi TSI diukur dengan pemeriksaan radioimunolgi. TSI biasanya tinggi pada tipe tirotoksikosis yang biasa tetapi rendah pada adenoma tiroid.

fisiologi Pengobatan Hipertiroidisme. Pengobatan hipertiroidisme yang paling langsung adalah dengan pengangkatan sebagian besar kelenjar tiroid melalui pembedahan. Pada utnumnya, pasien perlu dipersiapkan sebelum dilakukan operasi pengangkatan kelenjar tersebut. Tindakan persiapan ini dilakukan dengan pemberian propiltiourasil, biasanya selama beberapa minggu, sampai laju metabolisme basalnya sudah kembali normal. Selanjutnya, dilakukan pemberian iodida konsentrasi tinggi selama 1 sampai 2 minggu sebelum operasi agar ukuran kelenjarnya menyusut dengan sendirinya dan agar suplai darahnya berkurang. Dengan tindakan praoperasi ini, maka pada rumah sakit yang baik angka kematian akibat operasi kurang dari 1 per 1.000, padahal sebelum adanya perkembangan tindakan ini angka kematian akibat operasi adalah sebesar 1 dari 25 kasus.

### Pengobatan KelenjarTiroid Hiperplastik Dengan Yodium Radioaktif

Dalam waktu 1 hari sesudah penyuntikan, kira-kira 80 sampai 90 persen dosis iodida yang disuntikkan diabsorbsi oleh kelenjar tiroid toksik yang hiperplastik. Bila yodium yang disuntikkan itu bersifat radioaktif, maka saat di dalam kelenjar, bahan ini merusak sebagian besar sel sekretori kelenjar tiroid. Biasanya pasien diberi 5 milicurie yodium radioaktif, dan beberapa minggu sesudahnya, kondisi pasien dinilai ulang. Bila pasien ternyata masih hipertiroid, maka diberikan tambahan dosis yang diulang-ulang sampai kelenjar tiroidnya normal lagi.

### Hipotiroidisme

Pada umumnya efek kelainan hipotiroidisme berkebalikan dengan efek hipertiroidisme, namun, pada hipotiroidisme terdapat beberapa mekanisme fisiologis khusus. Hipotiroidisme, seperti halnya hipertiroidisme, pada beberapa kasus, mungkin disebabkan oleh autoimunitas terhadap kelenjar tiroid (*penyakit Hashimoto*) namun imunitasnya lebih merusak kelenjar daripada merangsang kelenjar. Pada sebagian besar pasien, mula-mula kelenjar inengalami "tiroiditis" autoimun, yakni adanya peradangan pada kelenjar. Keadaan ini menyebabkan kemunduran kelenjar dan akhirnya timbul fibrosis pada kelenjar, dan hasil akhirnya adalah berkurangnya atau tidak adanya sekresi hormon tiroid sama sekali. Beberapa jenis hipotiroidisme yang lain juga timbul, sering kali berkaitan dengan membesarnya kelenjar tiroid, yang disebut sebagai goiter tiroid, yaitu sebagai berikut.

**Goiter Koloid Endemik Disebabkan oleh Defisiensi Yodium.** Istilah "goiter"berartisangatmembesarnyakelenjar tiroid. Seperti yang telah dinyatakan pada pembahasan tentang metabolisme yodium, untuk pembentukan hormon tiroid dalam jumlah yang cukup, *setiap tahunnya* diperlukan kira-kira 50 mg yodium. Di daerah-daerah tertentu, misalnya di pegunungan Alpen di Swiss, di Andes, dan di daerah Great Lakes di Amerika Serikat, tanah yang dipakai menanam bahan makanan ternyata kurang atau hanya sedikit mengandung yodium. Oleh karena itu, sebelum dilakukan iodinasi garam meja, kebanyakan penduduk yang tinggal di daerah-daerah ini mempunyai kelenjar tiroid yang sangat membesar, yang disebut *goiter endemik*.

Mekanisme timbulnya goiter endemik yang besar itu adalah sebagai berikut: Kekurangan yodium menghambat produksi hormon tiroksin dan triiodotironin. Akibatnya, tidak tersedia hormon yang dapat dipakai untuk menghambat produksi TSH hipofisis anterior; hal ini menyebabkan kelenjar hipofisis menyekresi banyak sekali TSH. Selanjutnya TSH merangsang sel-sel tiroid menyekresi banyak sekali koloid tiroglobulin ke dalam folikel, dan kelenjarnya tumbuh semakin besar. Namun karena yodiumnya kurang, produksi tiroksin dan triiodotironin tidak meningkat dalam molekul tiroglobulin, sehingga tidak ada penekanan secara normal pada produksi TSH kelenjar hipofisis. Ukuran folikelnya menjadi sangat besar, dan kelenjar tiroidnya dapat membesar 10 sampai 20 kali ukuran normal.

**Goiter Koloid Nontoksik Idiopatik.** Pembesaran kelenjar tiroid yang mirip dengan pembesaran pada goiter koloid endemik dapat juga terjadi pada orang-orang yang tidak menderita kekurangan yodium. Jumlah hormon tiroid yang disekresikan oleh kelenjar ini mungkin normal, namun sekresi hormonnya lebih sering tertekan, seperti halnya pada goiter koloid endemik

Penyebab pasti pembesaran kelenjar tiroid pada pasien goiter koloid idopatik tidak diketahui, namun sebagian besar pasien menunjukkan gejala-gejala tiroiditis ringan; oleh karena itu, diduga bahwa tiroiditis ini menyebabkan hipotiroidisme ringan, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan sekresi TSH dan pertumbuhan yang progresif dari bagian kelenjar yang tidak meradang. Keadaan inilah yang dapat menjelaskan mengapa kelenjar ini biasanya nodular, dengan beberapa bagian kelenjar tumbuh namun bagian yang lain rusak akibat tiroiditis.

Pada beberapa pasien goiter koloid, di dalam kelenjar tiroidnya timbul kelainan pada sistem enzim yang dibutuhkan untuk pembentukan hormon tiroid. Di antara kelainan-kelainan yang dapat dijumpai adalah sebagai berikut.

1. *Defisiensi mekanisme penjeratan iodida,* sehingga yodium yang dipompakan ke dalam sel jumlahnya tidak adekuat
2. *Defisiensi sistem peroksidase,* suatu keadaan ketika iodida tidak dioksidasi menjadi yodium
3. *Defisiensi penggandengan tirosin teriodinasi* di dalam molekul tiroglobulin, sehingga bentuk akhir dari hormon tiroid tidak terbentuk
4. *Defisiensi enzim deiodinase,* yang mencegah lepasnya yodium dari tirosin teriodinasi, yang tidak mengalami penggandengan untuk membentuk hormon tiroid (jumlahnya kira-kira dua pertiga dari yodium), sehingga mengakibatkan defisiensi yodium.

Akhirnya, ada beberapa makanan yang mengandung *substansi goitrogenik* yakni makanan yang mengandung jenis propiltiourasil yang mempunyai aktivitas antitiroid, sehingga juga menyebabkan pembesaran kelenjar tiroid akibat rangsangan TSH. Beberapa bahan goitrogenik ditemukan terutama pada beberapa varietas lobak dan kubis.

**Karakteristik Fisiologis Hipotiroidisme.** Apakah kelainan hipotiroidismenya disebabkan oleh tiroiditis, goiter koloid endemik, goiter koloid idiopatik, rusaknya kelenjar tiroid akibat radiasi, atau karena tindakan operasi pengangkatan kelenjar tiroid, ternyata efek fisiologisnya semuanya sama. Efek ini termasuk rasa lelah dan mengantuk yang sangat sehingga pasien tidur selama 12 sampai 14 jam dalam sehari, kelemahan otot yang elcstrem, frekuensi denyut jantung menjadi lambat, curah jantung inenurun volume darah berkurang, kadangkala berat badan naik, konstipasi, kelambanan mental, gagalnya sebagian besar fungsi tropik yang ditandai dengan kurangnya pertumbuhan rambut dan kulit bersisik, suara parau seperti suara katak, dan pada kasus yang parah, seluruh tubuhnya bengkak, yang disebut sebagai miksedema.

Miksedema. Pasien yang mengalami kekurangan seluruh fungsi hormon tiroid akan menderita *miksedema*. Gambar 76-9 memperlihatkan seorang pasien miksedema, tampak adanya pelonggaran di bawah mata dan pembengkakan wajah. Pada keadaan ini dengan alasan yang tidak jelas, jumlah asam hialuronat sangat meningkat dan bersama dengan kondroitin sulfat yang terikat dengan protein membentuk jaringan gel yang berlebihan di dalam ruang interstisial, dan jaringan gel ini menyebabkan jumlah total cairan interstisial meningkat.



**Gambar 76-9** Pasien dengan miksedema. (Sumbangan Dr. Herbert Larigford)

Oleh karena cairan yang berlebihan itu bersifat seperti gel, maka cairan ini terutama tidak bergerak, dan edemanya bertipe *nonpitting*.

**Aterosklerosis pada Hipotiroidisme.** Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, kurangnya hormon tiroid meningkatkan jumlah kolesterol dalam darah karena terganggunya metabolisme lemak dan kolesterol dan berkurangnya ekskresi kolesterol oleh hati ke dalam empedu.Peningkatan kolesterol dalam darah biasanya berkaitan dengan meningkatnya aterosklerosis. Oleh karena itu, banyak pasien hipotiroidisme, terutama yang disertai dengan gejala miksedema, akan menderita aterosklerosis, yang selanjutnya menimbulkan penyakit vaskular perifer, ketulian, dan penyakit arteri koroner berat yang dapat menyebabkan kematian pada umur muda.

**Uji Diagnostik pada Hipotiroidisme.** Berbagai pengujian yang sudah dijelaskan untuk mendiagnosis hipertiroidisme memberikan hasil yang berlawanan pada hipotiroidisme. Pada hipotiroidisme, kadar tiroksin bebas di dalam darah rendah. Pada miksedema, laju metabolisme basal berkisar antara —30 dan —50. Bila dilakukan tes kadar TRH, biasanya sekresi TSH oleh kelenjar hipofisis anterior sangat meningkat (kecuali pada kasus yang jarang, yakni bila hipotiroidismenya disebabkan oleh menurunnya respons kelenjar hipofisis terhadap TRH).

Pengobatan Hipotiroidisme. Gambar 76-4 menunjukkan efek tiroksin terhadap laju metabolisme basal, memperlihatkan bahwa hormon ini biasanya mempunyai lama kerja lebih dari 1 bulan. Akibatnya, kadar tetap aktivitas hormon tiroid dalam tubuh dapat terus dipertahankan dengan mudah, yakni dengan pemberian satu tablet atau lebih yang mengandung tiroksin setiap hari. Selanjutnya, berhasilnya pengobatan pasien hipotiroidisme dapat dilihat dari hilangnya seluruh miksedema, dan pasien yang diobati dengan tepat dapat hidup sampai umur 90 tahun setelah diobati selama 50 tahun.

**Kretinisme**

Kretinisme merupakan suatu kondisi akibat hipotiroidisme ekstrem yang diderita selama kehidupan janin, bayi atau kanak-kanak, dan terutama ditandai dengan gagalnya pertumbuhan tubuh anak tersebut dan retardasi mental. Kretinisme disebabkan oleh gangguan pertumbuhan kelenjar tiroid secara kongenital (*kretinisme kongenital*), karena kelenjar tiroid gagal memproduksi hormon tiroid akibat defisiensi genetik pada kelenjar atau karena kurangnya yodium dalam diet (*kretinisme endemik*). Tingkat keparahan kretinisme endemik sangat bervariasi, bergantung pada jumlah yodium dalam dietnya, dan seluruh penduduk dalam daerah geografi tanah kekurangan yodium endemik diketahui mempunyai kecenderungan menderita kretinisme.

Bayi yang dilahirkan tanpa kelenjar tiroid mungkin mempunyai penampilan dan fungsi yang normal sebab bayi tersebut mendapat hormon tiroid dari ibunya secara *in utero* (namun biasanya tidak cukup). Akan tetapi beberapa minggu setelah dilahirkan, gerakan neonatus itu menjadi lamban, dan pertumbuhan fisik serta mentalnya mulai menjadi sangat terhambat. Pengobatan kretinisme saat neonatus dengan pemberian yodium atau tiroksin yang adekuat biasanya memulihkan pertumbuhan fisiknya kembali normal, tetapi bila pasien kretinisme tidak diobati dalam beberapa minggu setelah lahir, maka perkembangan mentalnya terhambat secara permanen. Keadaan ini disebabkan oleh retardasi pertumbuhan, pencabangan, dan mielinisasi sel-sel neuron sistem saraf pusat pada waktu yang kritis dalam masa perkembangan kekuatan mental yang normal.

Pada anak dengan kretinisme, pertumbuhan tulang rangkanya lebih terhambat daripada pertumbuhan jaringan lunaknya. Akibat ketidakseimbangan kecepatan pertumbuhan tersebut, maka jaringan lunak cenderung sangat membesar, sehingga anak dengan kretinisme tampak gemuk, pendek, dan gempal. Kadang-kadang bersamaan dengan gangguan pertumbuhan tulang rangkanya, lidah pasien menjadi sangat besar, sehingga menghambat proses menelan dan bernapas, dan menyebabkan bunyi pernapasan tenggorokan yang khas yang kadang menyebabkan anak tercekik.

## Daftar Pustaka


Bizhanova A, Kopp P: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid, *Endocrinology* 150:1084, 2009.

Brent GA: Clinical practice. Graves' disease, *N Engl J Med* 358:2594, 2008.

Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism, *Endocrinology* 150:1091, 2009.

De La Vieja A, Dohan O, Levy O, et al: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology, *Physiol Rev* 80:1083, 2000.

Dayan CM: Interpretation of thyroid function tests, *Lancet* 357:619, 2001. Dayan CM, Panicker V: Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation, *Nat Rev Endocrinol* 5:211, 2009.

Dohan O, De La Vieja A, Paroder V, et al: The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance, *Endocr Rev* 24:48, 2003.

Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al: Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling, *Endocr Rev* 29:898, 2008.

Heuer H, Visser TJ: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters, *Endocrinology* 150:1078, 2009.

Kharlip J, Cooper DS: Recent developments in hyperthyroidism, *Lancet* 373:1930, 2009.

Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart, *Circulation* 116:1725, 2007. O'Reilly DS: Thyroid function tests—time for a reassessment, *BMJ* 320:1332, 2000.

Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE: Thyroiditis, *N Engl J Med* 348:2646, 2003.

St Germain DL, Galton VA, Hernandez A: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges, *Endocrinology* 150:1097, 2009.

Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, et al: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relation-ships, *Physiol Rev* 82:473, 2002.

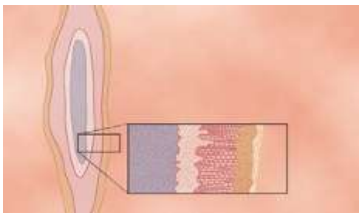
Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity, *Physiol Rev* 82:923, 2002.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, *Physiol Rev* 81:1097, 2001.

Zimmermann MB: Iodine deficiency, *Endocr Rev* 30:376, 2009.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Hormon Adrenokortikoid



Kedua *kelenjar adrenal,* yang masing-masing mempunyai berat kira-kira 4 gram, terletak di kutub superior kedua ginjal. Seperti yang tampak pada Gambar 77-1, tiap kelenjar terdiri atas dua bagian yang berbeda. yakni *medula adrenal, dan korteks adrenal.* Medula adrenal, yang merupakan 20 persen bagian kelenjar terletak di pusat kelenjar, dan secara fungsional berkaitan dengan sistem saraf simpatis; menyekresi hormon-hormon *epinefrin* dan *norepinefrin* sebagai respons terhadap rangsangan simpatis. Selanjutnya, hormon-hormon ini akan menyebabkan efek yang hampir sama dengan perangsangan langsung pada saraf-saraf simpatis di seluruh bagian tubuh. Hormon-hormon ini dan pengaruhnya telah dibicarakan secara detail pada Bab 60 berkaitan dengan sistem saraf simpatis.

Korteks adrenal menyekresi kelompok hormon yang berbeda sama sekali, yakni *kortikosteroid*. Hormon ini seluruhnya disintesis dari kolesterol steroid, dan semuanya mempunyai rumus kimia yang sama. Akan tetapi, perbedaan yang sangat sedikit dalam struktur molekulnya memberikan beberapa fungsi penting yang berbeda.

**Kortikosteroid: Mineralokortikoid, Glukokortikoid, dan Androgen.** Ada dua jenis hormon adrenokortikoid yang utama, yakni *mineralokortikoid* dan *glukokortikoid*, yang disekresikan oleh korteks adrenal. Selain hormon ini, korteks adrenal juga menyekresi sedikit hormon kelamin, terutama *hormon androgen*, yang efeknya pada tubuh hampir mirip dengan hormon kelamin laki-laki testosteron. Dalam keadaan normal hormon-hormon kelamin tersebut hanya sedikit bermakna, walaupun pada beberapa kelainan korteks adrenal tertentu, jumlah hormon yang berlebihan dapat disekresikan (yang akan dibicarakan kemudian di bab ini) dan dapat menimbulkan efek maskulinisasi.

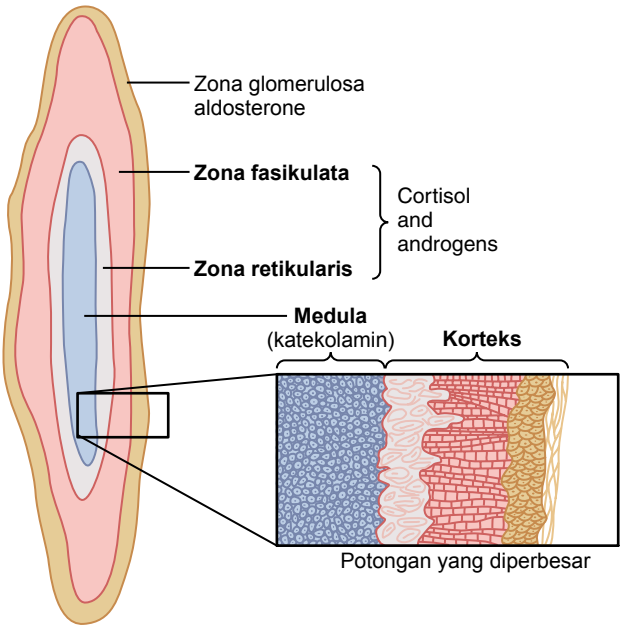
Hormon *mineralokortikoid* dinamakan demikian karena hormon ini terutama memengaruhi elektrolit ("minerar) cairan ekstraselular, terutama natrium dan kalium. Disebut glukokortikoid karena hormon ini mempunyai efek penting yang meningkatkan konsentrasi glukosa darah. Glukokortikoid juga mempunyai efek tambahan pada metabolisme protein dan metabolisme lemak yang sama pentingnya untuk fungsi tubuh seperti efek glukokortikosteroid pada metabolisme karbohidrat.

Dari korteks adrenal dapat dikenali lebih dari 30 jenis steroid, namun hanya dua jenis yang berguna untuk fungsi endokrin manusia: *aldosteron*, yang merupakan mineralokortikoid utama, dan *kortisol* yang merupakan glukokortikoid utama.

## Sintesis dan Sekresi Hormon Adrenokortikoid

**Korteks Adrenal Mempunyai Tiga Lapisan Berbeda.** Gambar 77-1 menunjukkan bahwa korteks adrenal terdiri atas tiga lapisan yang relatif berbeda.

1. *Zona glomerulosa,* lapisan tipis sel-sel yang terletak tepat di bawah kapsul, membentuk sekitar 15 persen korteks adrenal. Pada kelenjar adrenal, sel-sel tersebut merupakan satu-satunya yang menyekresi *aldosteron* dalam jumlah berarti karena sel-sel tersebut mengandung enzim *aldosteron sinta-*




**Gambar 77-1** Sekresi hormon adrenokortikoid oleh berbagai zona dalam korteks adrenal dan sekresi katekolamin oleh medula adrenal.

se, yang dibutuhkan untuk sintesis aldosteron. Sekresi sel-sel tersebut diatur terutama oleh konsentrasi angiotensin II dan *kalium* cairan ekstraselular, yang keduanya merangsang sekresi aldosteron.

2. *Zona fasikulata,* yakni lapisan tengah dan terlebar; membentuk sekitar 75 persen korteks adrenal dan menyekresi glukokortikoid *kortisol* dan *kortikosteron,* serta sejumlah kecil *androgen* dan *estrogen adrenal.* Sekresi sel-sel tersebut diatur sebagian besar oleh sumbu hipotalamus-hipofisis *adrenocorticotropic hormone* (ACTH).
3. *Zona retikularis,* yang merupakan lapisan terdalam dari korteks, menyekresi androgen adrenal *dehidroepiandrosteron* (DHEA) dan *androstenedion*, juga sejumlah kecil estrogen dan beberapa glukokortikoid. ACTH juga mengatur sekresi sel-sel tersebut, walaupun faktor lain seperti *hormon perangsang-androgen korteks,* yang disekresi oleh hipofisis, juga terlibat. Meskipun demikian, mekanisme pengaturan produksi androgen adrenal tidak terlalu dimengerti seperti glukokortikoid dan mineralokortikoid.

Sekresi aldosteron dan kortisol diatur oleh mekanisme yang berdiri sendiri. Faktor-faktor seperti angiotensin II yang secara spesifik meningkatkan keluaran aldosteron dan menyebabkan hipertrofi zona glumerulosa tidak memberikan pengaruh pada kedua zona yang lain. Demikian juga, faktor-faktor seperti ACTH yang meningkatkan sekresi kortisol dan adrenal androgen yang menyebabkan hipertofi zona fasikulata dan zona retikularis hanya sangat sedikit atau sama sekali tidak memengaruhi zona glomerulosa.

**Hormon Adrenokortikoid merupakan Steroid yang Berasal dari Kolesterol.** Semua hormon steroid manusia, termasuk yang diproduksi oleh korteks adrenal, dibentuk dari kolesterol. Walaupun sel-sel korteks adrenal dapat menyintesis secara *de novo* sejumlah kecil kolesterol dari asetat, sekitar 80 persen kolesterol yang digunakan untuk sintesis steroid disediakan oleh lipoprotein densitas rendah (LDL) dalam plasma yang bersirkulasi. LDL, yang mempunyai kolesterol dalam konsentrasi tinggi, berdifusi dari plasma ke dalam cairan interstisial dan melekat ke reseptor spesifik yang terdapat dalam struktur yang disebut *cekungan berselubung (coated pits)* pada membran sel adrenokortikoid. *Coated pits* tersebut kemudian masuk ke dalam melalui proses *endositosis,* membentuk vesikel yang akhirnya bersatu dengan lisosom sel dan melepaskan kolesterol yang dapat digunakan untuk sintesis hormon steroid adrenal.

Transpor kolesterol ke dalam sel-sel adrenal diatur oleh mekanisme umpan balik yang dapat secara bermakna mengubah jumlah kolesterol yang tersedia untuk sintesis steroid. Sebagai contoh, ACTH, yang merangsang sintesis steroid adrenal, meningkatkan jumlah reseptor sel adrenokortikoid untuk LDL, dan juga aktivitas enzim yang membebaskan kolesetrol dari LDL.

Setelah kolesterol memasuki sel, kolesterol tersebut diantar ke mitokondria, tempat kolesterol tersebut dipecah oleh enzim *kolesterol desmolase* untuk membentuk *pregnenolon*; hal ini merupakan langkah pembatas-kecepatan dalam pembentukan akhir steroid adrenal (Gambar 77-2). Pada seluruh tiga zona korteks adrenal, langkah awal tersebut dalam sintesis steroid dirangsang oleh beragam faktor yang mengatur sekresi produk hormon utama aldosteron dan kortisol. Contohnya, baik ACTH, yang merangsang sekresi kortisol, dan angiotensin II, yang merangsang sekresi aldosteron, keduanya meningkatkan konversi kolesterol menjadi pregnenolon.

**Jalur Sintetik untuk Steroid Adrenal.** Gambar 77-2 menunjukkan langkah-langkah prinsip pembentukan produk-produk steroid korteks adrenal yang penting: aldosteron, kortisol, dan androgen. Seluruh langkah tersebut secara esensial terjadi di dalam dua organel sel, yaitu *mitokondria* dan *retikulum endoplasma,* beberapa langkah terjadi pada salah satu organel tersebut, dan beberapa pada yang lain. Setiap langkah dikatalisis oleh sistem enzim spesifik. Perubahan hanya pada satu enzim saja di dalam skema dapat menyebabkan jenis dan proporsi relatif hormon yang akan dibuat sangat berbeda. Contohnya, terdapatnya hormon kelamin maskulin dalam jumlah besar dan senyawa steroid lain yang normalnya tidak ada dalam darah dapat terjadi dengan hanya perubahan satu enzim pada jaras ini.

Rumus kimia aldosteron dan kortisol, yang secara berurutan merupakan hormon mineralokortikoid dan glukokortikoid paling penting, ditunjukkan pada Gambar 77-2. Kortisol mempunyai keto-oksigen pada atom karbon nomor 3 dan mengalami hidroksilasi pada atom karbon 11 dan 21. Aldosteron mineralokortikoid mempunyai atom oksigen yang terikat pada karbon nomor 18.

Selain aldosteron dan kortisol, masih ada steroid lain yang mempunyai aktivitas mineralokortikoid dan glukokortikoid, atau keduanya. Normalnya disekresi dalam jumlah sedikit oleh korteks adrenal. Beberapa hormon steroid kuat tambahan lain yang normalnya tidak dibentuk dalam kelenjar adrenal telah disintesis dan digunakan di berbagai bentuk terapi. Beberapa hormon kortikosteroid yang lebih penting, termasuk hormon sintetik, seperti telah diringkas dalam Tabel 77-1, adalah sebagai berikut.

**Mineralokortikoid**

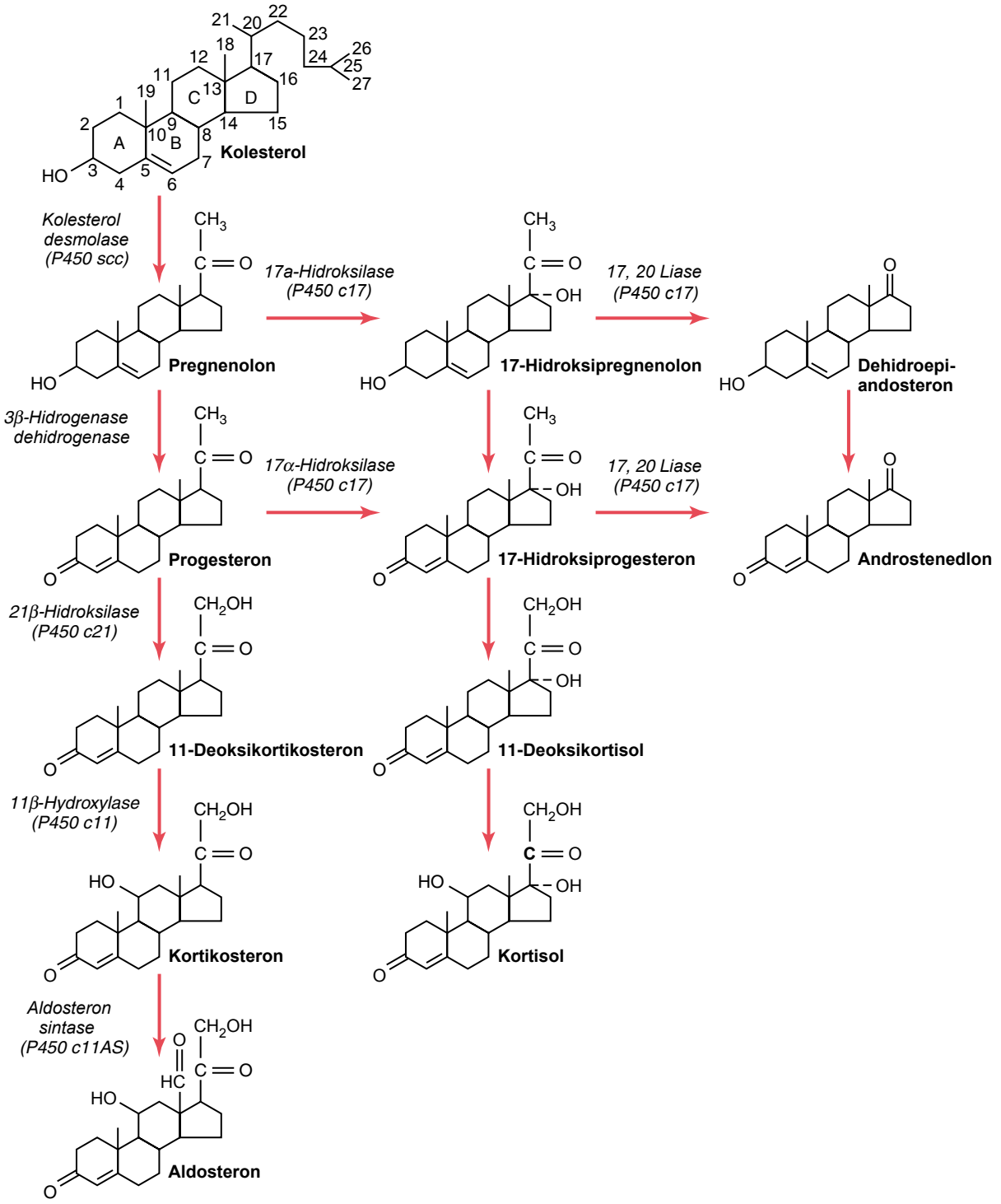
- Aldosteron (sangat kuat, mencakup kira-kira 90 persen dari seluruh aktivitas mineralokortikoid)
- Deoksikortikosteron (1/30 kekuatan aldosteron tetapi sangat sedikit disekresi)
- Kortikosteron (aktivitas mineralokortikoidnya lemah)
- 9α Fluorokortisol (sintetik, sedikit lebih kuat daripada aldosteron)
- Kortisol (aktivitas mineralokortikoidnya sangat lemah, tetapi disekresi dalam jumlah banyak)
- Kortison (aktivitas mineralokortikoidnya lemah)

**Glukokortikoid**

- Kortisol (sangat kuat, mencakup kira-kira 95 persen dari seluruh aktivitas glukokortikoid)
- Kortikosteron (kira-kira 4 persen seluruh aktivitas glukokortikoid, namun jauh lebih lemah daripada kortisol)
- Kortison (hampir sekuat kortisol)
- Prednison (sintetik, empat kali lebih kuat daripada kortisol)
- Metilprednison (sintetik, lima kali lebih kuat daripada kortisol)
- Deksametason (sintetik, 30 kali lebih kuat daripada kortisol)

*Dari daftar di atas jelaslah bahwa beberapa hormon ini mempunyai aktivitas glukokortikoid dan mineralokortikoid.* Hal yang terutama bermakna adalah bahwa kortisol normalnya mempunyai beberapa aktivitas mineralokortikoid sebab pada beberapa sindrom dengan sekresi kortisol yang berlebihan dapat timbul efek mineralokortikoid yang bermakna, bersama dengan efek glukokortikoidnya yang lebih kuat.

Aktivitas glukokortikoid yang sangat kuat dari hormon sintetik deksametason, aktivitas mineralokortikoidnya hampir nol, menjadi-




**Gambar 77-2** Jaras sintetik hormon steroid oleh korteks adrenal. Enzim-enzim ditunjukkan dengan huruf miring.

kan deksametason sebagai obat yang sangat penting untuk merangsang timbulnya aktivitas glukokortikoid spesifik.

**Hormon Adrenokortikoid Berikatan dengan Protein Plasma.** Kira-kira 90 sampai 95 persen kortisol dalam darah berikatan dengan protein plasma, terutama globulin yang disebut *globulin pengikat-kortisol atau transkortin,* dan dalam jumlah yang lebih kecil, berikatan dengan albumin. Derajat pengikatan ke plasma protein yang tinggi memperlambat eliminasi kortisol dari plasma; sehingga, kortisol mempunyai waktu paruh 60 sampai 90 menit. Hanya sekitar 60 persen aldosteron yang beredar berikatan dengan protein plasma, sehingga 40 persen berada dalam bentuk bebas; hasilnya, aldosteron mempunyai waktu paruh yang relatif pendek sekitar 20 menit. Hormon-hormon ini, baik dalam bentuk terikat maupun bentuk bebas, diangkut melewati kompartemen cairan ekstraselular.

Terikatnya steroid adrenal pada protein plasma dapat berfungsi sebagai cadangan untuk mengurangi fluktuasi konsentrasi hormon bebas yang cepat. Seperti yang bisa timbul, contohnya, kortisol selama periode singkat stres dan sekresi episodik ACTH. Fungsi cadangan hormon tersebut juga dapat memastikan distribusi hormon adrenal yang relatif seragam ke jaringan.

Tabel 77-1 Hormon-Hormon Steroid Adrenal pada Orang Dewasa; Steroid Sintetik dan Aktivitas Glukokorlikoid dan Mineralokortikoid yang Berkaitan.

| Steroid | Konsentrasi Plasma Rata-Rata (bebas dan terikat, mg/100 ml) | Jumlah Rata-Rata yang Disekresikan (mg/24 hr) | Aktivitas Glukokortikoid | Aktivitas Mineralokortikoid |
|---|---|---|---|---|
| **Steroid Adrenal** | | | | |
| Kortisol | 12 | 15 | 1.0 | 1.0 |
| Kortikosteron | 0.4 | 3 | 0.3 | 15.0 |
| Aldosteron | 0.006 | 0.15 | 0.3 | 3000 |
| Deoksikortikosteron | 0.006 | 0.2 | 0.2 | 100 |
| Dehidroepiandrosteron | 175 | 20 | — | — |
| **Steroid Sintesis** | | | | |
| Kortison | — | — | 0.8 | 1.0 |
| Prednisolon | — | — | 4 | 0.8 |
| Metilprednison | — | — | 5 | — |
| Deksametason | — | — | 30 | — |
| 9$\alpha$ - fluorokortisol | — | — | 10 | 125 |

Aktivitas steroid glukokortikoid dan mineralokortikoid bersifat relatif terhadap aktivitas kortisol, dengan nilai aktivitas kortisol sebesar 1,0.

**Hormon Adrenokortikoid Dimetabolisme di Dalam Hati.**

Steroid adrenal terutama dipecahkan di hati dan dikonjugasi terutama dalam bentuk *asam glukuronat,* dan sedikit sulfat. Zat-zat tersebut bersifat tidak aktif dan tidak memiliki aktivitas mineralokortikoid dan glukokortikoid. Kira-kira 25 persen konjugat tersebut diekskresi ke dalam empedu dan selanjutnya ke dalam feses. Sisa konjugat yang dibentuk di hati memasuki sirkulasi darah namun tidak berikatan dengan protein plasma, bersifat sangat larut di dalam plasma, dan karena itu siap difiltrasi oleh ginjal dan diekskresi melalui urine. Penyakit pada hati secara bermakna menekan proses inaktivasi hormon adrenokortikoid, dan penyakit ginjal menurunkan ekskresi konjugat inaktif tersebut.

Konsentrasi normal aldosteron dalam darah adalah kira-kira 6 nanogram (seperenam milyar gram) per 100 ml, dan kecepatan sekresinya mendekati 150 µg/ hari (0,15 mg/hari). Akan tetapi konsentrasi aldosteron darah sangat bergantung kepada beberapa faktor termasuk di antaranya adalah jumlah asupan natrium dan kalium dari makanan.

Konsentrasi kortisol dalam darah rata-rata 12 µg/100 ml, dan kecepatan sekresinya 15 sampai 20 mg/hari. Tetapi konsentrasi kortisol dalam darah dan laju sekresinya dalam keseharian berfluktuasi, naik di waktu dini hari dan turun di sore hari, seperti yang akan didiskusikan kemudian.

## Fungsi Mineralokortikoid —Aldosteron

**Defisiensi Mineralokortikoid Menyebabkan Penyusutan Natrium Klorida Ginjal yang Parah dan Hiperkalemia.** Bila hormon adrenokortikoid sama sekali tidak disekresi maka biasanya akan menyebabkan kematian dalam waktu 3 hari sampai 2 minggu kecuali bila pasien mendapatkan pengobatan dengan garam berlebihan atau penyuntikan mineralokortikoid.

Tanpa mineralokortikoid, maka besarnya konsentrasi ion kalium dalam cairan ekstraselular meningkat secara bermakna, konsentrasi natrium dan klorida akan cepat hilang dari tubuh, dan volume total cairan ekstraselular dan volume darah juga akan sangat berkurang. Pasien segera mengalami penurunan curah jantung, yang berlanjut menjadi keadaan seperti syok, yang disusul dengan kematian. Seluruh rangkaian ini dapat dicegah dengan pemberian aldosteron atau beberapa mineralokortikoid lainnya. Oleh karena itu, mineralokortikoid dikatakan merupakan bagian "penyelamat nyawa" dari hormon adrenokortikoid. Namun, glukokortikoid juga sama pentingnya, membuat seseorang mampu melawan efek destruktif dan "stres" mental dan fisik yang intermiten dalam kehidupan, seperti yang akan dibicarakan kemudian di bab ini nanti.

**Aldosteron merupakan Mineralokortikoid Utama yang Di sekresi oleh Adrenal.** Sedikitnya 90 persen aktivitas mineralokortikoid yang disekresi oleh adrenokortikoid terdapat dalam aldosteron, namun kortisol, yang merupakan glukokortikoid utama yang disekresi oleh korteks adrenal, juga mempunyai sejumlah aktivitas mineralokortikoid yang bermakna. Aktivitas mineralokortikoid aldosteron adalah sekitar 3.000 kali lebih besar daripada kortisol, namun konsentrasi kortisol plasma mendekati 2.000 kali konsentrasi plasma aldosteron.

Kortisol dapat juga terikat pada reseptor mineralokortikoid dengan afinitas yang tinggi. Akan tetapi sel epitel ginjal pun mempunyai enzim 11β-hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2, yang mengubah kortisol menjadi kortison. Tetapi karena kortison tidak dapat berikatan dengan reseptor mineralokortikoid, kortisol dalam keadaan normal tidak menimbulkan efek mineralokortikoid yang bermakna. Namun, pada pasien yang secara genetik menderita defisiensi aktivitas 11β-hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2, kortisol mungkin memiliki efek mineralokortikoid yang substansial. Keadaan ini disebut *apparent mineralocorticoid excess syndrome* (AME), karena pasien memperlihatkan perubahan patofisiologis yang sama dengan pasien penderita kelebihan sekresi aldosteron, kecuali bahwa kadar aldosteron plasma sangat rendah. Memakan liaorial dalam jumlah besar, juga dapat menim-

bulkan AME karena makanan itu mengandung asam *glycyrrhetinic* yang mampu menghambat aktivitas enzim 11β-hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2.

## Efek Aldosteron pada Ginjal dan Sirkulasi

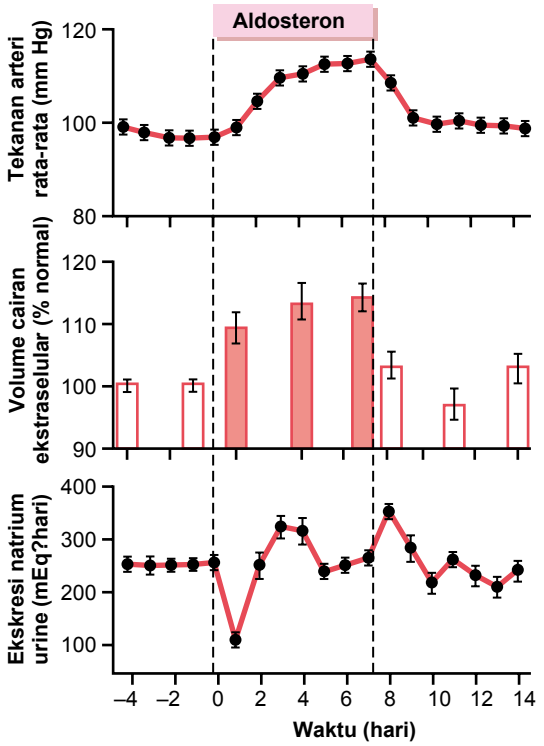
**Aldosteron Meningkatkan Reabsorpsi Natrium dan Sekresi Kalium di Tubulus Ginjal.** Diingatkan kembali dari Bab 27 bahwa aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium dan secara bersamaan meningkatkan sekresi kalium oleh sel epitel tubulus ginjal, terutama *sel prinsipalis di sel tubulus koligens,* dan sedikit di tubulus distal dan duktus koligens. Oleh karena itu, aldosteron menyebabkan natrium dipertahankan dalam cairan ekstraselular sementara meningkatkan ekskresi kalium di dalam urine.

Bila konsentrasi aldosteron dalam plasma tinggi maka keadaan ini secara sementara dapat mengurangi natrium yang hilang ke dalam urine, sampai sedemikian kecil sehingga hanya beberapa miliekivalen tiap hari. Pada saat yang sama, kalium yang hilang dalam urine sementara meningkat beberapa kali lipat. Oleh karena itu, hasil akhir efek kelebihan aldosteron dalam plasma adalah untuk meningkatkan jumlah total natrium dalam cairan ekstraselular sambil menurunkan jumlah kalium.

Sebaliknya, tidak disekresinya aldosteron sama sekali dapat menyebabkan natrium yang hilang dalam urine mencapai 10 sampai 20 gram per hari, jumlah yang sesuai dengan sepersepuluh sampai seperlima dari jumlah seluruh natrium dalam tubuh. Pada saat yang sama, kalium akan disimpan secara kuat dalam cairan ekstraselular.

**Aldosteron yang Berlebihan Meningkatkan Volume Cairan Ekstraselular dan Tekanan Arteri tetapi Hanya Sedikit Memengaruhi Konsentrasi Natrium Plasma.** Walaupun aldosteron mempunyai efek yang kuat dalam menurunkan kecepatan ekskresi ion natrium oleh ginjal, konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraselular sering kali hanya meningkat beberapa miliekuilaven. Alasannya karena ketika natrium direabsorbsi oleh tubulus, secara bersamaan terjadi absorpsi air dalam jumlah yang hampir sama melalui proses osmotik. Sedikit peningkatan konsentrasi natrium cairan ekstraselular juga merangsang rasa haus dan meningkatkan asupan air, jika tersedia air. Oleh karena itu, volume cairan ekstraselular meningkat hampir sama banyak dengan natrium yang tertinggal tetapi tanpa banyak mengubah konsentrasi natrium.

Walaupun aldosteron di dalam tubuh merupakan hormon penahan-natrium yang paling kuat, hanya sedikit natrium saja yang sementara tertahan saat natrium tersebut disekresikan dalam jumlah yang besar. Peningkatan volume cairan ekstraselular yang diperantarai aldosteron yang berlangsung selama lebih dari 1 sampai 2 hari juga dapat mengarah kepada peningkatan tekanan arteri, seperti yang dijelaskan di Bab 19. Peningkatan tekanan arteri kemudian meningkatkan ekskresi oleh ginjal, baik garam (disebut *natriuresis tekanan*) maupun air (disebut *diuresis tekanan*). Jadi, setelah volume cairan ekstraselular meningkat kira-kira 5 sampai 15 persen di atas normal, tekanan arteri juga meningkat 15 sampai 25 mm Hg, dan peningkatan tekanan darah ini mengembalikan keluaran garam dan air oleh ginjal kembali ke normal walaupun ada kelebihan aldosteron (Gambar 77-3).




**Gambar 77-3** Pengaruh infus aldosteron pada tekanan, arteri, volume cairan ekstraselular, dan ekskresi natrium pada anjing. Walaupun aldosteron diinfus pada kecepatan yang akan meningkatkan konsentrasi plasma sampai sekitar 20 kali normal, perhatikan "pelolosan" retensi natrium pada hari kedua infus ketika peningkatan tekanan arteri dan ekskresi natrium urine kembali menjadi normal. (Digambar dari data pada Hall JE, GrangerJP, Smith MJ Jr, dkk: Role of hemodynamics and arterial pressure in aldoslerone "escape." Hypertension 6 (suppl0:1-1834-192, 1984.)

Kembalinya ekskresi air dan garam kembali ke normal oleh ginjal sebagai akibat dari natriuresis dan diuresis tekanan disebut sebagai *pelolosan aldosteron (aldosterone escape)*. Setelah itu, kecepatan perolehan garam dan air oleh tubuh adalah nol, dan keseimbangan dipertahankan antara ambilan dan keluaran garam dan air oleh ginjal walaupun aldosteron berlebihan terus berlanjut. Tetapi, untuk sementara waktu orang tersebut sudah mengalami hipertensi, yang berlangsung selama orang tersebut terpapar dengan aldosteron berkadar tinggi.

Sebaliknya, ketika sekresi aldosteron menjadi nol, sejumlah besar garam hilang dalam urine, tidak hanya mengurangi jumlah natrium klorida di dalam cairan ekstraselular tetapi juga mengurangi volume cairan ekstraselular. Hasilnya adalah dehidrasi cairan ekstraselular yang sangat berat dan volume darah yang rendah, mengarah kepada *syok sirkulasi.* Tanpa pengobatan, keadaan ini biasanya akan menyebabkan kematian dalam beberapa hari setelah kelenjar adrenal tiba-tiba menghentikan sekresi aldosteron.

**Aldosteron Berlebihan Menyebabkan Hipokalemia dan Kelemahan Otot; Terlalu Sedikit Aldosteron Menyebab kan Hiperkalemia dan Keracunan Jantung.** Aldosteron berlebihan tidak hanya menyebabkan hilangnya ion kalium secara berlebihan dari cairan ekstraselular ke dalam urine namun juga merangsang pengangkutan kalium dan cairan ekstraselular ke dalam banyak sel tubuh. Oleh karena itu, sekresi aldosteron berlebihan seperti yang terjadi pada beberapa tumor adrenal,-

dapat menyebabkan penurunan besar-besaran konsentrasi kalium plasma, kadang-kadang akan menurunkan konsentrasi tersebut dari nilai normal 4,5 mEq/L sampai serendah 2 mEq/ L. Keadaan ini disebut sebagai *hipokalemia*. Bila konsentrasi ion kalium turun sampai kira-kira di bawah setengah nilai normalnya, kelemahan otot yang berat sering timbul. Keadaan ini disebabkan oleh timbulnya perubahan eksitasi listrik membran saraf dan membran serabut otot (lihat Bab 5), yang akan mencegah penjalaran potensial aksi yang normal.

Sebaliknya, bila ada defisiensi aldosteron, maka besarnya konsentrasi ion kalium dalam cairan ekstraselular akan meningkat sampai jauh di atas nilai normal. Bila kenaikannya mencapai 60 sampai 100 persen di atas nilai normal, keracunan jantung yang berat, meliputi kelemahan kontraksi jantung dan timbulnya aritmia jantung, akan menjadi lebih jelas; konsentrasi kalium yang secara berangsur-angsur meningkat lebih tinggi tidak terelakan lagi akan menyebabkan gagal jantung.

**Aldosteron Berlebihan Meningkatkan Sekresi Ion Hidrogen Tubulus, dan Menyebabkan Alkalosis.** Aldosteron tidak hanya menyebabkan sekresi kalium ke dalam tubulus untuk ditukar dengan reabsorpsi natrium di dalam sel prinsipalis tubulus koligens ginjal tetapi juga menyebabkan sekresi ion hidrogen yang ditukar dengan natrium di dalam sel *interkalatus* tubulus koligens korteks. Penurunan konsentrasi ion hidrogen dalam cairan ekstraselular ini menimbulkan keadaan alkalosis metabolik.

## Aldosteron Merangsang Transpor Natrium dan Kalium di Kelenjar Keringat, Kelenjar Liur, dan Set Epitel Usus

Pengaruh aldosteron terhadap kelenjar keringat dan kelenjar liur hampir mirip dengan pengaruhnya terhadap tubulus ginjal. Kedua kelenjar ini mengeluarkan sekresi yang terutama mengandung banyak sekali natrium klorida, tetapi saat melewati duktus ekskretorius, sebagian besar natrium klorida direabsorbsi sedangkan ion kalium dan ion bikarbonat akan disekresi. Aldosteron sangat meningkatkan reabsorpsi natrium klorida dan sekresi kalium oleh duktus tersebut. Efek aldosteron terhadap kelenjar keringat penting untuk menyimpan garam tubuh dalam lingkungan yang panas, dan efeknya terhadap kelenjar liur adalah menyimpan garam ketika liur hilang secara berlebihan.

Aldosteron juga sangat meningkatkan absorpsi natrium oleh usus, terutama di dalam kolon, yang mencegah hilangnya natrium di dalam tinja. Sebaliknya, bila tidak ada aldosteron, absorpsi natrium dapat menjadi sangat buruk, yang menuju kepada kegagalan absorbsi klorida dan anion lain serta air. Natrium klorida dan air yang tidak diabsorbsi kemudian menyebabkan diare, disertai kehilangan garam lebih lanjut dari tubuh.

## Mekanisme Selular Kerja Aldosteron

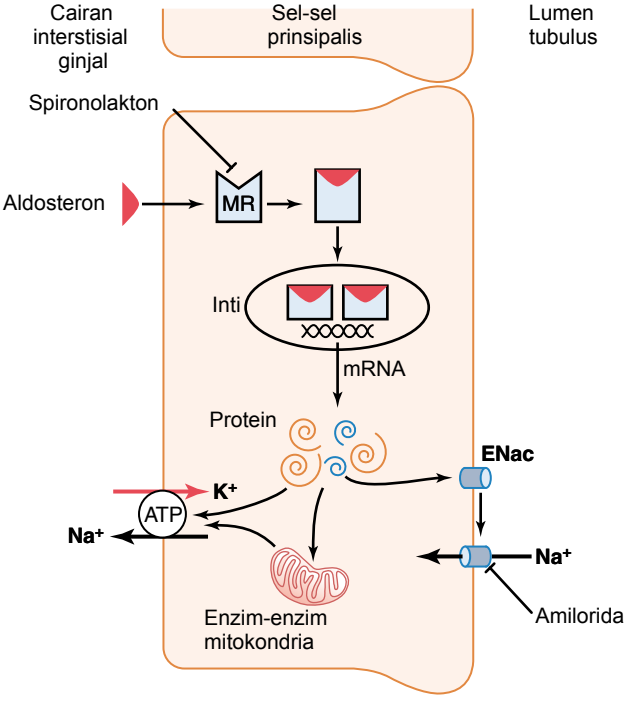
Walaupun selama bertahun-tahun kita telah mengetahui seluruh efek mineralokortikoid terhadap tubuh, namun mekanisme kerja molekuler aldosteron terhadap sel-sel tubular untuk meningkatkan pengangkutan natrium tidak sepenuhnya dipahami. Akan tetapi, rangkaian peristiwa yang menimbulkan peningkatan reabsorpsi natrium tampaknya sebagai berikut.

Pertama, oleh karena kemudahannya larut dalam lemak pada membran sel, maka aldosteron mudah berdifusi ke dalam sel-sel epitel tubulus.

Kedua, dalam sitoplasma sel-sel tubulus, aldosteron akan berikatan dengan protein *reseptor mineralokortikoid* sitoplasma yang sangat spesifik (MR) (Gambar 77-4), yaitu protein yang mempunyai konfigurasi stereomolekular yang hanya membolehkan aldosteron atau senyawa yang mirip dengan aldosteron berikatan dengan protein reseptor tersebut. Meskipun reseptor MR sel epitel tubulus ginjal juga mempunyai daya ikat yang tinggi terhadap kortisol, enzim 11β- hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2 normal mengubah hampir sebagian besar kortisol menjadi kortison, yang tidak dapat berikatan dengan reseptor MR, seperti telah dijelaskan sebelumnya.

Ketiga, kompleks reseptor-aldosteron atau produk dari kompleks ini berdifusi ke dalam inti sel yang akan mengadakan perubahan-perubahan selanjutnya, dan akhirnya menginduksi satu atau lebih gugus spesifik DNA untuk membentuk satu atau beberapa jenis RNA caraka yang berkaitan dengan proses pengangkutan natrium dan kalium.

Keempat, RNA caraka berdifusi kembali ke dalam sitoplasma, yaitu saat RNA caraka bekerja bersama dengan ribosom dan menyebabkan terbentuknya protein. Protein yang terbentuk merupakan campuran dari (1) satu atau lebih enzim dan (2) protein transpor membran, yang kerja samanya dibutuhkan untuk transpor natrium, kalium, dan hidrogen melalui membran sel (lihat Gambar 77-4). Salah satu enzim yang terutama ditingkatkan adalah *natrium-kalium adenosin trifosfatase*, yang bekerja sebagai bagian utama dari pompa pertukaran natrium dan kalium pada *membran*




**Gambar 77-4** Jaras sinyal sel epitel yang responsif terhadap aldosteron. ENaC, epithelial sodium channel proteins; MR, reseptor mineralokortikoid. Pengaktifan MR oleh aldosteron dapat bedawanan dengan spironolakton. Amilorida adalah obat yang dapat digunakan untuk menghambat ENaC.

basolateral sel tubulus ginjal. Protein lain yang mungkin sama pentingnya, merupakan suatu protein kanal epitel untuk natrium-(ENaC) yang dimasukkan ke dalam membran luminal dari sel tubulus ginjal yang sama sehingga membuat ion natrium dapat berdifusi dengan cepat dari lumen tubulus masuk ke dalam sel; kemudian natrium selanjutnya dipompa oleh pompa natrium-kalium yang terletak di dalam membran basolateral sel.

Jadi, sebenarnya aldosteron tidak mempunyai efek utama yang segera pada pengangkutan natrium; namun, pengaruh ini harus menunggu timbulnya rangkaian peristiwa yang menyebabkan terbentuknya bahan-bahan spesifik intrasel yang dibutuhkan untuk pengangkutan natrium. Dibutuhkan waktu kira-kira 30 menit lamanya sebelum RNA yang baru muncul, dan dibutuhkan waktu kira-kira 45 menit sebelum kecepatan pengangkutan natrium mulai meningkat; efek maksimumnya akan tercapai hanya dalam waktu beberapa jam sesudahnya.

### Kemungkinan Kerja Nongenomik Aldosteron dan Hormon Steroid Lainnya

Penelitian terkini menduga bahwa banyak steroid, termasuk aldosteron, menimbulkan tidak hanya perkembangan efek *genomik* yang lambat, yang mempunyai masa laten 60 sampai 90 menit dan membutuhkan transkripsi gen untuk sintesis protein, namun juga efek *nongenomik* yang lebih cepat yang berlangsung dalam hitungan beberapa detik sampai menit.

Kerja nongenomik tersebut diyakini diperantarai oleh pengikatan steroid ke reseptor membran sel yang bergandengan dengan sistem caraka kedua, mirip dengan yang digunakan untuk transduksi sinyal hormon peptida. Contohnya, aldosteron telah menunjukkan dapat meningkatkan pembentukan cAMP di sel otot polos pembuluh darah dan sel epitel tubulus koligens ginjal dalam waktu kurang dari 2 menit, waktu yang sangat singkat untuk transkripsi gen dan sintesis protein yang baru. Pada jenis sel lainnya, aldosteron menunjukkan dapat meningkatkan sistem caraka kedua fosfatidilinositol secara cepat. Namun, struktur tepat dari reseptor yang bertanggung jawab pada efek aldosteron yang cepat belum ditentukan, dan kepentingan fisiologis kerja nongenomik dan steroid juga tidak dimengerti dengan jelas.

### Pengaturan Sekresi Aldosteron

Pengaturan sekresi aldosteron sangat berkaitan dengan pengaturan besarnya konsentrasi elektrolit dalam cairan ekstraselular, volume cairan ekstraselular, volume darah, tekanan arteri, dan berbagai aspek khusus fungsi lainnya sehingga sulit untuk membicarakan pengaturan sekresi aldosteron tanpa mengaitkan faktor-faktor di atas. Pokok bahasan ini telah disajikan dengan sangat detail di Bab 28 dan 29, sehingga kiranya para pembaca dapat mengulang kembali bab tersebut. Akan tetapi, di sini perlu disajikan lagi beberapa data yang berguna dan penting dalam pengaturan sekresi aldosteron.

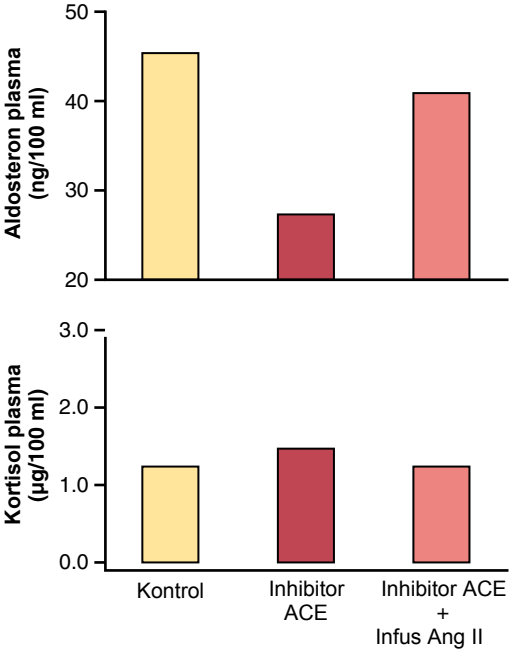
Pengaturan sekresi aldosteron sel-sel zona glomerulosa hampir sama sekali tidak berhubungan dengan hormon kortisol zona fasikulata dan androgen zona retikularis.

Dikenal empat faktor yang memainkan peran penting dalam pengaturan aldosteron. Menurut urutan manfaatnya, keempat faktor tersebut adalah sebagai berikut.

1. Peningkatan konsentrasi ion kalium di dalam cairan ekstraselular sangat *meningkatkan* sekresi aldosteron.
2. Peningkatan konsentrasi angiotensin II di dalam cairan ekstraselular juga sangat *meningkatkan* sekresi aldosteron.
3. Peningkatan konsentrasi ion natrium di dalam cairan ekstraselular *sangat sedikit menurunkan* sekresi aldosteron.
4. ACTH dari kelenjar hipofisis anterior diperlukan untuk sekresi aldosteron tetapi dalam sebagian besar kondisi fisiologis, mempunyai efek yang kecil dalam mengatur kecepatan sekresinya.

Dari faktor-faktor tersebut, *konsentrasi ion kalium* dan sistem sistem renin-angiotensin sejauh ini merupakan faktor yang paling kuat dalam mengatur sekresi aldosteron. Sedikit peningkatan persentase konsentrasi kalium dapat menyebabkan beberapa kali peningkatan sekresi aldosteron. Selain itu, aktivasi sistem renin-angiotensin, biasanya sebagai respons terhadap berkurangnya aliran darah ke ginjal atau karena kehilangan natrium, dapat menyebabkan peningkatan sekresi aldosteron beberapa kali lipat. Selanjutnya, aldosteron akan bekerja pada ginjal dengan (1) membantu ginjal mengeluarkan kelebihan ion kalium, serta (2) meningkatkan volume darah dan tekanan arteri, jadi mengembalikan sistem renin angiotensin ke tingkat aktivitas normal. Mekanisme pengaturan umpan balik ini penting untuk mempertahankan kehidupan, dan pembaca diharapkan merujuk kembali ke Bab 27 dan 29 untuk memperoleh pemahaman yang lebih lengkap mengenai fungsi aldosteron.

Gambar 77-5 memperlihatkan efek terhadap konsentrasi aldosteron plasma yang disebabkan oleh penghambatan pemben-




Gambar 77-5 Pengaruh memperlakukan anjing yang kekura-ngan natrium dengan inhibitor enzim pengubah-angiotensin (ACE inhibitor) selama 7 hari untuk menghambat pembentukan angiotensin II (Ang II) dan menginfus Ang II eksogen untuk mengembalikan kadar Ang II plasma setelah pemberian ACE inhibitor. Perhatikan bahwa penghambatan pembentukan Ang II akan mengurangi konsentrasi aldosteron plasma dengan sedikit pengaruh pada kortisol, menunjukkan bahwa Ang II berperan penting dalam merangsang sekresi aldosteron selama kekurangan natrium. (Digambar dari data pada Hall J,. Guyton AC, Smith MJ Jr. dkk: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237:F424, 1979.)

tukan angiotensin II oleh inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) setelah diet rendah natrium selama beberapa minggu yang meningkatkan konsentrasi aldosteron plasma. Perhatikan bahwa penghambatan pembentukan angiotensin II secara bermakna akan menurunkan konsentrasi aldosteron dalam plasma tanpa mengubah konsentrasi kortisol secara nyata; hal ini menunjukkan bahwa angiotensin II berperan penting dalam merangsang sekresi aldosteron ketika asupan natrium dan volume cairan ekstraselular diturunkan.

Sebaliknya, efek konsentrasi ion natrium semata dan ACTH dalam mengatur sekresi aldosteron biasanya kecil. Walaupun demikian, penurunan konsentrasi ion natrium cairan ekstraselular sebesar 10 sampai 20 persen, seperti yang terjadi pada kasus yang jarang, mungkin dapat meningkatkan sekresi aldosteron sekitar 50 persen. MengenaiACTH, bila terdapat bahkan sejumlah kecil ACTH yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior, biasanya cukup untuk membuat kelenjar adrenal menyekresikan berapa pun jumlah aldosteron yang dibutuhkan, tetapi tidak adanya ACTH secara menyeluruh dapat mengurangi sekresi aldosteron secara bermakna. Oleh karena itu, nampaknya ACTH memegang peran "mempermudah" (permisif) pengaturan sekresi aldosteron.

## Fungsi Glukokortikoid

Walaupun hormon mineralokortikoid bisa menyelamatkan hidup seekor hewan yang sudah dibuang kelenjar adrenalnya, hewan itu masih terlihat jauh dari normal. Sebaliknya, sistem metabolisme hewan tersebut untuk penggunaan protein, karbohidrat, dan lemak tetap sangat kacau. Selanjutnya, hewan itu menjadi tidak tahan terhadap berbagai stres fisik atau bahkan berbagai stres mental, dan penyakit yang ringan saja seperti infeksi saluran pernapasan sudah dapat menyebabkan kematian. Oleh karena itu, seperti halnya hormon mineralokortikoid, hormon glukokortikoid dikatakan mempunyai fungsi yang sama pentingnya dalam memperpanjang hidup seekor hewan. Hal ini akan diterangkan di bagian berikutnya.

Sedikitnya 95 persen aktivitas glukokortikoid dari sekresi adrenokortikoid merupakan hasil sekresi *kortisol*, yang dikenal juga sebagai *hidrokortison*. Selain terhadap penjelasan ini, sejumlah kecil aktivitas glukokortikoid yang cukup bermakna disediakan oleh *kortikosteron*.

### Efek Kortisol terhadap Metabolisme Karbohidrat

**Perangsangan Glukoneogenesis.** Sejauh ini efek metabolik yang paling terkenal dari kortisol dan glukokortikoid lainnya terhadap metabolisme adalah kemampuannya untuk merangsang proses glukoneogenesis (pembentukan karbohidrat dari protein dan beberapa zat lain) oleh hati, sering kali meningkatkan kecepatan glukoneogenesis sebesar 6 sampai 10 kali lipat. Keadaan ini terutama disebabkan oleh dua efek kortisol.

1. *Kortisol meningkatkan enzim-enzim yang dibutuhkan untuk mengubah asam-asam amino menjadi glukosa dalam sel-sel hati.* Hal ini dihasilkan dari efek glukokortikoid untuk mengaktifkan transkripsi DNA di dalam inti sel hati dengan cara yang sama seperti fungsi aldosteron di dalam sel-sel tubulus ginjal, disertai dengan pembentukan RNA caraka yang selanjutnya dapat dipakai untuk menyusun enzim-enzim yang dibutuhkan dalam proses glukoneogenesis.
2. *Kortisol menyebabkan pengangkutan asam-asam amino dari jaringan ekstrahepatik, terutama dari otot.* Akibatnya, semakin banyak asam amino tersedia dalam plasma untuk masuk dalam proses glukoneogenesis di hati dan oleh karena itu akan meningkatkan pembentukan glukosa.

Salah satu efek peningkatan glukoneogenesis adalah sangat memeningkatnya jumlah penyimpanan glikogen dalam sel-sel hati. Pengaruh kortisol tersebut membuat hormon glikolitik lain, seperti epinefrin dan glukagon memobilisasi glukosa pada saat diperlukan nanti, seperti pada keadaan di antara makan.

**Penurunan Pemakaian Glukosa oleh Sel.** Kortisol juga menyebabkan penurunan kecepatan pemakaian glukosa oleh kebanyakan sel tubuh. Walaupun penyebab penurunan ini tidak diketahui, sebagian besar ahli fisiologi percaya bahwa pada suatu tempat yang terletak di antara tempat masuknya glukosa ke dalam sel dan tempat pecahnya yang terakhir, kortisol secara langsung memperlambat kecepatan pemakaian glukosa. Dugaan mekanisme ini didasarkan pada pengamatan yang menunjukkan bahwa glukokortikoid menekan proses oksidasi nikotinamid-adenin-dinukleotida (NADH) untuk membentuk $NAD^+$. Oleh karena NADH harus dioksidasi agar menimbulkan glikolisis, efek ini dapat berperan dalam mengurangi pemakaian glukosa oleh sel.

**Peningkatan Konsentrasi Glukosa Darah, dan "Diabetes Adrenal".** Peningkatan kecepatan glukoneogenesis dan berkurangnya kecepatan pemakaian glukosa oleh sel-sel dapat meningkatkan konsentrasi glukosa darah. Peningkatan glukosa darah selanjutnya merangsang sekresi insulin. Peningkatan kadar plasma insulin, walaupun demikian, menjadi tidak efektif dalam menjaga glukosa plasma seperti ketika dalam kondisi normal. Oleh karena alasan yang belum sepenuhnya jelas, tingginya kadar glukokortikoid menurunkan sensitivitas banyak jaringan, terutama otot rangka dan jaringan lemak, terhadap efek perangsangan insulin pada ambilan dan pemakaian glukosa. Satu penjelasan yang mungkin adalah bahwa kadar asam lemak yang tinggi, disebabkan pengaruh glukokortikoid memobilisasi lipid dari simpanan lemak, dapat merusak kerja insulin pada jaringan. Dengan cara ini, sekresi glukokortikoid berlebihan dapat menimbulkan gangguan metabolisme karbohidrat dengan cara yang sama, yang ditemukan pada pasien dengan kadar hormon pertumbuhan berlebih.

Peningkatan konsentrasi gula darah kadang cukup besar (50 persen atau lebih di atas normal) yang merupakan suatu keadaan yang disebut *diabetes adrenal*. Pada diabetes adrenal, pemberian insulin hanya sedikit menurunkan tingginya konsentrasi glukosa darah-tidak sebanyak seperti pada diabetes pankreatik karena jaringan bersifat resistan terhadap pengaruh insulin.

### Efek Kortisol terhadap Metabolisme Protein

**Pengurangan Protein Sel.** Salah satu efek utama kortisol terhadap sistem metabolisme tubuh adalah kemampuannya untuk mengurangi penyimpanan protein di seluruh sel tubuh, kecuali protein dalam hati. Keadaan ini disebabkan oleh berkurangnya sintesis protein dan meningkatnya katabolisme protein yang sudah ada di dalam sel. Kedua efek ini mungkin sebagian merupakan akibat berkurangnya pengangkutan asam amino ke dalam jaringan ekstrahepatik, seperti yang akan dibicarakan nanti; keadaan ini mungkin bukan merupakan satu-satunya penyebab,-

oleh karena kortisol juga menekan pembentukan RNA dan sintesis protein selanjutnya di sebagian besar jaringan ekstrahepatik, terutama di otot dan jaringan limfoid.

Bila kelebihan kortisol sangat banyak, otot dapat menjadi begitu lemah sehingga orang tersebut tidak dapat berdiri dari jongkok. Fungsi imunitas jaringan limfoid dapat menurun hingga sedikit kurang dari normal.

**Kortisol Meningkatkan Protein Hati dan Protein Plasma.** Bersamaan dengan berkurangnya protein di seluruh tubuh, ternyata protein di dalam hati justru meningkat. Selanjutnya, protein plasma (yang dihasilkan oleh hati dan kemudian dilepaskan ke dalam darah) juga akan meningkat. Peningkatan ini merupakan pengecualian dari penurunan protein yang terjadi di bagian tubuh yang lain. Dipercayai bahwa perbedaan ini dihasilkan oleh suatu efek yang memungkinkan kortisol meningkatkan pengangkutan asam amino ke dalam sel-sel hati (tetapi bukan ke dalam sebagian besar sel-sel lain) dan meningkatkan jumlah enzim-enzim hati yang dibutuhkan untuk sintesis protein.

**Peningkatan Asam Amino Darah, Berkurangnya Pengangkutan Asam Amino ke Sel-Sel Ekstrahepatik, dan Peningkatan Pengangkutan Asam Amino ke Sel-Sel Hati.** Penelitian terkini pada jaringan yang diisolasi menunjukkan bahwa kortisol menekan pengangkutan asam amino ke dalam sel-sel otot dan mungkin juga ke sel-sel ekstrahepatik lainnya.

Berkurangnya asam amino yang diangkut ke sel-sel ekstrahepatik akan mengurangi konsentrasi asam amino intrasel dan akibatnya akan mengurangi sintesis protein. Namun proses katabolisme protein yang terjadi di dalam sel terus melepaskan asam amino dari protein yang sudah ada, dan asam amino ini akan berdifusi keluar dari sel-sel untuk meningkatkan konsentrasi asam amino dalam plasma. Oleh karena itu, kortisol *memobilisasi asam amino dari jaringan-jaringan nonhepatik* sehingga mengurangi simpanan protein di dalam jaringan.

Konsentrasi asam amino yang meningkat dalam plasma peningkatan pengangkutan asam amino oleh kortisol ke dalam sel-sel hati dapat juga berperan dalam meningkatkan pemakaian asam amino oleh hati yang menyebabkan timbulnya pengaruh seperti (1) peningkatan kecepatan deaminasi asam amino oleh hati, (2) peningkatan sintesis protein dalam hati, (3) peningkatan pembentukan protein plasma oleh hati, dan (4) peningkatan perubahan asam amino menjadi glukosa yaitu, meningkatkan glukoneogenesis. Jadi, mungkin sebagian besar efek kortisol terhadap sistem metabolisme tubuh terutama berasal dari kemampuan kortisol untuk memobilisasi asam amino dari jaringan perifer, sementara pada waktu yang sama meningkatkan enzim-enzim hati yang dibutuhkan untuk menimbulkan efek hepatik.

## Effects of Cortisol on Fat Metabolism

**Mobilisasi Asam Lemak.** Dengan pola yang sangat mirip dengan pola yang dipakai oleh kortisol untuk meningkatkan mobilisasi asam amino dari otot, kortisol juga meningkatkan mobilisasi asam lemak dari jaringan lemak. Peristiwa ini akan meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas di dalam plasma, yang juga akan meningkatkan pemakaiannya untuk energi. Kortisol tampaknya juga memiliki efek langsung untuk meningkatkan oksidasi asam lemak di dalam sel.

Mekanisme apa yang dipakai oleh kortisol untuk meningkatkan mobilisasi asam lemak masih belum sepenuhnya diketahui. Akan tetapi, sebagian efek ini mungkin dihasilkan dari berkurangnya pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel lemak. Ingatlah bahwa *a*-gliserofosfat, yang berasal dari glukosa, dibutuhkan untuk penyimpanan dan mempertahankan jumlah trigliserida di dalam sel-sel lemak. Bila bahan ini tidak ada maka sel-sel lemak itu akan mulai melepaskan asam-asam lemaknya.

Peningkatan mobilisasi lemak oleh kortisol, digabungkan dengan peningkatan oksidasi asam lemak di dalam sel, membantu menggeser sistem metabolisme sel dan penggunaan glukosa untuk energi menjadi penggunaan asam lemak. Akan tetapi, mekanisme kortisol ini membutuhkan waktu beberapa jam untuk bekerja penuh tidak secepat atau sekuat efek pergeseran yang disebabkan oleh penurunan insulin, yang akan kita bicarakan di Bab 78. Walaupun demikian, peningkatan penggunaan asam lemak untuk energi metabolisme merupakan faktor penting untuk penyimpanan glukosa tubuh dan glikogen jangka panjang.

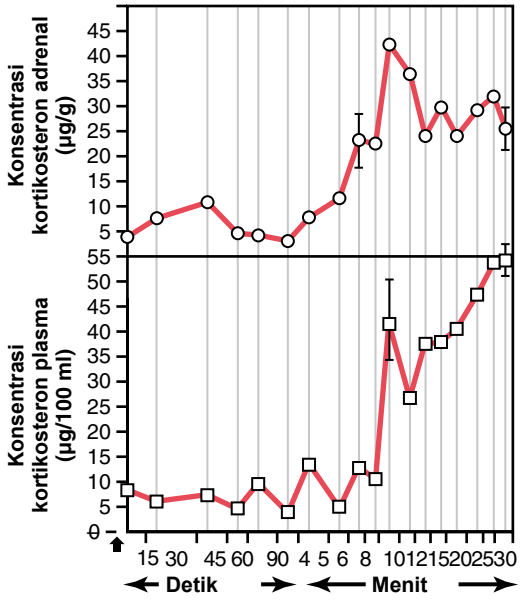
**Obesitas akibat Kortisol Berlebihan.** Walaupun kortisol dapat menyebabkan timbulnya mobilisasi asam lemak secukupnya dari jaringan lemak, banyak pasien yang kelebihan sekresi kortisol sering kali menderita kegemukan yang khas, dengan penumpukan lemak yang berlebihan di daerah dada dan di daerah kepalanya, sehingga badannya seperti sapi dan wajah bulat "*moon* face."Walaupun penyebabnya tidak diketahui, ada pendapat yang mengatakan bahwa kegemukan ini disebabkan oleh perangsangan asupan bahan makanan secara berlebihan, disertai pembentukan lemak di beberapa jaringan tubuh yang berlangsung lebih cepat daripada mobilisasi dan oksidasinya.

## Kortisol Penting dalam Mengatasi Stres dan Peradangan

Hampir semua jenis stres, apakah bersifat fisik atau neurogenik, menyebabkan peningkatan sekresi ACTH dengan segera dan bermakna oleh kelenjar hipofisis anterior yang diikuti dengan peningkatan sekresi hormon adrenokortikoid berupa kortisol dalam waktu beberapa menit. Hal ini diperlihatkan secara dramatis oleh penelitian yang ditunjukkan pada Gambar 77-6, ketika pembentukan kortisol dan sekresi kortisol meningkat enam kali lipat pada seekor tikus dalam waktu 4 sampai 20 menit setelah fraktur kedua tulang kakinya.

Beberapa jenis stres yang meningkatkan pelepasan kortisol adalah sebagai berikut.

1. Hampir semua jenis trauma
2. Infeksi
3. Kepanasan atau kedinginan yang hebat
4. Penyuntikan norepinefrin dan obat-obat simpatomimetik lainnya
5. Pembedahan
6. Penyuntikan bahan yang bersifat nekrotikans di bawah kulit
7. Mengekang seekor binatang sehingga tidak dapat bergerak
8. Hampir setiap penyakit yang menyebabkan kelemahan




**Gambar 77-6** Reaksi cepat korteks adrenal seekor tikus terhadap stres yang diakibatkan patah tulang tibia dan fibula saat detik nol. (Pada tikus, kortikosteron disekresikan menggantikan kortisol) (Sumbangan Drs. Guillemin, Dear, dan Lipscomb.)

Walaupun kita sudah mengetahui bahwa sekresi kortisol sering kali sangat meningkat dalam keadaan stres, kita masih belum yakin mengapa hal ini sangat bermanfaat bagi binatang tersebut. Salah satu kemungkinannya adalah bahwa glukokortikoid dapat menyebabkan pengangkutan asam amino dan lemak dengan cepat dari cadangan sel-selnya, sehingga dapat dipakai untuk energi dan sintesis senyawa lain, termasuk glukosa, yang dibutuhkan oleh berbagai jaringan tubuh yang berbeda. Memang, sudah jelas diketahui dari beberapa penelitian bahwa jaringan-jaringan yang rusak, yang sementara kekurangan protein, dapat menggunakan asam amino baru yang tersedia untuk membentuk protein baru yang penting untuk kehidupan sel. Selain itu, asam-asam amino itu mungkin dipergunakan untuk menyintesis beberapa bahan intrasel penting lain misalnya purin, pirimidin, dan fosfat kreatin, yang berguna untuk mempertahankan kehidupan sel dan reproduksi sel-sel baru.

Namun semuanya ini hanya merupakan dugaan saja. Dugaan ini hanya didukung oleh kenyataan bahwa kortisol biasanya tidak memobilisasi protein-protein dasar fungsional sel-sel, seperti protein kontraktil otot dan protein neuron, sampai hampir semua protein lainnya sudah dilepaskan. Efek khusus kortisol dalam memobilisasi protein yang labil ini dapat menyebabkan tersedianya asam amino yang berguna bagi sel untuk menyintesis bahan-bahan yang berguna untuk hidup.

## Efek Anti-inflamasi Kortisol Kadar Tinggi

Bila jaringan rusak akibat trauma, infeksi bakteri, atau peristiwa lain, maka jaringan itu hampir selalu akan "meradang:' Pada beberapa keadaan, seperti artritis reumatoid, radang ini justru lebih merusak daripada trauma atau penyakit penyebabnya sendiri. Pemberian kortisol dalam jumlah besar biasanya dapat menghambat proses inflamasi ini atau malah dapat membalikkan sebagian besar efeknya segera ketika proses inflamasi mulai terjadi. Sebelum kita mencoba menjelaskan cara yang dipakai oleh kortisol untukmenghambat proses inflamasi, marilah kita mengulang dulu tahap-tahap dasar proses inflamasi, yang telah dibicarakan dengan detail di Bab 33.

Ada lima tahap utama terjadinya inflamasi: (1) sel-sel jaringan yang rusak melepaskan bahan-bahan kimia yang akan mengaktifkan proses inflamasi bahan-bahan kimia seperti histamin, bradikinin, enzim proteolitik, prostaglandin, dan leukotrien; (2) peningkatan aliran darah di daerah yang meradang yang disebabkan oleh pelepasan beberapa produk jaringan, suatu efek yang disebut eritema; (3) kebocoran banyak sekali plasma yang hampir murni keluar dari pembuluh kapiler masuk ke daerah yang meradang karena meningkatnya permeabilitas kapiler, yang akan diikuti dengan membekunya cairan jaringan, sehingga menyebabkan timbulnya *edema tipe nonpitting*; (4) infiltrasi leukosit ke daerah radang tersebut; dan (5) Setelah berhari-hari atau berminggu-minggu, penyembuhan jaringan, yang sering kali disertai dengan pertumbuhan jaringan fibrosa ke arah dalam.

Bila ada banyak sekali kortisol yang disekresikan atau yang diinjeksikan pada seseorang, maka kortisol mempunyai dua efek dasar anti-inflamasi: (1) kortisol dapat menghambat tahap awal proses inflamasi bahkan sebelum inflamasi itu sendiri mulai terjadi, atau (2) bila proses inflamasi sudah dimulai, proses ini akan menyebabkan resolusi inflamasi yang cepat dan meningkatkan kecepatan penyembuhan. Efek ini dapat dijelaskan lebih lanjut sebagai berikut.

**Kortisol Mencegah Perkembangan Inflamasi dengan Menstabilkan Lisosom dan Efek yang Lain.** Kortisol mempunyai efek berikut ini dalam mencegah proses inflamasi:

1. *Kortisol menstabilkan membran lisosom.* Hal ini merupakan salah satu efek anti-inflamasi kortisol yang paling penting, karena kortisol membuat membran lisosom intrasel menjadi lebih sulit pecah daripada keadaan normal. Oleh karena itu, sebagian besar enzim proteolitik yang dilepaskan oleh sel-sel yang rusak untuk menimbulkan inflamasi, yang terutama disimpan datam lisosom, dilepaskan dalam jumlah yang sangat berkurang.
2. *Kortisol menurunkan permeabilitas kapiler,* mungkin sebagai efek sekunder dari penurunan pelepasan enzim proteolitik. Hal ini mencegah terjadinya kehilangan plasma ke dalam jaringan.
3. *Kortisol menurunkan migrasi sel darah putih ke daerah inflamasi dan fagositosis sel yang rusak.* Efek ini mungkin dihasilkan dari kenyataan bahwa kortisol menghilangkan pembentukan prostaglandin dan leukotrien yang jika tidak, akan meningkatkan vasodilatasi, permeabilitas kapiler, dan mobilitas sel darah putih.
4. *Kortisol menekan sistem imun, menyebabkan reproduksi limfosit menurun secara nyata.* Limfosit T terutama sangat ditekan. Selanjutnya, jumlah sel T dan antibodi yang berkurang di daerah inflamasi akan mengurangi reaksi jaringan yang jika tidak, akan memacu proses inflamasi lebih lanjut.
5. *Kortisol menurunkan demam terutama karena kortisol mengurangi pelepasan interleukin-1 dari sel darah putih,* yang merupakan salah satu perangsang utama terhadap sistem pengatur temperatur hipotalamus. Penurunan temperatur selanjutnya mengurangi derajat vasodilatasi.

Jadi, kortisol memiliki efek yang hampir menyeluruh dalam mengurangi semua akibat proses inflamasi. Berapa besar hasil dari efek kortisol yang sederhana ini dalam menstabilkan lisosom dan membran sel dibandingkan dengan efek kortisol dalam mengurangi pembentukan prostaglandin serta leukotrien dari asam arakidonat pada membran sel yang rusak dan sebaliknya, masih belum diketahui.

**Kortisol Menyebabkan Penyembuhan Inflamasi.** Bahkan setelah timbul proses inflamasi, pemberian kortisol sering kali dapat mengurangi proses inflamasi selama beberapa jam sampai beberapa hari lamanya. Efek yang segera timbul adalah penghambatan sebagian besar faktor yang meningkatkan terjadinya inflamasi. Selanjutnya, kecepatan penyembuhan juga akan ditingkatkan. Keadaan ini mungkin disebabkan oleh hal yang sama, terutama oleh faktor yang tidak diketahui, yang menyebabkan tubuh dapat melawan berbagai stres fisik ketika banyak sekali kortisol disekresikan. Keadaan ini mungkin diakibatkan oleh adanya pengangkutan asam amino dan pemakaian bahan ini untuk memperbaiki jaringan yang rusak; keadaan ini mungkin disebabkan oleh peningkatan glukoneogenesis yang membuat cadangan glukosa yang tersedia dalam sistem metabolisme kritis; atau mungkin dihasilkan dari peningkatan jumlah asam lemak yang tersedia untuk energi sel; atau keadaan ini mungkin bergantung pada adanya beberapa efek kortisol yang menginaktivasi atau membuang produk inflamasi.

Tanpa memerhatikan bagaimana tepatnya mekanisme efek anti-inflamasi dapat terjadi, efek kortisol ini memainkan peran penting dalam melawan beberapa penyakit tertentu, misal artritis reumatoid, demam rematik, glomerulonefritis akut. Semua penyakit ini mempunyai gejala khas yakni adanya inflamasi setempat yang parah, dan efek yang merusak bagi tubuh terutama disebabkan oleh adanya proses inflamasi itu sendiri dan bukan disebabkan oleh aspek-aspek lain serta penyakit tersebut.

Bila pasien penyakit ini diberi kortisol atau glukokortikoid lain, maka sebagian besar proses inflamasi akan hilang dalam waktu 24 jam. Walaupun kortisol tidak memperbaiki kondisi dasar dan penyakitnya, hanya dengan mencegah efek pengerusakan dan respons inflamasinya saja, keadaan ini sendiri sudah merupakan tindakan untuk menyelamatkan jiwa.

#### Efek Lain Kortisol

**Kortisol Menghambat Respons Inflamasi pada Reaksi Alergi.** Dasar reaksi alergi antara antigen dan antibodi tidak dipengaruhi oleh kortisol, dan bahkan beberapa efek sekunder dan reaksi alergi masih terjadi. Akan tetapi, oleh karena respons inflamasi itu bertanggung jawab terhadap banyak efek yang berat dan kadang dapat mematikan, maka pemberian kortisol yang diikuti oleh efek kortisol dalam mengurangi inflamasi dan pelepasan produk inflamasi, dapat menyelamatkan jiwa. Contohnya, kortisol sangat efektif untuk mencegah timbulnya syok atau kematian akibat reaksi anafilaksis, yang jika tidak malah akan mematikan banyak orang, seperti yang telah dijelaskan di Bab 34.

**Efek terhadap Sel Darah dan Imunitas pada Penyakit infeksi.** Kortisol mengurangi jumlah eosinofil dan limfosit di dalam darah; efek ini mulai timbul dalam waktu beberapa menit sesudah pemberian injeksi kortisol dan akan menjadi lebih jelas dalam waktu beberapa jam. Tentu saja, penemuan limfositopeni dan eosinopeni merupakan suatu kriteria diagnostik penting untuk produksi kortisol yang berlebihan oleh kelenjar adrenal.

Demikian juga, pemberian dosis besar kortisol akan menyebabkan atrofi yang bermakna pada jaringan limfoid di seluruh tubuh, yang kemudian akan mengurangi keluarnya sel-sel T dan antibodi dari jaringan limfoid. Akibatnya, tingkat kekebalan terhadap sebagian besar benda asing yang memasuki tubuh akan berkurang. Keadaan ini adakalanya dapat menimbulkan infeksi fulminan (berat) serta kematian dan penyakit yang sebenarnya tidak mematikan, misalnya tuberkulosis fulminan pada pasien yang sebelumnya sudah sembuh. Sebaliknya, kemampuan kortisol dan glukokortikoid yang lain untuk menekan imunitas membuat keduanya menjadi obat yang berguna untuk mencegah penolakan imunologis pada transplantasi (pencangkokan) jantung, ginjal, dan jaringan lain.

Kortisol juga meningkatkan produksi sel-sel darah merah lewat mekanisme yang masih belum jelas. Bila sekresi kortisol oleh kelenjar adrenal berlebihan, maka sering kali timbul polisitemia, dan sebaliknya, bila tidak ada sekresi kortisol oleh kelenjar adrenal, maka sering kali akan timbul anemia.

#### Mekanisme Selular dan Kerja Kortisol

Kortisol, seperti hormon steroid lainnya, membawa pengaruhnya dengan pertama kali berinteraksi dengan reseptor intrasel pada sel target. Oleh karena kortisol larut lemak, kortisol dapat dengan mudah berdifusi melalui membran sel setelah berada di dalam sel, kortisol berikatan dengan reseptor protein di dalam sitoplasma, dan kompleks hormon-reseptor kemudian berinteraksi dengan urutan DNA pengatur spesifik, yang disebut *elemen respons glukokortikoid,* untuk membangkitkan atau menekan transkripsi gen. Protein lain di dalam sel, disebut faktor *transkripsi*, juga diperlukan agar kompleks hormon-reseptor dapat berinteraksi secara benar dengan elemen respons glukokortikoid.

Glukokortikoid meningkatkan atau menurunkan transkripsi banyak gen untuk memengaruhi sintesis mRNA untuk protein yang memperantarai berbagai pengaruh fisiologis. Jadi, banyak efek metabolik kortisol yang tidak berlangsung segera, namun membutuhkan waktu 45 sampai 60 menit untuk disintesis, dan sampai beberapa jam atau berhari-hari untuk sepenuhnya terbentuk. Bukti terkini mengindikasikan bahwa glukokortikoid, terutama pada konsentrasi tinggi, dapat juga memiliki beberapa *efek non genomik* yang cepat pada transpor ion membran sel yang dapat menambah kegunaan terapi.

## Pengaturan Sekresi Kortisol oleh Hormon Adrenokortikotropik Kelenjar Hipofisis

**ACTH Merangsang Sekresi Kortisol.** Tidak seperti sekresi aldosteron oleh zona glomerulosa, yang terutama diatur oleh kalium dan angiotensin yang bekerja secara langsung terhadap sel-sel adrenokortikoid, sekresi kortisol hampir seluruhnya diatur oleh ACTH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. Hormon ini, yang disebut juga sebagai *kortikotropin* atau *adrenokortikotropin*, juga meningkatkan produksi androgen adrenal.

**Sifat Kimia ACTH.** ACTH sudah dapat diisolasi dalam bentuk yang murni dari kelenjar hipofisis anterior. Bahan ini merupakan polipeptida besar, yang mempunyai panjang 39 rantai asam amino. Suatu polipeptida yang lebih kecil, produk pencernaan ACTH yang mempunyai panjang 24 rantai asam amino, mempunyai semua efek keseluruhan molekul.

**Sekresi ACTH Diatur oleh Faktor Pelepas-Kortikotropin dari Hipotolamus.** Seperti hormon hipofisis lain yang sekresinya diatur oleh faktor pelepas dari hipotalamus, sekresi-

ACTH juga diatur oleh suatu faktor pelepas yang penting. Faktor pelepas ini disebut *faktor pelepas kortikotropin* (CRF). Faktor pelepas kortikotropin disekresikan ke dalam pleksus kapiler utama dari sistem portal hipofisis di eminensia mediana hipotalamus dan kemudian dibawa ke kelenjar hipofisis anterior, tempat faktor pelepas kortikotropin merangsang sekresi ACTH. CRF merupakan suatu peptida yang terdiri atas 41 asam amino. Badan sel neuron yang menyekresi CRF terutama terletak di nukleus paraventrikular hipotalamus. Nukleus ini selanjutnya menerima banyak hubungan saraf dari sistem limbik dan batang otak bagian bawah.

Bila tidak ada CRF, maka kelenjar hipofisis anterior ini hanya dapat menyekresi sedikit ACTH. Sebaliknya, sebagian besar kondisi yang menyebabkan tingginya kecepatan sekresi ACTH, mengawali sekresi ini melalui sinyal yang dimulai di daerah basal otak, termasuk hipotalamus, dan kemudian dihantarkan oleh CRF ke kelenjar hipotalamus anterior.

**ACTH Mengaktifkan Sel Adrenokortikoid untuk Memproduksi Steroid melalui Peningkatan Siklik Adenosin Monofostat (cAMP).** Efek utama ACTH terhadap sel-sel adrenokortikoid adalah mengaktifkan *adenilil siklase* dalam membran sel. Adenilil siklase ini selanjutnya akan meginduksi pembentukan cAMP dalam sitoplasma sel, mencapai efek maksimumnya dalam waktu kira-kira 3 menit. cAMP ini selanjutnya akan mengaktifkan enzim-enzim intrasel yang menyebabkan terbentuknya hormon adrenokortikoid. Hal ini merupakan contoh lain cAMP yang bekerja sebagai sistem *sinyal-caraka kedua.*

Langkah yang paling penting dari ACTH yang sudah dirangsang dalam mengatur sekresi adrenokortikoid adalah mengaktifkan enzim *protein kinase A, yang menyebabkan perubahan awal dari kolesterol menjadi pregnenolon.* Perubahan awal ini adalah langkah "pembatasan kecepatan" untuk semua hormon adrenokortikoid, yang akan menjelaskan mengapa untuk pembentukan hormon adrenokortikoid secara-normal dibutuhkan ACTH. Perangsangan dalam jangka waktu panjang pada korteks adrenal oleh ACTH tidak hanya akan meningkatkan aktivitas sekretoriknya namun juga menyebabkan hipertrofi dan proliferasi sel-sel adrenokortikoid, khususnya pada zona fasikulata dan retikularis, tempat kortisol dan androgen disekresikan.

**Gambar 77-7** Mekanisme pengaturan sekresi glukokortikoid. ACTH, hormon adrenokortikotropin; CRF, faktor pelepas korti kotropin.

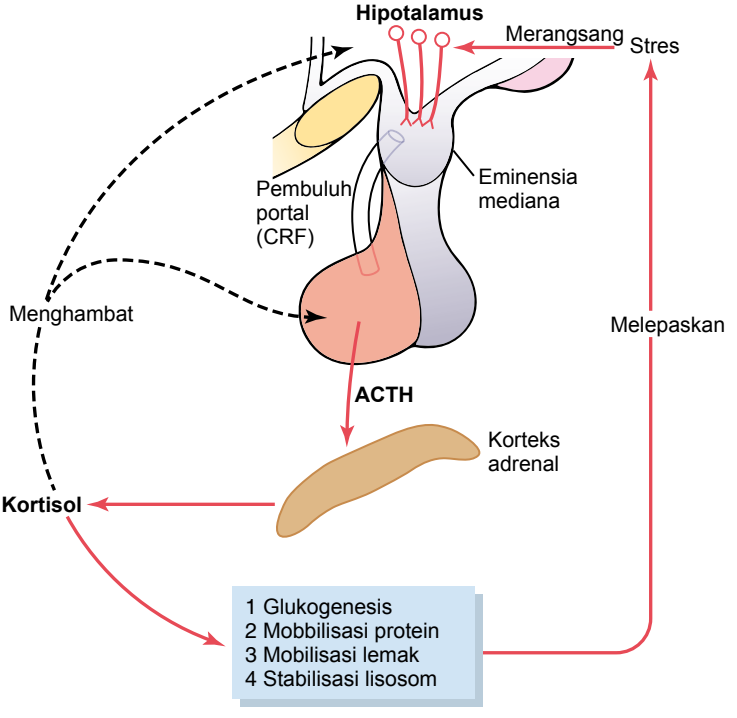
## Stres Fisiologis Meningkatkan Sekresi ACTH dan Sekresi Adrenokortikoid

Pada bagian awal bab ini telah dinyatakan, bahwa hampir setiap jenis stres fisik atau stres mental dalam waktu beberapa menit saja sudah dapat sangat meningkatkan sekresi ACTH dan akibatnya sekresi kortisol juga akan sangat meningkat, sering kali meningkat sampai 20 kali lipat. Efek ini digambarkan oleh respons sekresi adrenokortikoid yang cepat dan kuat setelah trauma pada Gambar 77-6.

Rangsang sakit yang disebabkan oleh stres fisik atau kerusakan jaringan pertama-tama dihantarkan ke pusat saraf melalui batang otak dan akhirnya ke eminensia mediana hipotalamus, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 77-7. Di sini, CRF disekresi ke dalam sistem portal hipofisis. Dalam beberapa menit, seluruh rangkaian pengaturan mengarah kepada sejumlah besar kortisol di dalam darah.

Stres mental dapat menyebabkan peningkatan cepat sekresi ACTH yang sebanding. Keadaan ini dianggap sebagai akibat dari naiknya aktivitas dalam sistem limbik, khususnya dalam regio amigdala dan hipokampus, yang kemudian menjalarkan sinyal ke bagian posterior medial hipotalamus.

**Efek Penghambatan Kortisol terhadap Hipotalamus dan Kelenjar HipofisisAnterioryang Menurunkan Sekresi ACTH.** Kortisol mempunyai efek umpan balik negatif Iangsung terhadap (1) hipotalamus untuk menurunkan pembentukan CRF, dan (2) kelenjar hipofisis anterior untuk menurunkan pembentukan ACTH. Kedua umpan balik ini membantu mengatur konsentrasi-

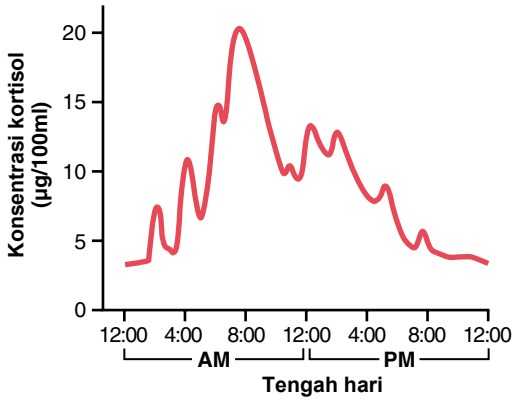


kortisol dalam plasma. Jadi, bila konsentrasi kortisol menjadi sangat tinggi, maka umpan balik ini secara otomatis akan mengurangi jumlah ACTH sehingga kembali lagi ke nilai normalnya.

## Ringkasan Sistem Pengaturan Kortisol

Gambar 77-7 menggambarkan seluruh sistem pengatur sekresi kortisol. Kunci dari pengaturan ini adalah eksitasi pada hipotalamus oleh berbagai tipe stres yang berbeda. Rangsangan stres ini mengaktifkan seluruh sistem untuk menyebabkan timbulnya pelepasan kortisol dengan cepat, dan kortisol ini selanjutnya akan menginduksi suatu rangkaian efek metabolisme yang akan langsung mengurangi sifat pengrusakan dari keadaan stres itu.

Terdapat pula umpan balik langsung dari kortisol terhadap hipotalamus dan kelenjar hipofisis anterior untuk menurunkan konsentrasi kortisol dalam plasma saat tubuh tidak mengalami stres. Akan tetapi, rangsangan stres itu sebenarnya merupakan salah satu rangsangan terkuat; rangsangan ini selalu dapat mematahkan umpan balik penghambatan langsung oleh kortisol, sehingga akan menyebabkan timbulnya eksaserbasi periodik sekresi kortisol di berbagai waktu selama satu hari (Gambar 77-8) atau pemanjangan sekresi kortisol selama keadaan stres kronis.



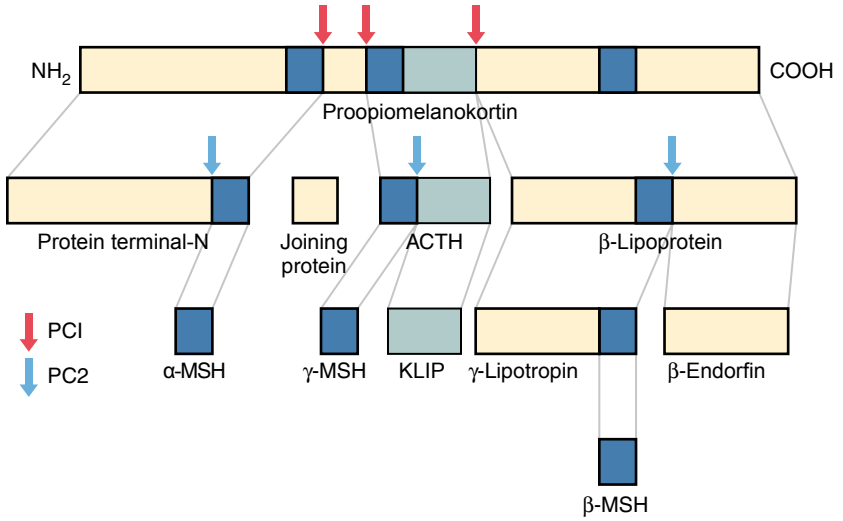

**Gambar 77-8** Pola khas konsentrasi kortisol selama sehari. Perhatikan osilasi sekresi dem ikian juga dengan gelombang sekresi yang terjadi pada waktu satu jam atau lebih sesudah bangun di pagi hari.

**Ritme Sirkadian Sekresi Glukokortikoid.** Kecepatan sekresi CRH, ACTH, dan kortisol semuanya tinggi pada awal pagi hari, tetapi rendah pada akhir sore hari, seperti yang digambarkan dalam Gambar 77-8; kadar kortisol plasma berkisar antara kadar paling tinggi kira-kira 20 µg/d1 satu jam sebelum matahari terbit di pagi hari dan paling rendah kira-kira 5 µg/d1 sekitar tengah malam. Efek ini dihasilkan dari perubahan siklus sinyal dari hipotalamus selama 24 jam, yang menimbulkan sekresi kortisol. Bila seseorang mengubah kebiasaan tidur sehari-harinya, maka akan timbul perubahan siklus ini juga. Oleh karena itu, pengukuran kadar kortisol dalam darah hanya akan berarti bila dinyatakan dalam istilah waktu dan siklus saat pengukuran itu dibuat.

## Sintesis dan Sekresi ACTH dalam Kaitannya dengan Hormon Perangsang Melanosit, Lipotropin, dan Endorfin

Saat terjadi sekresi ACTH oleh kelenjar hipofisis anterior, beberapa jenis hormon lain yang mempunyai sifat-sifat kimiawi yang serupa akan disekresikan juga secara bersamaan. Alasan untuk peristiwa ini adalah karena gen yang telah diterjemahkan untuk membentuk molekul RNA yang menyebabkan sintesis ACTH pada awalnya menyebabkan pembentukan suatu molekul protein yang lebih besar, suatu praprohormon, disebut proopiomelanokortin (POMC), yang merupakan prekursor ACTH seperti juga beberapa peptida lainnya, termasuk hormon perangsang melanosit (MSH), β-lipotropin, β-endorfin, dan beberapa lainnya (Gambar 77-9). Pada kondisi normal, tidak satu pun dari hormon-hormon ini disekresi dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan efek yang bermakna pada tubuh manusia, tetapi bila kecepatan sekresi ACTH sangat tinggi, seperti yang terjadi pada penyakit Addison, pembentukan beberapa hormon lain yang berasal dari POMC dapat pula meningkat.

Gen POMC secara aktif diterjemahkan di beberapa jaringan, termasuk sel kortikotrop hipofisis anterior, neuron POMC pada nukleus arkuata hipotalamus, sel-sel dermis, dan jaringan limfoid. Pada semua jenis sel tersebut, POMC diproses untuk membentuk rangkaian peptida yang lebih kecil. Jenis yang tepat produk yang berasal dari POMC dari jaringan tertentu bergantung pada jenis enzim pemroses yang terdapat di jaringan itu. Jadi, sel-sel kortikotrop hipofisis mengekspresikan prohormon konvertase I (PC1), dan bukan PC2, berakibat pada produksi-




**Gambar 77-9** Pembentukan proopiomelanokortin (POMC) oleh prohormon konver-tase (PC1, panah abu-abu gelap) dan PC2 (panah abu-abu terang). Ekspresi spesifik jaringan terhadap kedua enzim ini berakibat pada beragam peptida yang dibentuk di berbagai jaringan. Hipofisis anterior mengekspresikan PC1, berakibat pada pembentukan peptida terminal-N, penyatuan peptida, ACTH, dan β-lipo-tropin. Ekspresi PC2 di dalam hipotalamus mengakibatkan produksi hormon perangsang melanosit (MSH) α, β, dan y, tetapi tidak memproduksi ACTH. CLIP, peptida intermedia, mirip-kortikotropin.

peptida terminal-N, penyatuan peptida, ACTH, dan (β-lipotropin. Pada hipotalamus, ekspresi PC2 menimbulkan produksi α-, β-, and γ-MSH and β-MSH dan β-endorfin, namun bukan ACTH. Seperti telah dibahas di Bab 71, α-MSH yang dibentuk oleh neuron hipotalamus memainkan peran utama dalam pengaturan selera makan.

Pada *melanosit* yang banyak terletak di antara dermis dan epidermis kulit, MSH merangsang pembentukan pigmen hitam *melanin* dan menyebarkannya ke epidermis. Penyuntikan MSH pada seseorang selama 8 sampai 10 hari lamanya dapat mengakibatkan kulit menjadi sangat gelap. Efek ini lebih berpengaruh pada orang yang secara genetik mempunyai kulit yang gelap daripada orang yang mempunyai kulit yang lebih terang.

Pada beberapa binatang tingkat rendah, "lobus" intermedia kelenjar hipofisis, yang disebut sebagai *pars intermedia*, sangat berkembang dan terletak di antara lobus anterior dan lobus posterior kelenjar hipofisis. Lobus ini menyekresi banyak sekali MSH. Selanjutnya, sekresi hormon ini diatur secara independen oleh hipotalamus sebagai respons terhadap jumlah berkas cahaya yang diterima binatang itu atau sebagai respons terhadap faktor-faktor lingkungan lainnya. Contohnya, pada musim panas, beberapa binatang kutub utara akan menumbuhkan bulu yang berwarna gelap dan selama musim dingin, bulu tersebut akan seluruhnya menjadi putih.

ACTH, karena mengandung rangkaian MSH, mempunyai efek perangsang melanosit kira-kira sebesar 1/30 dari MSH. Lebih lanjut, karena jumlah MSH murni yang disekresikan oleh manusia itu sangat sedikit, sedangkan sekresi ACTH sangat besar, maka tampaknya ACTH jauh lebih penting daripada MSH dalam menentukan jumlah melanin kulit.

## Androgen Adrenal

Beberapa hormon seks laki-laki yang cukup aktif yang disebut *androgen adrenal* (yang paling penting di antaranya adalah *dehidroepiandrosteron*) secara terus-menerus disekresi oleh korteks adrenal, terutama selama kehidupan fetus, seperti yang akan dibicarakan secara lengkap di Bab 83. Selain itu, progesteron dan estrogen yang merupakan hormon seks perempuan, disekresikan dalam jumlah sangat sedikit.

Biasanya, androgen adrenal mempunyai efek yang lemah pada manusia. Mungkin sebagian perkembangan awal organ seks laki-laki dihasilkan dari sekresi androgen adrenal semasa kanak-kanak. Androgen adrenal juga mencetuskan efek yang ringan pada perempuan, bukan hanya pada masa sebelum masa pubertas tetapi juga selama hidup. Sebagian besar pertumbuhan rambut pubis dan rambut aksila pada wanita disebabkan oleh kerja dari hormon-hormon ini.

Pada jaringan adrenal tambahan, beberapa adrenal androgen juga akan diubah menjadi testosteron, hormon seks primer laki-laki, yang mungkin mempunyai aktivitas androgenik yang besar. Efek fisiologis androgen ini akan dibicarakan di Bab 80 sehubungan dengan fungsi seksual laki-laki.

## Kelainan Sekresi Adrenokortikoid

**Hipoadrenalisme (Insufisiensi Adrenal)—Penyakit Addison.** Penyakit Addison disebabkan oleh ketidakmampuan korteks adrenal, untuk menghasilkan hormon adrenokortikoid yang cukup, dan ini sering kali disebabkan oleh *atrofi atau cedera primer* korteks adrenal. Pada sekitar 80 persen kasus, atrofi disebabkan oleh autoimunitas terhadap korteks. Hipofungsi kelenjar adrenal juga sering kali disebabkan oleh penyakit tuberkulosis yang merusak kelenjar adrenal atau penyebaran kanker ke korteks adrenal.

Pada beberapa kasus, insufisiensi adrenal adalah sekunder dari gangguan fungsi kelenjar hipofisis, yang gagal memproduksi ACTH yang cukup. Bila keluaran ACTH terlalu rendah, produksi kortisol dan aldosteron menurun dan akhirnya, kelenjar adrenal mengalami atrofi karena kurangnya rangsangan ACTH. Insufisiensi adrenal sekunder lebih sering terjadi dibandingkan dengan penyakit Addison, yang kadang-kadang disebut *insufisiensi adrenal primer*. Gangguan pada insufisiensi adrenal yang parah adalah sebagai berikut.

Defisiensi Mineralokortikoid. Kurangnya sekresi aldosteron sangat menurunkan reabsorpsi natrium tubulus ginjal dan akibatnya akan menyebabkan hilangnya banyak ion natrium, ion klorida, dan air ke dalam urine. Hasil akhirnya adalah sangat berkurangnya volume cairan ekstraselular. Selanjutnya, pasien akan mengalami hiponatremia, hiperkalemia, dan asidosis ringan akibat gagalnya sekresi ion kalium dan ion hidrogen guna menggantikan reabsorpsi natrium.

Saat cairan ekstraselular berkurang, volume plasma akan turun, konsentrasi sel darah merah meningkat tajam, curah jantung dan tekanan darah menurun, dan pasien akan meninggal akibat syok Kematian ini biasanya terjadi pada pasien yang tidak diobati dalam waktu 4 hari sampai 2 minggu setelah sama sekali tidak ada sekresi mineralokortikoid.

**Defisiensi Glukokortikoid.** Hilangnya sekresi kortisol akan menyebabkan pasien dengan penyakit Addison tidak dapat mempertahankan konsentrasi normal glukosa darah di antara waktu makan, sebab pasien tidak dapat menyintesis glukosa dalam jumlah yang cukup melalui glukoneogenesis. Selanjutnya, kurangnya kortisol akan mengurangi mobilisasi protein dan lemak dari jaringan, sehingga akan menekan banyak fungsi metabolisme lain dari tubuh. Kelambanan mobilisasi energi saat tidak ada kortisol ini merupakan salah satu efek yang sangat mengganggu akibat kurangnya glukokortikoid. Bahkan, bila tersedia banyak sekali glukosa dan bahan-bahan makanan lain, otot-otot pasien tetap lemah. Hal ini menunjukkan bahwa glukokortikoid juga dibutuhkan untuk mempertahankan fungsi metabolik lain di jaringan di samping metabolisme energi.

Kurangnya sekresi glukokortikoid yang adekuat juga menyebabkan pasien penyakit Addison sangat peka terhadap efek buruk berbagai jenis stres yang berbeda, dan bahkan infeksi pernapasan yang ringan saja sudah dapat menimbulkan kematian.

**Pigmentasi Melanin.** Gejala lain pada kebanyakan pasien penyakit Addison adalah pigmentasi melanin di membran mukosa dan kulit. Melanin ini tidak selalu dideposisi dengan benar namun kadangkala dideposisi dalam bentuk bercak, dan khususnya terdapat di bagian kulit yang tipis, misalnya di membran mukosa bibir dan kulit tipis puting susu.

Penyebab deposisi melanin diduga sebagai berikut: Bila sekresi kortisol ditekan, maka umpan balik normal terhadap hipotalamus dan kelenjar hipofisis anterior juga akan tertekan, karena itu menimbulkan kecepatan sekresi ACTH yang luar biasa bersamaan dengan sekresi MSH dalam jumlah yang meningkat. Mungkin jumlah ACTH yang sangat banyak ini yang menyebabkan timbulnya sebagian besar efek pigmentasi sebab ACTH dapat merangsang pembentukan melanin oleh melanosit dengan cara yang sama seperti yang dilakukan oleh MSH.

**Pengobatan Pasien dengan Penyakit Addison.** Pasien dengan kerusakan total pada kelenjar adrenal yang tidak diobati, dalam waktu beberapa hari sampai beberapa minggu akan meninggal akibat menderita kelemahan dan biasanya karena syok sirkulasi. Namun pasien seperti itu dapat hidup bertahun-tahun bila diberi mineralokortikoid dan glukokortikoid sedikit saja setiap harinya.

**Krisis Addison.** Seperti yang telah dibahas di bagian awal bab, kadang disekresi banyak sekali glukokortikoid sebagai respons terhadap berbagai stres fisik atau stres mental yang berbeda. Pada pasien penyakit Addison, glukokortikoid yang dikeluarkan tidak akan meningkat selama stres. Namun, kapan pun terjadi trauma, penyakit, atau stres lainnya, seperti tindakan pembedahan, kejadian luar biasa, maka tampaknya pasien membutuhkan sejumlah besar glukokortikoid dengan segera, dan untuk menghindari terjadinya kematian, glukokortikoid ini harus diberikan sampai sepuluh kali lipat atau lebih daripada jumlah normal.

Kebutuhan krisis glukokortikoid ekstra dan kelemahan yang parah yang terjadi saat stres disebut sebagai *krisis Addi-son.*

### Hiperadrenalisme—Sindrom Cushing

Hipersekresi korteks adrenal akan menyebabkan timbulnya efek hormonal kompleks yang beruntun, disebut sebagai *sindrom Cushing.* Sebagian besar kelainan yang terdapat dalam sindrom Cushing dianggap berasal dari jumlah kortisol yang abnormal, namun sekresi androgen yang berlebihan juga dapat menimbulkan efek yang cukup bermakna. Hiperkortisolisme dapat terjadi akibat berbagai sebab, meliputi (1) adenoma hipofisis anterior yang menyekresi sejumlah besar ACTH, yang kemudian menyebabkan hiperplasia adrenal dan sekresi kortisol berlebihan; (2) kelainan fungsi hipotalamus yang menyebabkan tingginya kadar hormon pelepas kortisol (CRH), yang merangsang pelepasan ACTH berlebihan; (3) "sekresi ektopik" ACTH oleh tumor di beberapa bagian tubuh lain, seperti karsinoma abdomen; dan (4) adenoma korteks adrenal. Bila sindrom Cushing bersifat sekunder akibat sekresi berlebihan ACTH oleh hipofisis anterior, hal ini disebut sebagai *penyakit Cushing.*

Sekresi ACTH berlebihan merupakan penyebab sindrom Cushing yang paling sering dan ditandai oleh kadar ACTH plasma dan kortisol yang tinggi. Produksi kortisol berlebihan secara primer oleh kelenjar adrenal mencakup sekitar 20-25 persen kasus sindrom Cushing secara klinis, dan biasanya dihubungkan dengan penurunan kadar ACTH akibat penghambatan umpan balik kortisol terhadap sekresi ACTH oleh kelenjar hipofisis anterior.

Pemberian deksametason, suatu glukokortikoid sintetis, dalam dosis besar dapat digunakan untuk membedakan antara sindrom Cushing *bergantung*-ACTH dan *tidak bergantung*-ACTH. Pasien yang produksi ACTH-nya berlebihan akibat adenoma hipofisis penyekresi-ACTH atau akibat disfungsi hipotalamus-hipofisis, bahkan deksametason dosis besar pun biasanya tidak dapat menekan sekresi ACTH. Sebaliknya, pasien dengan produksi kortisol adrenal primer yang berlebihan (tidak bergantung-ACTH) biasanya mempunyai kadar ACTH yang rendah atau tidak terdeteksi. Uji deksametason, walaupun digunakan secara luas, kadang dapat memberikan diagnosis yang tidak tepat, karena beberapa tumor hipofisis penyekresi-ACTH memberikan respons terhadap deksametason berupa penekanan sekresi ACTH. Oleh karena itu, uji deksametason biasanya digunakan sebagai langkah awal pada diagnosis banding sindrom Cushing.

Sindrom Cushing dapat pula terjadi bila glukortikoid dalam jumlah besar diberikan dalam waktu lama untuk tujuan terapeutik. Sebagai contoh, pasien dengan radang kronis terkait penyakit seperti artritis reumatoid sering kali diterapi dengan glukokortikoid dan dapat timbul beberapa gejala klinis sindrom Cushing.

Gejala khusus penyakit Cushing adalah adanya mobilisasi lemak dari bagian bawah tubuh, disertai dengan banyaknya penimbunan lemak tambahan di daerah toraks dan regio abdomen atas, sehingga tubuh tampak seperti tubuh kerbau. Sekresi steroid yang berlebihan juga menyebabkan wajahpasien membengkak, dan adanya potensi androgenik pada beberapa hormon kadangkala akan menimbulkan jerawat dan hirsutisme (pertumbuhan bulu wajah yang berlebihan). Gambaran wajah tersebut sering kali digambarkan seperti *"moon face,"* seperti yang tampak pada bagian kiri Gambar 77-10, yang menunjukkan seorang pasien sindrom Cushing sebelum diobati. Kira-kira 80 persen pasien juga mengidap hipertensi, mungkin disebabkan oleh efek mineralokortikoid ringan dan kortisol.

**Efek pada Metabolisme Karbohidrat dan Protein.** Pada sindrom Cushing, sekresi kortisol yang berlimpah itu dapat menyebabkan naiknya konsentrasi glukosa darah, yang sering mencapai 200 mg/dl setelah makan, sebanyak dua kali dari nilai normal. Keadaan ini terutama disebabkan oleh meningkatnya glukoneogenesis dan penurunan pemakaian glukosa oleh jaringan.



**Gambar 77-10** Pasien penyakit Cushing sebelum (kiri) dan sesudah tindakan adrenalektomi subtotal (kanan). (Sumbangan dari Dr. Leonard Posey.)

Efek glukokortikoid terhadap katabolisme protein sering sangat nyata pada sindrom Cushing, sehingga sangat mengurangi protein jaringan di seluruh tubuh kecuali hati; protein plasma juga tidak terpengaruh oleh efek tersebut. Hilangnya protein dari otot-otot secara khusus akan menimbulkan kelemahan otot yang parah. Hilangnya sintesis protein dalam jaringan limfoid akan menyebabkan tertekannya sistem imunitas, sehingga sebagian besar pasien akan meninggal akibat infeksi. Bahkan serabut-serabut kolagen yang terdapat dalam jaringan subkutan juga akan berkurang sehingga jaringan subkutan mudah robek, sehingga timbul *stria keunguan* pada tempat robeknya jaringan subkutan tadi. Sebagai tambahan, berkurangnya endapan protein dalam tulang akan menimbulkan *osteoporosis* yang parah dengan akibat kelemahan pada tulang.

**Pengobatan Sindrom Cushing.** Pengobatan sindrom Cushing terdiri atas pengangkatan tumor adrenal bila memang penyebabnya adalah tumor, atau mengurangi sekresi ACTH, bila hal ini memang memungkinkan. Hipertrofi kelenjar hipofisis atau bahkan tumor yang kecil saja pada hipofisis yang menyekresi ACTH secara berlebihan kadang dapat diangkat dengan tindakan operasi atau dapat dirusak dengan cara radiasi. Obat yang dapat menghambat steroidogenesis, seperti *metirapon, ketokonazol,* dan *aminoglutetimid, atau yang menghambat sekresi* ACTH, seperti *antagonis serotonin* dan *inhibitor transaminase*-GABA, dapat pula digunakan bila pembedahan tidak dapat dilakukan. Bila sekresi ACTH tidak mudah diturunkan, maka cara yang memuaskan hanyalah dengan tindakan adrenalektomi bilateral parsial (atau bahkan total), yang diikuti dengan pemberian bahan steroid adrenal untuk mencegah timbulnya gejala insufisiensi yang mungkin terjadi.

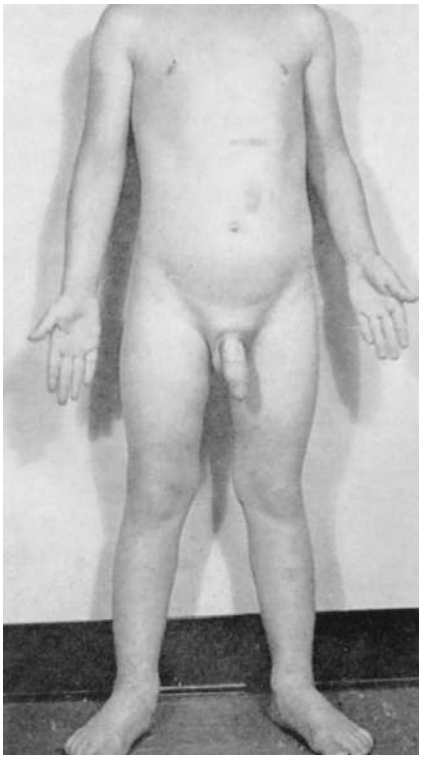
### Aldosteronisme Primer (Sindrom Conn)

Kadang-kadang timbul sebuah tumor kecil pada sel-sel zona glomerulosa dan menyekresi banyak sekali aldosteron; kondisi yang terjadi disebut "aldosteronisme primer" atau sindrom Conn. Selain itu, pada beberapa kasus, hiperplasia korteks adrenal lebih banyak menyekresi aldosteron daripada kortisol. Efek kelebihan aldosteron ini telah dibicarakan secara rinci di bagian awal bab ini. Efek yang paling penting adalah hipokalemia, alkalosis metabolik ringan, volume cairan ekstraselular dan volume darah yang meningkat sedikit (biasanya meningkat > 4 sampai 6 mEq/L), dan hampir selalu, terjadi hipertensi. Hal yang sangat menarik dari kelainan hiperaldosteronisme primer ini adalah kadangkala dapat timbul kelumpuhan otot akibat hipokalemia. Kelumpuhan disebabkan oleh efek penekanan konsentrasi kalium ekstrasel yang rendah terhadap penjalaran potensial aksi oleh serabut saraf, seperti yang telah dijelaskan di Bab 5.

Salah satu kriteria diagnostik untuk kelainan hiperaldosteronisme primer adalah berkurangnya konsentrasi renin dalam plasma. Keadaan in disebabkan oleh penekanan umpan balik kelebihan aldosteron terhadap sekresi renin atau oleh karena kelebihan volume cairan ekstraselular dan tekanan arterial akibat aldosteronisme Pengobatan kelainan hiperaldosteronisme primer antara lain adalah tindakan operasi pengangkatan tumor atau sebagian besar jaringan adrenal bila penyebabnya adalah hiperplasia. Cara pengobatan yang lainnya yaitu menggunakan spironolakton atau eplerenon yang secara farmakologis merupakan antagonis reseptor mineralokortikoid.

### Sindrom Adrenogenital

Ada suatu tumor adrenokortikoid yang jarang timbul, namun tumor ini menyekresi banyak sekali androgen sehingga menimbulkan gejala maskulinisasi yang kuat di seluruh tubuh. Bila kelainan ini terjadi pada perempuan, maka perempuan itu mempunyai sifat jantan, termasuk tumbuhnya janggut, suara menjadi berat, bila memang ia mempunyai bakat genetik (genetic trait) botak maka ia dapat menjadi botak, distribusi rambut pada tubuh dan pubisnya seperti pada laki-laki, klitoris tumbuh seperti penis, dan penimbunan protein pada kulit dan khususnya pada otot-otot sehingga pasien tampak seperti laki-laki.



**Gambar 77-11** Sindrom adrenogenital pada anak berumur 4 tahun. (Sumbangan Dr. Leonard Posey.)

Pada laki-laki prepubertas, tumor adrenal yang bersifat virilisasi ini juga akan menimbulkan gejala-gejala yang mirip dengan gejala-gejala yang timbul pada perempuan, disertai dengan pertumbuhan organ seks laki-laki yang cepat, seperti tampak pada Gambar 77-11, yang menunjukkan seorang anak berumur 4 tahun pengidap sindrom adrenogenital. Pada pria dewasa, sifat virilisasi dan sindrom adrenogenital ini biasanya secara sempurna tertutup oleh sifat-sifat virilisasi yang normal akibat dari testosteron yang disekresi oleh testis. Pada laki-laki dewasa, diagnosis sindrom adrenogenital ini menjadi sukar ditegakkan. Pada sindrom adrenogenital, ekskresi 17-ketosteroid (yang berasal dan androgen) dalam urine mungkin akan meningkat sebanyak 10 sampai 15 kali dari jumlah normalnya. Penemuan ini dapat digunakan dalam mendiagnosis penyakit.

## Daftar Pustaka


Adcock IM, Barnes PJ: Molecular mechanisms of corticosteroid resistance, *Chest* 134:394, 2008.

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement, *J Clin Endocrinol Metab* 93:2454, 2008.

Boldyreff B, Wehling M: Aldosterone: refreshing a slow hormone by swift action, *News Physiol Sci* 19:97, 2004.

Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency, *N Engl J Med* 360:2328, 2009.

Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome, *J Clin Endocrinol Metab.* 94:3121, 2009.

Boscaro M, Barzon L, Fallo F, et al: Cushing's syndrome, *Lancet* 357:783, 2001.

de Paula RB, da Silva AA, Hall JE: Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration, *Hypertension* 43:41, 2004.

Fuller PJ, Young MJ: Mechanisms of mineralocorticoid action, *Hypertension* 46:1227, 2005.

Funder JW: Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor, *Hypertension* 53:286, 2009.

Funder JW: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects, *Endocrinology* 147:5564, 2006.

Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape", *Hypertension* 6:I183, 1984. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al: *Williams Textbook of Endocrinology*, ed 10, Philadelphia, 2003, WB Saunders Co.

Levin ER: Rapid signaling by steroid receptors, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295:R1425, 2008.

Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M, et al: Nongenomic steroid action: Controversies, questions, and answers, *Physiol Rev* 83:965, 2003.

Oberleithner H: Unorthodox sites and modes of aldosterone action, *News Physiol Sci* 19:51, 2004.

O'shaughnessy KM, Karet FE: Salt handling and hypertension, *J Clin Invest* 113:1075, 2004.

Pippal JB, Fuller PJ: Structure-function relationships in the mineralocorticoid receptor, *J Mol Endocrinol* 41:405, 2008.

Raff H: Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 94:3647, 2009. Rickard AJ, Young MJ: Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease, *J Mol Endocrinol* 42:449, 2009.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways, *Physiol Rev* 84:489, 2004. Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia, *N Engl J Med* 349:776, 2003.

Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M: Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension, *Ann Intern Med* 150:776, 2009. Stockand JD: New ideas about aldosterone signaling in epithelia, *Am J Physiol Renal Physiol* 282:F559, 2002.

Vinson GP: The adrenal cortex and life, *Mol Cell Endocrinol* 300:2, 2009.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Insulin, Glukagon, dan Diabetes Melitus



Selain memiliki fungsi pencernaan, pankreas juga menyekresi dua hormon penting, yakni *insulin* dan *glukagon,* yang sangat penting untuk pengaturan metabolisme glukosa, lipid, dan protein secara normal. Walaupun pankreas menyekresi hormon-hormon lain seperti *amilin, somatostatin,* dan *polipeptida pankreas,* fungsi hormon-hormon tersebut tidak sejelas fungsi insulin dan glukagon. Tujuan utama bab ini adalah membahas peran fisiologis insulin dan glukagon dan patofisiologi penyakit-penyakit seperti *diabetes melitus,* yang disebabkan oleh kelainan sekresi atau aktivitas kedua hormon tersebut.

**Anatomi Fisiologi Kelenjar Pankreas.** Seperti yang tampak pada Gambar 78-1, pankreas terdiri atas dua jenis jaringan utama, yakni: (1) *asini,* yang menyekresi getah pencernaan ke dalam duodenum, dan (2) *pulau-pulau Langerhans,* yang langsung menyekresi insulin dan glukagon ke dalam darah. Getah pencernaan pankreas telah dibicarakan di Bab 64.

Pankreas manusia mempunyai 1 sampai 2 juta pulau Langerhans, setiap pulau Langerhans hanya berdiameter 0,3 mm dan tersusun mengelilingi pembuluh kapiler kecil yang merupakan tempat hormon disekresi oleh sel-sel tersebut. Pulau Langerhans mengandung tiga jenis sel utama, yakni sel *alfa, beta,* dan *delta,* yang dapat dibedakan satu sama lain melalui ciri morfologi dan pewarnaannya.

Sel beta, yang kira-kira mencakup 60 persen dari semua sel pulau, terutama berada di bagian tengah setiap pulau dan menyekresi *insulin* dan *amilin,* suatu hormon yang sering disekresi bersamaan dengan insulin, meskipun fungsinya masih belum jelas. Sel alfa, yang kira-kira mencakup 25 persen dari seluruh sel, menyekresi *glukagon.* Sel delta, yang kira-kira mencakup 10 persen dari seluruh sel, menyekresi *somatostatin.* Selain itu, paling sedikit terdapat satu jenis sel lain yang disebut *sel PP,* terdapat dalam jumlah kecil di pulau Langerhans dan menyekresi hormon yang fungsinya masih diragukan, yakni *polipeptida pankreas.*

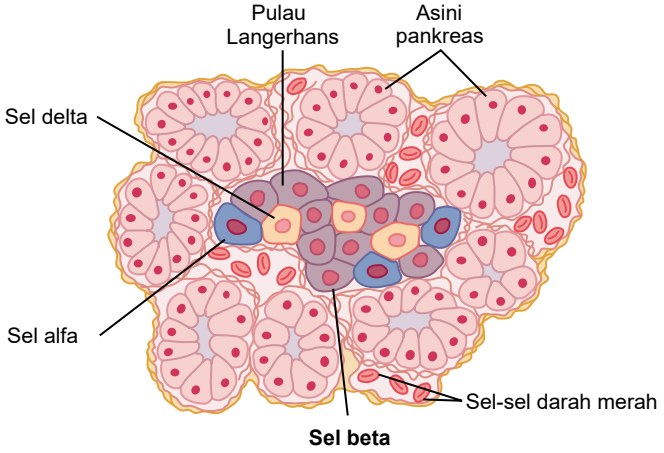
Hubungan erat antara berbagai jenis sel yang terdapat dalam pulau Langerhans memungkinkan komunikasi dari sel ke sel dan pengaturan secara langsung sekresi beberapa jenis hormon oleh hormon lainnya. Contohnya, insulin menghambat sekresi glukagon, amilin menghambat sekresi insulin, dan somatostatin menghambat sekresi hormon insulin dan glukagon.

## Insulin dan Efek Metaboliknya

Insulin diisolasi pertama kali dari pankreas pada tahun 1922 oleh Banting dan Best. Mereka memperhatikan pasien diabetes parah dalam waktu hampir semalam yang memburuk dengan cepat dan meninggal, dibandingkan dengan orang yang hampir normal. Dahulu, insulin dihubungkan dengan "gula darah," dan ada benarnya karena insulin sangat berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat. Namun, kematian pada pasien diabetes biasanya disebabkan kelainan metabolisme lemak, yang menimbulkan keadaan seperti asidosis dan arteriosklerosis. Selain itu, pada pasien yang mengalami diabetes berkepanjangan, berkurangnya kemampuan untuk menyintesis protein akan menyebabkan kehilangan jaringan dan banyak kelainan fungsi sel. Oleh karena itu, jelaslah sudah bahwa pengaruh insulin terhadap metabolisme lemak dan protein, hampir sama besar dengan pengaruh insulin terhadap metabolisme karbohidrat.

### Insulin Adalah Suatu Hormon yang Berhubungan dengan Energi Berlebihan

Sewaktu kita membahas insulin di beberapa paragraf berikutnya, hubungan antara sekresi insulin dengan limpahan energi akan menjadi jelas. Yaitu, bila terdapat sejumlah besar makanan berenergi-tinggi di dalam diet, terutama kelebihan jumlah karbohidrat, sekresi insulin meningkat. Selanjutnya, insulin



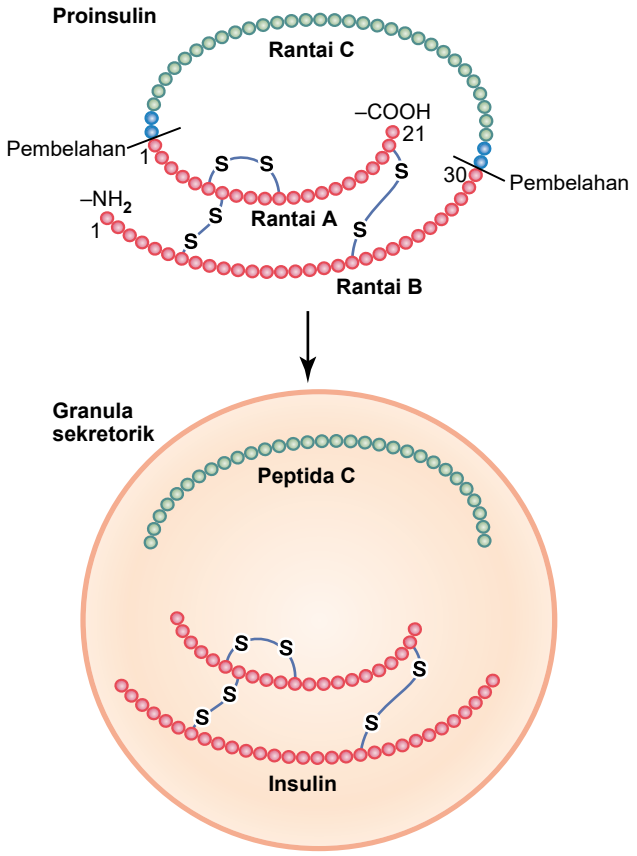

**Gambar 78-1** Anatomi fisiologi sebuah pulau Langerhans dalam kelenjar pankreas.

memainkan peran penting dalam penyimpanan kelebihan energi. Bila terdapat kelebihan karbohidrat, insulin menyebabkan karbohidrat tersimpan sebagai glikogen terutama di hati dan otot. Semua kelebihan karbohidrat yang tidak dapat disimpan sebagai glikogen serta diubah di bawah rangsangan insulin menjadi lemak dan disimpan di jaringan adiposa. Dengan adanya kelebihan protein, insulin mempunyai efek langsung dalam memacu ambilan asam amino oleh sel dan pengubahan asam amino ini menjadi protein. Selain itu, insulin menghambat pemecahan protein yang sudah terdapat di dalam sel.

## Sifat-Sifat Kimia dan Sintesis Insulin

Insulin merupakan protein kecil; insulin manusia mempunyai berat molekul sebesar 5.808. Insulin terdiri atas dua rantai asam amino, seperti yang tampak pada Gambar 78-2, yang dihubungkan satu sama lain oleh ikatan disulfida. Bila kedua rantai asam amino dipisahkan, aktivitas fungsional molekul insulin akan hilang.

Seperti yang dijelaskan di Bab 3, insulin disintesis dalam sel-sel beta dengan cara yang mirip dengan sintesis protein, yakni diawali dengan translasi RNA insulin oleh ribosom yang melekat pada retikulum endoplasma untuk membentuk *praproinsulin*. Praproinsulin awal ini memiliki berat molekul




**Gambar 78-2** Skema molekul proinsulin manusia, yang membelah di aparatus Golgi sel beta pankreas untuk membentuk peptida penghubung (peptida C), dan insulin, membentuk rantai A dan B yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Peptida C dan insulin dibungkus dalam granula dan disekresi dalam jumlah molar seimbang (*equimolar*), bersama dengan sejumlah kecil proinsulin.

sekitar 11.500, namun selanjutnya akan membelah di retikulum endoplasma untuk membentuk *proinsulin* dengan berat molekul kira-kira 9.000 dan terdiri atas 3 rantai peptida: A, B, dan C. Sebagian besar proinsulin ini lalu terbelah di aparatus Golgi untuk membentuk insulin, yang membentuk rantai A dan B yang dihubungkan oleh ikatan disulfida, dan rantai peptida C yang disebut *penghubung peptida (peptida C)*. Insulin dan peptida C terbungkus dalam granula sekretorik dan disekresi dalam jumlah molar seimbang (*equimolar*). Akan tetapi, kira-kira 5 hingga 10 persen dari produk sekresi akhirnya tetap dalam bentuk proinsulin.

Proinsulin dan peptida C hampir tidak memiliki aktivitas insulin. Akan tetapi, peptida C terikat dengan struktur membran, mirip sekali dengan reseptor membran *protein G-coupled,* dan mengaktifkan minimal dua sistem enzim, natrium kalium ATP-ase dan oksida nitrit sintase endotel. Meskipun kedua enzim ini mempunyai banyak fungsi fisiologis, kepentingan peptida C dalam mengatur enzim-enzim ini masih belum jelas.

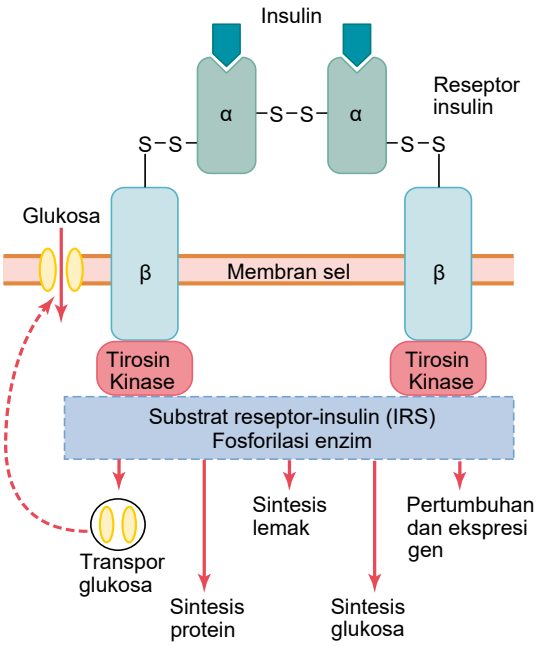
Pengukuran kadar peptida C dengan *radioimmunoassay* dapat digunakan pada pasien-pasien diabetes yang disuntik insulin untuk menentukan masih berapa banyak produksi insulin alamiah mereka. Pasien dengan diabetes tipe I, yang tidak dapat memproduksi insulin biasanya memiliki kadar peptida C yang sangat menurun.

Saat disekresi ke dalam darah, insulin hampir seluruhnya beredar dalam bentuk tidak terikat; waktu paruhnya dalam plasma rata-rata hanya sekitar 6 menit sehingga dalam waktu 10 sampai 15 menit, insulin tidak akan dijumpai dalam sirkulasi. Kecuali sebagian insulin yang berikatan dengan reseptor pada sel sasaran, sisa insulin akan didegradasi oleh enzim insulinase terutama di hati, sebagian kecil dipecah di ginjal dan otot, dan sedikit di jaringan yang lain. Perombakan insulin dari plasma yang cepat ini penting sebab kadang-kadang, penghentian fungsi pengaturan insulin dengan cepat, sama pentingnya dengan berjalannya fungsi pengaturan tersebut.

## Aktivasi Reseptor Sel Sasaran oleh Insulin dan Efek Selular yang Ditimbulkan

Untuk menimbulkan efek insulin pada sel sasaran, insulin awalnya berikatan dengan dan mengaktifkan suatu protein reseptor membran yang mempunyai berat molekul kira-kira 300.000 (Gambar 78-3). Efek selanjutnya disebabkan oleh reseptor yang teraktifkan.

Reseptor insulin merupakan suatu kombinasi empat subunit yang dihubungkan bersama-sama oleh ikatan disulfida: *dua subunit alfa* yang seluruhnya terletak di luar membran sel dan *dua subunit beta* yang menembus membran, serta menonjol ke dalam sitoplasma sel. Insulin berikatan dengan subunit alfa di bagian luar sel, namun karena ikatan dengan subunit beta, bagian dari subunit beta yang menonjol ke dalam sel mengalami autofosforilasi. Jadi, reseptor insulin merupakan suatu contoh dari reseptor *terkait-enzim,* yang dibahas di Bab 74. Autofosforilasi subunit beta di reseptor akan mengaktifkan *tirosin kinase* setempat, yang selanjutnya menimbulkan fosforilasi berbagai enzim intrasel lainnya termasuk kelompok enzim yang disebut *substrat reseptor-insulin* (IRS). Berbagai tipe IRS (misalnya, IRS-1, IRS-2, IRS-3) diekspresikan di berbagaI jaringan. Hasil akhirnya




**Gambar 78-3** Skema reseptor insulin. Insulin berikatan dengan subunit a di reseptornya, yang menimbulkan autofosforilasi subunit reseptor p, yang selanjutnya menginduksi aktivitas tirosin kinase. Aktivitas reseptor tirosin kinase memulai suatu rangkaian fosforilasi sel yang meningkatkan atau mengurangi aktivitas enzim, yang meliputi substrat reseptor insulin, yang memerantarai pengaruh terhadap metabolisme glukosa, lemak, dan protein. Contohnya, pengangkut glukosa dipindahkan ke membran sel untuk membantu pemasukan glukosa ke dalam sel.

adalah untuk mengaktifkan beberapa enzim ini sambil menonaktifkan enzim yang lain. Dengan cara demikian, insulin mengatur proses metabolisme intrasel untuk menghasilkan efek yang diinginkan terhadap metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Efek akhir perangsangan insulin adalah sebagai berikut.

1. Dalam beberapa detik setelah insulin berikatan dengan reseptor membrannya, kira-kira 80 persen dari semua membran sel tubuh akan menambah ambilan glukosanya. Hal ini terutama terjadi di sel-sel otot dan sel lemak tetapi *tidak terjadi pada sebagian besar sel neuron di otak.* Penambahan glukosa yang diangkut ke dalam sel, dengan cepat difosforilasi dan menjadi substrat yang diperlukan untuk semua fungsi metabolisme karbohidrat yang umum. Peningkatan transpor glukosa diyakini timbul akibat translokasi berbagai vesikel intrasel dengan membran sel; vesikel-vesikel ini membawa berbagai molekul protein transpor glukosa membran, yang berikatan dengan membran sel dan memfasilitasi ambilan glukosa ke dalam sel. Bila insulin sudah tidak tersedia lagi, vesikel-vesikel ini akan terpisah dari membran sel dalam waktu kira-kira 3 sampai 5 menit dan bergerak kembali ke bagian dalam sel untuk digunakan berulang kali sebanyak yang diperlukan.
2. Membran sel menjadi lebih permeabel terhadap sejumlah asam amino, ion kalium, dan ion fosfat, yang menyebabkan peningkatan transpor ion-ion ini ke dalam sel.
3. Efek yang lebih lambat terjadi dalam waktu 10 sampai 15 menit berikutnya, untuk mengubah derajat aktivitas sejumlah besar enzim metabolik intrasel lainnya. Efek-efek ini dihasilkan terutama dari perubahan fosforilasi enzim.
4. Efek yang jauh lebih lambat terus terjadi selama berjam-jam dan bahkan beberapa hari. Efek ini dihasilkan dari perubahan kecepatan translasi RNA caraka di ribosom untuk membentuk protein yang baru dan efek yang lebih lambat terjadi dari perubahan kecepatan transkripsi DNA di dalam inti sel. Dengan cara ini, insulin membentuk kembali sebagian besar proses enzimatik sel untuk mencapai tujuan metabolismenya.

## Efek Insulin terhadap Metabolisme Karbohidrat

Segera setelah menyantap makanan tinggi-karbohidrat, glukosa yang diabsorbsi ke dalam darah menyebabkan sekresi insulin dengan cepat, yang dibahas kemudian di bab ini. Insulin selanjutnya menyebabkan ambilan, penyimpanan, dan penggunaan glukosa yang cepat oleh hampir semua jaringan tubuh, namun terutama oleh otot, jaringan adiposa, dan hati.

### Insulin Meningkatkan Metabolisme dan Ambilan Glukosa Otot

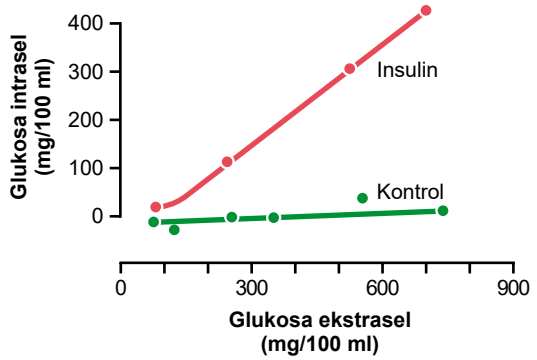
Dalam sehari, jaringan otot tidak bergantung pada glukosa untuk energinya tetapi sebagian besar bergantung pada asam lemak. Alasan utama untuk hal tersebut adalah karena membran *otot istirahat* yang normal hanya sedikit permeabel terhadap glukosa, kecuali bila serabut otot dirangsang oleh insulin; di antara waktu-waktu makan, jumlah insulin yang disekresi terlalu kecil untuk meningkatkan jumlah ambilan glukosa yang bermakna ke dalam sel-sel otot.

Akan tetapi, ada dua kondisi saat otot menggunakan sejumlah besar glukosa. Salah satu dari kondisi tersebut adalah selama kerja fisik sedang atau berat. Penggunaan glukosa yang besar ini tidak membutuhkan sejumlah besar insulin, karena serabut otot yang aktif menjadi permeabel terhadap glukosa bahkan tanpa adanya insulin akibat proses kontraksi itu sendiri.

Keadaan kedua penggunaan sejumlah besar glukosa oleh otot adalah selama beberapa jam setelah makan. Pada saat ini konsentrasi glukosa darah tinggi dan pankreas menyekresikan sejumlah besar insulin. Insulin tambahan menyebabkan transpor glukosa yang cepat ke dalam sel otot. Hal ini menyebabkan sel otot selama periode ini lebih cenderung menggunakan glukosa daripada asam lemak, seperti yang akan dibahas kemudian.

**Penyimpanan Glikogen di Otot.** Bila setelah makan otot tidak aktif, dan glukosa yang belum ditranspor ke dalam otot jumlahnya banyak, sebagian besar glukosa sampai batas 2 hingga 3 persen akan disimpan dalam bentuk glikogen otot daripada digunakan untuk energi. Glikogen ini kemudian dapat digunakan oleh otot untuk menghasilkan energi. Glikogen terutama digunakan selama masa penggunaan energi yang besar dan singkat oleh otot dan bahkan untuk menyediakan sejumlah besar energi anaerob selama beberapa menit pada suatu waktu melalui perombakan glikolisis glikogen menjadi asam laktat, yang bahkan dapat terjadi tanpa adanya oksigen.

**Efek Kuantitatif Insulin untuk Membantu Transpor Glukosa melalui Membran Sel Otot.** Efek kuantitatif insulin untuk memungkinkan transpor glukosa menembus membran sel otot diperlihatkan oleh hasil penelitian yang ditunjukkan pada Gambar 78-4. Kurva yang lebih rendah yang diberi label "kontrol" menunjukkan konsentrasi glukosa bebas yang diukur di dalam sel, yang memperlihatkan bahwa konsentrasi glukosa




**Gambar 78-4** Pengaruh insulin dalam meningkatkan besarnya konsentrasi glukosa di dalam otot. Perhatikan bahwa, bila tidak terdapat insulin (sebagai kontrol), konsentrasi glukosa intrasel tetap mendekati nol walaupun konsentrasi glukosa dalam cairan ekstrasel sangat tinggi. (Data dan Eisenstein AB: *The Biochemical Aspects of Hormone Action.* Boston, Little, Brown, 1964.)

hampir tetap nol walaupun terjadi peningkatan konsentrasi glukosa ekstrasel sampai setinggi 750 mg/100 ml. Sebaliknya, kurva yang diberi label "insulin" memperlihatkan bahwa konsentrasi glukosa intrasel meningkat sampai setinggi 400 mg/100 ml saat insulin ditambahkan. Jadi, jelaslah bahwa insulin dapat meningkatkan kecepatan transpor glukosa ke dalam sel otot yang sedang istirahat paling sedikit 15 kali lipat.

## Insulin Meningkatkan Ambilan, Penyimpanan, dan Penggunaan Glukosa oleh Hati

Salah satu efek terpenting insulin adalah menyebabkan sebagian besar glukosa yang diabsorbsi sesudah makan segera disimpan di hati dalam bentuk glikogen. Selanjutnya, di antara waktu makan, bila tidak tersedia makanan dan konsentrasi glukosa dalam darah mulai berkurang, sekresi insulin menurun dengan cepat dan glikogen hati dipecah kembali menjadi glukosa, yang akan dilepaskan kembali ke dalam darah untuk menjaga konsentrasi glukosa agar tidak berkurang terlalu jauh.

Mekanisme yang dipakai oleh insulin untuk menyebabkan terjadinya ambilan glukosa dan penyimpanan di hati meliputi beberapa langkah yang hampir terjadi secara bersamaan:

1. Insulin *menghambat fosforilase hati,* yaitu enzim utama yang menyebabkan terpecahnya glikogen hati menjadi glukosa. Keadaan ini mencegah pemecahan glikogen yang sudah tersimpan di sel-sel hati.
2. Insulin *meningkatkan ambilan glukosa* dari darah oleh sel-sel hati. Keadaan ini terjadi dengan meningkatkan aktivitas enzim glukokinase, yang merupakan salah satu enzim yang menyebabkan timbulnya fosforilasi awal dari glukosa setelah glukosa berdifusi ke dalam sel-sel hati. Begitu difosforilasi, glukosa terperangkap *sementara* di dalam sel-sel hati, sebab glukosa yang sudah terfosforilasi tadi tidak dapat berdifusi kembali melewati membran sel.
3. Insulin juga meningkatkan juga aktivitas enzim-enzim yang meningkatkan sintesis glikogen, termasuk enzim *glikogen sintetase,* yang bertanggung jawab terhadap polimerisasi unit-unit monosakarida untuk membentuk molekul glikogen.

Efek akhir seluruh kerja ini adalah meningkatnya jumlah glikogen dalam hati. Jumlah total glikogen dapat meningkat hingga sekitar 5 sampai 6 persen massa hati, yang setara dengan hampir 100 gram glikogen yang disimpan di seluruh hati.

**Glukosa Dilepaskan dari Hati di antara Waktu Makan.** Ketika kadar glukosa darah mulai menurun sampai pada kadar yang rendah di antara waktu-waktu makan, beberapa peristiwa akan berlangsung sehingga hati melepaskan glukosa kembali ke dalam sirkulasi darah:

1. Berkurangnya kadar glukosa darah menyebabkan pankreas mengurangi sekresi insulinnya.
2. Kurangnya insulin selanjutnya akan mengembalikan semua efek yang dijelaskan sebelumnya untuk penyimpanan glikogen, terutama menghentikan sintesis glikogen lebih lanjut dalam hati dan mencegah ambilan glukosa lebih jauh oleh hati dan darah.
3. Kurangnya insulin (bersamaan dengan meningkatnya glukagon, yang akan dibicarakan nanti) mengaktifkan enzim *fosforilase,* yang menyebabkan pemecahan glikogen menjadi glukosa fosfat.
4. Enzim *glukosa fosfatase,* yang telah dihambat oleh insulin, sekarang menjadi aktif karena tidak ada insulin dan menyebabkan lepasnya radikal fosfat dan glukosa, dan keadaan ini menyebabkan glukosa bebas berdifusi kembali ke dalam darah.

Jadi, hati akan memindahkan glukosa dari darah bila terdapat kelebihan glukosa di dalam darah sesudah makan, dan hati akan mengembalikan glukosa ke dalam darah lagi sewaktu konsentrasi glukosa turun di antara waktu makan. Biasanya, dengan cara ini, sekitar 60 persen glukosa dalam makanan, akan disimpan di hati dan selanjutnya akan dikembalikan lagi.

**Insulin Memacu Konversi Kelebihan Glukosa menjadi Asam Lemak dan Menghambat Glukoneogenesis di Hati.** Bila jumlah glukosa yang masuk ke dalam sel hati lebih banyak daripada jumlah yang dapat disimpan sebagai glikogen atau dapat digunakan untuk metabolisme sel hepatosit setempat, *insulin akan memacu pengubahan semua kelebihan glukosa ini menjadi asam lemak.* Asam-asam lemak ini selanjutnya bergabung sebagai trigliserida di dalam lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) dan ditranspor dalam bentuk lipoprotein ini melalui darah ke jaringan adiposa dan ditimbun sebagai lemak.

Insulin juga *menghambat glukoneogenesis.* Insulin melakukannya terutama dengan menurunkan jumlah dan aktivitas enzim-enzim hati yang dibutuhkan untuk glukoneogenesis. Akan tetapi, sebagian efek untuk menghambat glukoneogenesis disebabkan oleh kerja insulin yang mengurangi pelepasan asam amino dari otot dan jaringan ekstra hepatik lainnya dan kemudian keberadaan prekursor penting ini yang diperlukan untuk glukoneogenesis. Hal ini dibahas lebih lanjut sehubungan dengan efek insulin terhadap metabolisme protein.

## Berkurangnya Efek Insulin terhadap Ambilan dan Pemakaian Glukosa oleh Otak

Otak agak berbeda dengan sebagian besar jaringan tubuh lainnya karena insulin sedikit berpengaruh atau tak memiliki pengaruh sama sekali terhadap ambilan atau penggunaan glukosa. Bahkan,

*sebagian besar sel-sel otak bersifat permeabel terhadap glukosa dan dapat menggunakan glukosa tanpa perantaraan insulin.*

Sel-sel otak juga cukup berbeda dari sebagian besar sel tubuh lain karena sel-sel otak secara normal hanya menggunakan glukosa sebagai sumber energi dan mengalami kesulitan untuk dapat menggunakan sumber energi lain, seperti lemak. Oleh karena itu, kadar glukosa darah harus selalu dipertahankan di atas nilai kritis, yang merupakan salah satu fungsi terpenting dari sistem pengaturan kadar glukosa darah. Bila kadar glukosa darah turun terlalu jauh, yakni mencapai kisaran antara 20 sampai 50 mg/100 ml, gejala syok hipoglikemik akan timbul, yang ditandai dengan adanya iritabilitas saraf progresif yang menyebabkan pasien menjadi pingsan, kejang, dan bahkan timbul koma.

### Efek Insulin terhadap Metabolisme Karbohidrat di Sel-Sel Lain

Insulin meningkatkan pengangkutan ke dalam dan pemakaian glukosa oleh sebagian besar sel tubuh lain (kecuali sel-sel otak, seperti yang telah dijelaskan) dengan cara yang sama seperti yang dilakukan oleh insulin dalam memengaruhi pengangkutan dan penggunaan glukosa di sel otot. Pengangkutan glukosa ke dalam sel lemak terutama menyediakan substrat untuk gugus gliserol molekul lemak. Oleh karena itu, secara tidak langsung, insulin meningkatkan timbunan lemak dalam sel-sel ini.

### Efek Insulin terhadap Metabolisme Lemak

Walaupun tidak sedramatis efek akut insulin terhadap metabolisme karbohidrat, pengaruh insulin terhadap metabolisme lemak juga sama pentingnya, untuk jangka waktu yang lama. Hal yang terutama dramatis adalah pengaruh jangka panjang *kekurangan insulin* yang menyebabkan aterosklerosis hebat, yang sering kali menimbulkan serangan jantung, stroke, dan penyakit vaskular lainnya. Tetapi, pertama-tama marilah kita bahas efek akut insulin terhadap metabolisme lemak.

### Insulin Memacu Sintesis dan Penyimpanan Lemak

Insulin mempunyai berbagai efek yang dapat menyebabkan timbulnya penyimpanan lemak di jaringan lemak. Pertama, insulin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sebagian besar jaringan tubuh, yang secara otomatis akan mengurangi pemakaian lemak sehingga berfungsi sebagai suatu "penghemat lemak." Akan tetapi, insulin juga meningkatkan pembentukan asam lemak. Hal ini terutama terjadi bila lebih banyak karbohidrat yang dicerna daripada yang dapat digunakan untuk energi sehingga substrat untuk sintesis lemak akan tersedia. Hampir semua sintesis lemak terjadi di sel hati, dan asam lemak kemudian ditranspor dari hati melalui lipoprotein darah ke sel adiposa untuk disimpan. Berbagai faktor yang mengarah pada peningkatan sintesis asam lemak di hati meliputi hal-hal berikut.

1. *Insulin meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel hati.* Setelah konsentrasi glikogen dalam hati mencapai 5 sampai 6 persen, glikogen ini sendiri akan menghambat sintesis glikogen lebih lanjut. Kemudian, seluruh glukosa tambahan yang memasuki sel-sel hati menjadi tersedia untuk dipakai membentuk lemak. Glukosa mula-mula dipecah menjadi piruvat dalam jalur glikolisis, dan piruvat ini selanjutnya diubah menjadi asetil koenzim A (asetil-KoA), yang merupakan substrat asal untuk sintesis asam lemak.
2. *Kelebihan ion sitrat dan ion isositrat akan terbentuk oleh siklus asam sitrat saat kelebihan glukosa dipakai sebagai sumber energi.* Ion-ion ini selanjutnya mempunyai efek langsung dalam mengaktifkan asetil-KoA karboksilase, yaitu enzim yang dibutuhkan untuk melakukan proses karboksilasi asetil-KoA menjadi malonil-KoA, yang merupakan tahap pertama sintesis asam lemak.
3. *Sebagian besar asam lemak ini kemudian disintesis di dalam hati dan digunakan untuk membentuk trigliserida,* yaitu bentuk penyimpanan lemak yang umum dijumpai. Trigliserida ini akan dilepaskan dari sel-sel hati ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Insulin akan mengaktifkan *lipoprotein lipase* di dinding kapiler darah jaringan lemak, yang akan memecah trigliserida sekali lagi menjadi asam lemak, yang menjadi suatu keharusan agar asam lemak dapat diabsorbsi ke dalam sel-sel lemak, tempat asam lemak ini diubah menjadi trigliserida dan disimpan.

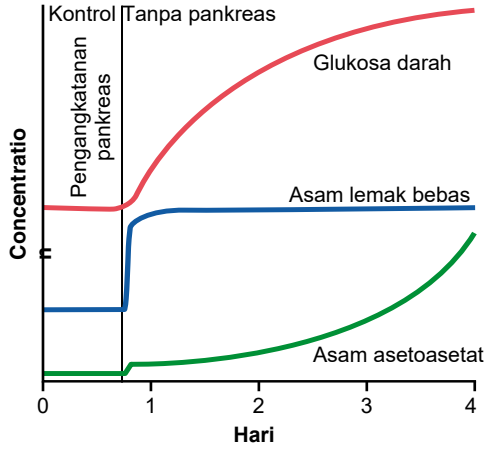
**Peran Insulin dalam Penyimpanan Lemak di Sel-Sel Adiposa.** Insulin mempunyai dua efek penting lain yang dibutuhkan untuk menyimpan lemak di sel-sel adiposa.

1. *Insulin menghambat kerja lipase peka-hormon (hormone-sensitive lipase).* Enzim inilah yang menyebabkan hidrolisis trigliserida yang sudah disimpan dalam sel-sel lemak. Oleh karena itu, pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke dalam sirkulasi darah akan terhambat.
2. *Insulin meningkatkan pengangkutan glukosa melalui membran sel ke dalam sel-sel lemak* dengan cara yang sama seperti insulin meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel otot. Sebagian glukosa ini lalu dipakai untuk menyintesis sedikit asam lemak, namun yang lebih penting adalah, glukosa ini dipakai untuk membentuk sejumlah besar a-gliserol fosfat. Zat ini menyediakan gliserol yang akan berikatan dengan asam lemak untuk membentuk trigliserida yang merupakan bentuk lemak yang disimpan dalam sel-sel adiposa. Oleh karena itu, bila tidak ada insulin, bahkan penyimpanan sejumlah besar asam lemak yang diangkut dari hati dalam bentuk lipoprotein hampir terhambat.

### Defisiensi Insulin Meningkatkan Penggunaan Lemak Sebagai Sumber Energi

Bila tidak ada insulin, semua aspek pemecahan dan penggunaan lemak sebagai sumber energi akan sangat meningkat. Keadaan ini secara normal bahkan terjadi di antara waktu makan saat sekresi insulin minimum, namun menjadi sangat berlebihan pada keadaan diabetes melitus saat sekresi insulin hampir nol. Efek yang terjadi adalah sebagai berikut.

**Defisiensi Insulin Menyebabkan Lipolisis Simpanan Lemak dan Pelepasam Asam Lemak Bebas.** Bila tidak ada insulin, semua efek insulin yang menyebabkan penyimpanan lemak, seperti yang dibahas sebelumnya, akan berbalik. Efek yang terpenting yaitu peningkatan aktivitas enzim *lipase peka-hormon* yang terdapat di sel-sel lemak. Keadaan ini akan menyebabkan hidrolisis trigliserida yang tersimpan, yang akan melepaskan sejumlah besar asam lemak dan gliserol ke dalam sirkulasi darah. Akibatnya, konsentrasi asam lemak bebas plasma akan meningkat dalam beberapa menit. Asam lemak bebas ini selanjutnya menjadi substrat energi utama yang digunakan oleh seluruh jaringan tubuh selain otak.




**Gambar 78-5** Efek pengangkatan pankreas terhadap perkiraan konsentrasi glukosa darah, asam lemak bebas dalam plasma, dan asam asetoasetat.

Gambar 78-5 menunjukkan efek defisiensi insulin terhadap konsentrasi asam lemak bebas, glukosa, dan asam asetoasetat dalam plasma. Perhatikan bahwa tidak lama setelah pankreas diangkat, konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma akan mulai meningkat, dan bahkan melebihi konsentrasi glukosa.

**Defisiensi Insulin Meningkatkan Konsentrasi Kolesterol Plasma dan Fosfolipid.** Kelebihan asam lemak di plasma akibat defisiensi insulin juga memacu pengubahan sejumlah asam lemak menjadi fosfolipid dan kolesterol di hati, yang merupakan dua zat utama yang dihasilkan dari metabolisme lemak. Kedua zat ini, bersama-sama dengan kelebihan trigliserida yang dibentuk pada waktu yang sama di hati, kemudian dilepaskan ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Kadang-kadang, lipoprotein plasma meningkat sebanyak tiga kali lipat bila tidak ada insulin, yang memberikan konsentrasi total lipid plasma yang lebih tinggi beberapa persen daripada konsentrasi normalnya yang sebesar 0,6 persen. Konsentrasi lipid yang tinggi ini khususnya konsentrasi kolesterol yang tinggi akan memacu perkembangan aterosklerosis pada pasien diabetes yang serius.

**Pemakaian Lemak yang Berlebihan selama Tidak Ada Insulin Menyebabkan Ketosis dan Asidosis.** Kekurangan insulin juga menyebabkan terbentuknya *asam asetoasetat* secara berlebihan di sel-sel hati karena efek berikut ini. Bila tidak ada insulin namun terdapat kelebihan asam lemak di sel-sel hati, mekanisme pengangkutan karnitin yang dipakai untuk mengangkut asam lemak ke dalam mitokondria, akan menjadi sangat aktif. Di dalam mitokondria, proses oksidasi beta asam lemak selanjutnya berjalan cepat, sehingga asetil-KoA dilepaskan dalam jumlah yang sangat besar. Sebagian besar dari kelebihan asetil-KoA ini kemudian dipadatkan untuk membentuk asam asetoasetat, yang selanjutnya dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Sebagian besar asam asetoasetat ini akan melewati sel-sel perifer, tempat asam asetoasetat diubah lagi menjadi asetil-KoA dan digunakan sebagai sumber energi seperti biasanya.

Pada waktu yang sama, tidak adanya insulin juga menekan pemakaian asam asetoasetat di jaringan perifer. Jadi, begitu banyaknya asam asetoasetat yang dilepaskan dari hati sehingga tidak semuanya dapat dimetabolisme oleh jaringan. Seperti yang terlihat pada Gambar 78-5, selama beberapa hari sesudah hilangnya sekresi insulin, konsentrasi asam asetoasetat meningkat, kadangkala konsentrasinya dapat mencapai 10 mEq/L atau lebih, yang merupakan suatu keadaan asidosis cairan tubuh yang berat.

Seperti yang telah dijelaskan di Bab 68, sebagian asam asetoasetat ini juga diubah menjadi asam β-hidroksibutirat dan *aseton*. Kedua zat ini, bersama dengan asam asetoasetat disebut sebagai *benda-benda keton,* dan bila terdapat dalam jumlah besar dalam cairan tubuh, akan disebut *ketosis.* Kita akan mengetahui nanti bahwa asam asetoasetat dan asam-hidroksibutirat dapat menyebabkan timbulnya *asidosis* yang parah dan *koma* pada pasien diabetes berat, yang mungkin akan menyebabkan kematian.

## Efek Insulin terhadap Metabolisme Protein dan Pertumbuhan

**Insulin Meningkatkan Sintesis dan Penyimpanan Protein.** Selama beberapa jam sesudah makan, ketika di dalam darah sirkulasi terdapat kelebihan zat nutrisi, protein, karbohidrat, dan lemak disimpan di dalam jaringan agar hal ini dapat terjadi diperlukan insulin. Seperti halnya mekanisme penyimpanan glukosa dan lemak, cara yang dipakai oleh insulin agar dapat terjadi penyimpanan protein ini belum dipahami dengan baik. Ada beberapa fakta yang telah diketahui, yaitu sebagai berikut.

1. *Insulin merangsang pengangkutan sejumlah besar asam amino ke dalam sel.* Di antara asam amino yang banyak diangkut adalah *valin, leusin, isoleusin, tirosin,* dan *fenilalanin.* Jadi, insulin bersama-sama dengan hormon pertumbuhan mempunyai kemampuan untuk meningkatkan ambilan asam amino ke dalam sel. Akan tetapi, asam amino yang dipengaruhi pada dasarnya tidak harus asam-asam amino yang sama.
2. *Insulin meningkatkan translasi* RNA *caraka,* sehingga terbentuk protein baru. Dengan cara yang belum dapat dijelaskan, insulin dapat "menyalakan" mesin ribosom. Bila tidak ada insulin, ribosom akan berhenti bekerja, hampir seperti insulin melakukan mekanisme kerja "mati-hidup"(*"on-off" mechanism*).
3. Sesudah melewati periode waktuyang lebih lama, *insulin juga meningkatkan kecepatan transkripsi rangkaian genetik DNA yang terpilih* di dalam inti sel, sehingga menyebabkan peningkatan jumlah RNA dan beberapa sintesis protein lagi terutama mengaktifkan sejumlah besar enzim untuk penyimpanan karbohidrat, lemak, dan protein.
4. *Insulin menghambat proses katabolisme protein* sehingga akan mengurangi kecepatan pelepasan asam amino dari sel, khususnya dari sel-sel otot. Hal ini diduga akibat dari kemampuan insulin untuk mengurangi pemecahan protein yang normal oleh lisosom sel.
5. *Di dalam hati, insulin menekan kecepatan glukoneogenesis.* Hal ini terjadi dengan cara mengurangi aktivitas enzim yang memacu glukoneogenesis. Oleh karena zat yang terbanyak dipergunakan untuk sintesis glukosa melalui proses glukoneogenesis adalah asam amino plasma, proses penekanan glukoneogenesis ini akan menghemat pemakaian asam amino dari cadangan protein dalam tubuh.

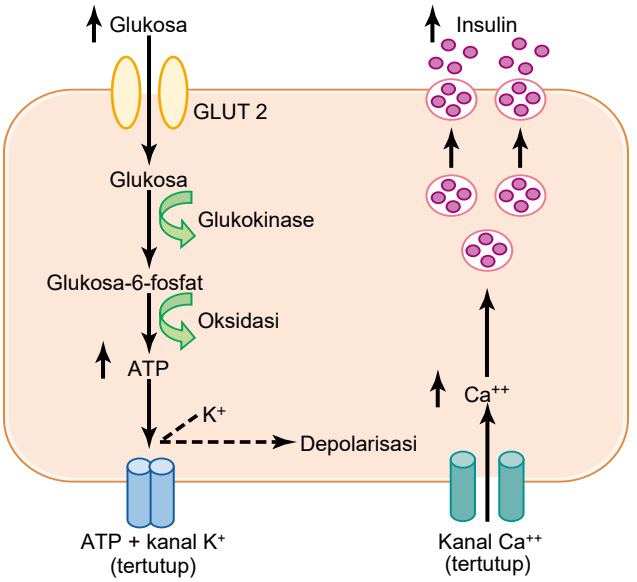
Sebagai kesimpulan, insulin meningkatkan pembentukan protein dan mencegah pemecahan protein.

**Kekurangan Insulin Menyebabkan Berkurangnya Protein dan Peningkatan Asam Amino Plasma.** Bila tidak ada insulin, hampir seluruh proses penyimpanan protein menjadi terhenti sama sekali. Proses katabolisme protein akan meningkat, sintesis protein berhenti, dan sejumlah besar asam amino dibuang ke dalam plasma. Konsentrasi asam amino dalam plasma sangat meningkat, dan sebagian besar kelebihan asam amino akan langsung digunakan sebagai sumber energi atau menjadi substrat dalam proses glukoneogenesis. Pemecahan asam amino ini juga meningkatkan ekskresi ureum dalam urine. Limbah protein yang dihasilkan merupakan salah satu efek yang serius pada penyakit diabetes melitus yang parah. Limbah tersebut dapat menimbulkan kelemahan yang hebat dan terganggunya fungsi organ.

**Insulin dan Hormon Pertumbuhan Berinteraksi secara Sinergis untuk Memacu Pertumbuhan.** Oleh karena insulin dibutuhkan untuk sintesis protein, seperti halnya hormon pertumbuhan, insulin juga diperlukan untuk pertumbuhan hewan. Hal ini dijelaskan pada Gambar 78-6, yang menunjukkan bahwa seekor tikus dengan pankreas dan hipofisis yang telah diangkat tanpa diberi pengobatan, tidak akan mengalami pertumbuhan sama sekali. Selanjutnya, bila pada suatu saat tikus ini diberi hormon pertumbuhan atau insulin, tetap tidak menimbulkan pertumbuhan tikus tersebut. Namun bila kedua hormon ini diberikan secara bersama-sama, akan terjadi pertumbuhan yang dramatis. Jadi, tampaknya kedua hormon ini berfungsi secara sinergis untuk memacu pertumbuhan, setiap hormon ini melakukan fungsi spesifik yang berbeda dengan fungsi hormon lainnya. Mungkin sebagian kecil kebutuhan kedua hormon ini disebabkan oleh fakta bahwa setiap hormon ini dapat meningkatkan ambilan asam amino tertentu oleh sel, yaitu asam amino yang semuanya dibutuhkan agar tercapai pertumbuhan.

## Mekanisme Sekresi Insulin

Gambar 78-7 memperlihatkan mekanisme sel dasar sekresi insulin dari sel-sel beta pankreas sebagai respons terhadap kenaikan kadar gula darah, yaitu faktor pengatur utama sekresi insulin. Sel-sel beta tersebut mempunyai sejumlah besar *pengangkut glukosa* (GLUT-2) yang memungkinkan terjadinya ambilan glukosa dengan kecepatan yang sebanding dengan nilai kisaran fisiologis konsentrasi glukosa dalam darah. Begitu berada di dalam sel, glukosa akan terfosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat oleh *glukokinase*. Ini agaknya menjadi langkah pembatas kecepatan metabolisme glukosa di sel beta dan dianggap sebagai mekanisme utama untuk mendeteksi glukosa dan menyesuaikan jumlah insulin yang disekresi ke tingkat glukosa darah.

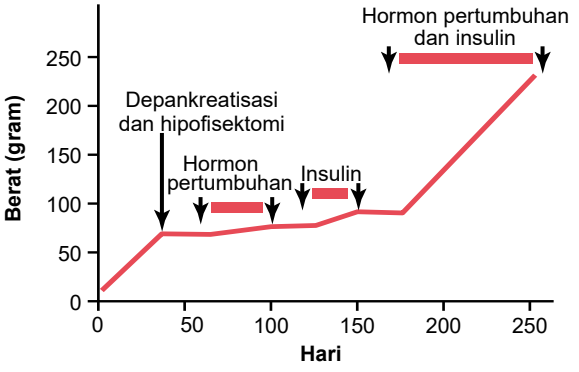



**Gambar 78-7** Mekanisme dasar perangsangan glukosa terhadap sekresi insulin oleh sel beta pankreas. GLUT, pengangkut glukosa.

*Glukosa-6-fosfatase selanjutnya* dioksidasi untuk membentuk adenosin trifosfat (ATP), yang menghambat *kanal kalium yang peka-ATP* di sel. Penutupan kanal kalium akan mendepolarisasikan membran sel sehingga akan membuka *kanal kalsium berpintu listrik* (*voltagegated calcium channels*), yang sensitif terhadap perubahan voltase membran. Keadaan ini akan menimbulkan aliran masuk kalsium yang merangsang penggabungan vesikel yang berisi insulin dengan membran sel dan menyekresi insulin ke dalam cairan ekstraselular melalui eksositosis.

Zat-zat nutrisi lain, seperti asam amino tertentu, dapat juga dimetabolisme oleh sel-sel beta untuk meningkatkan kadar ATP intrasel dan merangsang sekresi insulin, Beberapa hormon, seperti glukagon, *glucose-dependent insulinotropic peptide* (*gastric inhibitory peptide*), dan asetilkolin akan meningkatkan kadar kalsium intrasel melalui jaras sinyal lainnya dan memperkuat efek glukosa, meskipun hormon-hormon ini tidak memiliki pengaruh yang besar terhadap sekresi insulin tanpa adanya glukosa. Hormon-hormon lain, meliputi somatostatin dan norepinefrin (dengan mengaktivasi reseptor a-adrenergik), menghambat eksositosis insulin.

Obat-obatan sulfonilurea merangsang sekresi insulin dengan cara terikat pada kanal kalium yang peka-ATP dan menghambat aktivitas kanal tersebut. Hal ini menimbulkan efek depolarisasi yang memicu sekresi insulin, sehingga obat ini berguna untuk merangsang sekresi insulin pada pasien dengan diabetes tipe 11, yang akan kita bahas kemudian. Tabel 78-1 merangkum beberapa faktor yang dapat meningkatkan atau mengurangi sekresi insulin.




**Gambar 78-6** Efek hormon pertumbuhan, insulin, dan hormon pertumbuhan bersama insulin terhadap pertumbuhan seekor tikus yang telah diangkat pankreas (depankreatisasi) dan hipofisisnya (hipofisektomi).

## Pengaturan Sekresi Insulin

Pada waktu dahulu, ada anggapan bahwa sekresi insulin hampir seluruhnya diatur oleh besarnya konsentrasi glukosa darah.

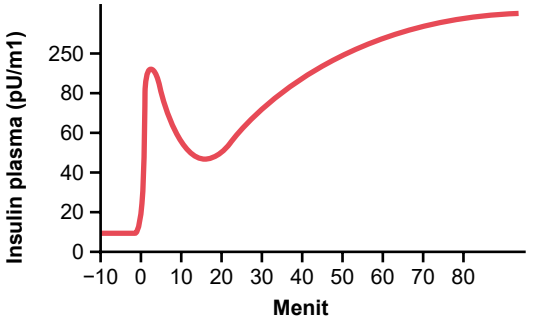
**Tabel 78-1** Faktor dan Kondisi yang Meningkatkan atau Mengurangi Sekresi Insulin

| Meningkatkan Sekresi Insutin | Menurunkan Sekresi Insulin |
|---|---|
| Peningkatan glukosa darah | Penurunan kadar glukosa |
| Peningkatan asam lemak bebas dalam darah | Puasa |
| Peningkatan asam amino dalam darah | Somatostatin |
| Hormon gastrointestinal (gastrin, kolesistokinin, sekretin, gastric*inhibitory peptide*) | Aktivitas α-adrenergik |
| Glukagon, hormon pertumbuhan, kortisol | Leptin |
| Rangsang parasimpatis; asetilkolin | |
| Rangsangan β-adrenergik | |
| Resistansi insulin; obesitas | |
| Obat-obatan sulfonilurea (glyburide, tolbutamid) | |

Akan tetapi, dari penelitian lebih lanjut mengenai fungsi metabolik insulin terhadap metabolisme protein dan metabolisme lemak, kadar asam amino dalam darah dan faktor-faktor lain juga berperan penting dalam pengaturan sekresi insulin (lihat Tabel 78-1).

**Peningkatan Kadar Glukosa Darah Merangsang Sekresi Insulin.** Pada kadar normal glukosa darah *waktu puasa* sebesar 80 sampai 90 mg/100 ml, kecepatan sekresi insulin akan minimum yakni 25 ng/menit/kg berat badan, suatu kadar glukosa darah yang hanya mempunyai aktivitas fisiologis yang kecil. Bila konsentrasi glukosa dalam darah tiba-tiba meningkat dua sampai tiga kali dari kadar normal dan kemudian kadar glukosa ini dipertahankan pada nilai ini, sekresi insulin akan meningkat dengan nyata dan berlangsung dalam dua tahap, seperti yang ditunjukkan oleh perubahan dalam konsentrasi insulin plasma yang terlihat pada Gambar 78-8.

1. Dalam waktu 3 sampai 5 menit sesudah terjadi peningkatan segera kadar glukosa darah, kadar insulin plasma meningkat hampir, mencapai 10 kali lipat; keadaan ini disebabkan oleh pengeluaran insulin yang sudah terbentuk lebih dahulu oleh sel-sel beta pulau Langerhans. Akan tetapi, kecepatan sekresi awal yang tinggi ini tidak dapat dipertahankan; sebaliknya, dalam waktu 5 sampai 10 menit kemudian kecepatan sekresi insulin akan berkurang sampai kira-kira setengah dari kadar normalnya.
2. Kira-kira 15 menit kemudian, sekresi insulin meningkat untuk kedua kalinya, sehingga dalam waktu 2 sampai 3 jam akan mencapai gambaran seperti dataran yang baru, biasanya pada saat ini kecepatan sekresi bahkan lebih besar daripada kecepatan pada tahap awal. Sekresi ini disebabkan oleh adanya tambahan pelepasan insulin yang sudah lebih dulu terbentuk dan oleh adanya aktivasi beberapa sistem enzim yang menyintesis dan melepaskan insulin baru dan sel beta.



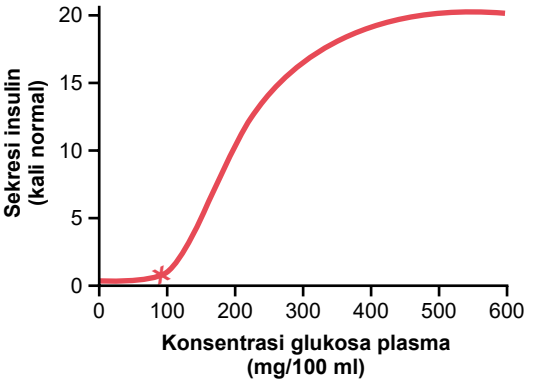

**Gambar 78-8** Meningkatnya konsentrasi insulin dalam plasma setelah meningkatnya kadar glukosa darah secara mendadak menjadi dua sampai tiga kali kisaran nilai normal. Perhatikan adanya sentakan awal yang cepat pada konsentrasi insulin dan selanjutnya ada perlambatan namun diikuti peningkatan konsentrasi yang lebih tinggi dan terus berlanjut, yang dimulai pada 15 sampai 20 menit kemudian.

**Hubungan Timbal Balik antara Konsentrasi Glukosa Darah dan Kecepatan Sekresi Insulin**. Sewaktu konsentrasi glukosa darah meningkat di atas 100 mg/100 ml darah, kecepatan sekresi insulin meningkat dengan cepat, mencapai puncak dengan kadar 10 sampai 25 kali dari kadar basal pada konsentrasi glukosa darah antara 400 dan 600 mg/100 ml, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 78-9. Jadi, naiknya sekresi insulin akibat stimulus glukosa menyebabkan kecepatan dan nilai sekresinya meningkat secara dramatis. Selanjutnya, penghentian sekresi insulin hampir sama cepatnya, yang terjadi dalam waktu 3 sampai 5 menit setelah pengurangan konsentrasi glukosa kembali ke kadar puasa.

Respons sekresi insulin terhadap naiknya konsentrasi glukosa darah menyebabkan timbulnya mekanisme umpan balik yang sangat berguna untuk mengatur besarnya konsentrasi glukosa darah. Mekanisme tersebut yaitu, peningkatan glukosa darah akan meningkatkan sekresi insulin, dan insulin selanjutnya meningkatkan transpor glukosa ke dalam hati, otot, dan sel lain sehingga mengurangi konsentrasi glukosa darah kembali ke nilai normal.

### Faktor-Faktor Lain yang Merangsang Sekresi Insulin

Asam Amino. Selain perangsangan sekresi insulin oleh kelebihan glukosa darah, beberapa asam amino mempunyai pengaruh yang serupa. Efek yang kuat terutama dihasilkan oleh *arginin* dan *lisin.* Efek ini berbeda dari rangsangan sekresi insulin oleh glukosa dengan cara berikut ini: Pemberian asam amino yang dilakukan saat tidak ada peningkatan kadar glukosa darah, hanya menyebabkan peningkatan sekresi insulin sedikit saja. Akan tetapi, bila pemberian itu dilakukan pada saat terjadi peningkatan glukosa darah, sekresi insulin yang di-




**Gambar 78-9** Perkiraan sekresi insulin pada berbagai kadar glukosa plasma.

induksi oleh glukosa dapat meningkat dua kali lipat dengan adanya kelebihan asam amino. Jadi, *asam amino tersebut sangat memperkuat rangsangan glukosa terhadap sekresi insulin.*

Perangsangan sekresi insulin oleh asam amino sangat penting sebab insulin selanjutnya meningkatkan pengangkutan asam amino ke dalam sel-sel jaringan dan meningkatkan pembentukan protein intrasel. Jadi, penggunaan insulin untuk pemakaian kelebihan asam amino sama pentingnya dengan penggunaan insulin bagi penggunaan karbohidrat.

**Hormon Gastrointestinal.** Campuran beberapa macam hormon pencernaan yang penting *gastrin, sekretin, kolesistokinin,* dan *glucose-dependent insulinotrophic peptide* (yang tampaknya merupakan hormon terkuat) akan meningkatkan sekresi insulin dalam jumlah yang cukup banyak. Hormon-hormon ini dilepaskan oleh saluran cerna sesudah seseorang makan. Selanjutnya hormon ini menyebabkan peningkatan "antisipasi" insulin dalam darah yang merupakan suatu persiapan agar glukosa dan asam amino dapat diabsorbsi dari makanan tersebut. Hormon-hormon gastrointestinal biasanya bekerja dengan cara yang sama seperti asam amino dalam meningkatkan sensitivitas respons insulin untuk meningkatkan glukosa darah, yang hampir menggandakan kecepatan sekresi insulin saat kadar glukosa darah meningkat.

**Hormon-Hormon Lain dan Sistem Saraf Otonom.** Hormon-hormon lain yang secara langsung dapat meningkatkan sekresi insulin atau yang dapat memperkuat rangsang glukosa terhadap sekresi insulin meliputi *glukagon, hormon pertumbuhan, kortisol,* dan yang lebih lemah, *progesteron* dan *estrogen.* Manfaat efek perangsangan hormon-hormon ini adalah bahwa pemanjangan sekresi dari salah satu jenis hormon ini dalam jumlah besar kadang-kadang dapat mengakibatkan sel-sel beta pulau Langerhans menjadi kelelahan dan karenanya akan meningkatkan risiko untuk terkena diabetes. Memang, diabetes sering terjadi pada orang yang menggunakan dosis tinggi beberapa hormon ini. Diabetes secara khusus umum terjadi pada orang raksasa atau akromegali dengan tumor yang menyekresi hormon pertumbuhan atau pada orang yang kelenjar adrenalnya menyekresikan kelebihan glukokortikoid.

Pada beberapa keadaan, perangsangan saraf parasimpatis terhadap pankreas dapat meningkatkan sekresi insulin, sementara rangsang saraf simpatis mungkin dapat menurunkan sekresi insulin. Namun diragukan bahwa efek ini memainkan peran utama dalam regulasi fisiologis sekresi insulin.

### Peran Insulin (dan Hormon Lain) dalam "Pengalihan" antara Metabolisme Karbohidrat dan Metabolisme Lipid

Dari pembicaraan yang lalu, sudah jelas bahwa insulin meningkatkan pemakaian karbohidrat sebagai sumber energi, namun insulin menekan pemakaian lemak. Sebaliknya, berkurangnya insulin terutama menyebabkan penggunaan lemak tanpa disertai pemakaian glukosa, kecuali pada jaringan otak. Selanjutnya, sinyal yang mengatur mekanisme pengalihan ini terutama adalah konsentrasi glukosa darah. Bila konsentrasi glukosa menjadi rendah, sekresi insulin ditekan dan sumber energinya lebih banyak didapat dari lemak kecuali pada otak. Bila konsentrasi glukosa tinggi, sekresi insulin dirangsang dan karbohidrat lebih digunakan daripada lemak. Kelebihan glukosa darah disimpan dalam bentuk glikogen hati, lemak hati, dan glikogen otot. Oleh karena itu, salah satu peran fungsional yang paling penting dari insulin dalam tubuh adalah untuk mengatur pemilihan kedua jenis makanan ini yang akan digunakan oleh sel sebagai sumber energinya dari waktu ke waktu.

Paling sedikit ada empat macam hormon lain yang juga mempunyai peran penting dalam mekanisme pengalihan ini: *hormon pertumbuhan* yang dikeluarkan oleh kelenjar hipofisis anterior, *kortisol* yang dikeluarkan oleh korteks adrenal, *epinefrin* yang dikeluarkan oleh medula adrenal, dan *glukagon* yang dikeluarkan oleh sel-sel alfa pulau Langerhans pankreas. Perihal glukagon akan dibicarakan di bagian berikutnya. Sekresi hormon pertumbuhan dan kortisol merupakan respons terhadap hipoglikemia, dan kedua hormon ini menghambat pemakaian glukosa dalam sel sambil meningkatkan pemakaian lemak. Akan tetapi, efek kedua hormon timbul sangat lambat, dan biasanya membutuhkan waktu berjam-jam untuk menimbulkan efek maksimum.

Epinefrin secara khusus berguna untuk meningkatkan konsentrasi glukosa dalam plasma selama waktu stres yakni bila sistem saraf simpatis dirangsang. Akan tetapi, kerja epinefrin ini berbeda dengan hormon-hormon lain, karena pada saat yang sama epinefrin juga meningkatkan konsentrasi asam lemak dalam plasma. Alasan timbulnya efek ini adalah: (1) epinefrin mempunyai efek yang sangat kuat dalam menyebabkan timbulnya proses glikogenolisis di dalam hati sehingga akan melepaskan sejumlah besar glukosa ke dalam darah dalam beberapa menit; (2) epinefrin juga mempunyai efek lipolitik langsung terhadap sel-sel lemak karena epinefrin dapat mengaktifkan hormon peka-lipase dari jaringan lemak, sehingga juga sangat meningkatkan konsentrasi asam lemak darah. Secara kuantitatif, peningkatan asam lemak jauh lebih besar daripada peningkatan glukosa darah. Oleh karena itu, epinefrin terutama meningkatkan penggunaan lemak pada keadaan stres seperti pada saat kerja fisik, syok sirkulasi, dan kecemasan.

## Glukagon dan Fungsinya

Glukagon, yaitu suatu hormon yang disekresikan oleh *sel-sel alfa* pulau Langerhans saat kadar glukosa darah turun, mempunyai beberapa fungsi yang bertentangan dengan fungsi insulin. Fungsi yang paling penting dari hormon ini adalah meningkatkan konsentrasi glukosa darah, yaitu suatu efek yang jelas bertentangan dengan efek insulin.

Seperti halnya insulin, glukagon merupakan polipeptida besar. Hormon ini mempunyai berat molekul 3.485 dan terdiri atas rantai yang tersusun dari 29 asam amino. Bila seekor hewan diberi suntikan glukagon murni, efek *hiperglikemik* yang hebat akan timbul. Hanya 1 pg/kg glukagon dalam waktu kira-kira 20 menit saja sudah dapat meningkatkan konsentrasi glukosa darah kira-kira 20 mg/100 ml darah (peningkatan sebesar 25 persen). Karena alasan inilah, glukagon juga disebut sebagai *hormon hiperglikemik.*

### Efek terhadap Metabolisme Glukosa

Efek utama glukagon terhadap metabolisme glukosa adalah (1) pemecahan glikogen hati (*glikogenolisis*) dan (2) meningkatkan proses *glukoneogenesis* di hati. Kedua efek ini sangat menambah persediaan glukosa di organ-organ tubuh lainnya.

**Glukagon Menimbulkan Glikogenolisis dan Meningkatkan Kadar Glukosa Darah.** Efek yang paling dramatis dari glukagon adalah kemampuan glukagon untuk menimbulkan glikogenolisis di hati, yang selanjutnya akan meningkatkan konsentrasi glukosa darah dalam waktu beberapa menit.

Timbulnya keadaan ini disebabkan oleh rentetan peristiwa yang kompleks berikut ini.

1. Glukagon mengaktifkan *adenil siklase* yang terdapat di membran sel hepatosit.
2. Kemudian menyebabkan terbentuknya *adenosin monofosfat siklik.*
3. Mengaktifkan *protein pengatur protein kinase.*
4. Mengaktifkan *protein kinase.*
5. Mengaktifkan fosforilase *b kinase.*
6. Mengubah *fosforilase b* menjadi *fosforilase a.*
7. Meningkatkan pemecahan glikogen menjadi glukosa-1-fosfat.
8. Selanjutnya mengalami defosforilasi; dan glukosa dilepaskan dari sel-sel hati.

Rangkaian penistiwa ini sangat penting karena alasan-alasan berikut. Pertama, deretan kejadian ini merupakan salah satu peristiwa yang diteliti paling menyeluruh dari semua fungsi siklik adenosin monofosfat sebagai *caraka kedua.* Kedua, rangkaian peristiwa ini menggambarkan suatu sistem yang beruntun dan *jumlah setiap produk yang dihasilkan berikutnya lebih banyak daripada jumlah produk sebelumnya.* Oleh karena itu, glikogenolisis mewakili suatu mekanisme penguat yang poten; jenis mekanisme penguat ini digunakan secara luas di seluruh tubuh kita untuk mengatur banyak, bila tidak sebagian besar, sistem metabolisme sel, yang sering menimbulkan peningkatan respons sebesar satu juta kali lipat. Hal ini menjelaskan bahwa *beberapa mikrogram glukagon sudah dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah sebesar dua kali lipat atau bahkan lebih dalam waktu beberapa menit saja.*

Pemberian infus glukagon selama kira-kira 4 jam saja sudah dapat menimbulkan proses glikogenolisis hati yang intensif sehingga seluruh glikogen yang disimpan di hati terpecah semua.

### Glukagon Meningkatkan Glukoneogenesis

Pemberian glukagon melalui infus secara kontinu masih terus menimbulkan hiperglikemia, bahkan setelah semua glikogen dalam hati telah habis di bawah pengaruh glukagon. Hal ini dihasilkan dari efek glukagon yang dapat meningkatkan kecepatan ambilan asam amino oleh sel-sel hati, dan kemudian mengubah banyak asam amino menjadi glukosa melalui glukoneogenesis. Proses ini dapat dicapai melalui pengaktifan berbagai enzim yang dibutuhkan untuk transpor asam amino dan glukoneogenesis, terutama aktivasi sistem enzim untuk mengubah piruvat menjadi fosfoenol piruvat, yaitu suatu tahap penentu (*rate-limiting step*) dalam glukoneogenesis.

### Efek Lain Glukagon

Sebagian besar efek glukagon lainnya hanya terjadi bila konsentrasi glukagon meningkat sampai di atas nilai normalnya dalam darah. Mungkin efek terpenting dari glukagon adalah bahwa glukagon *mengaktifkan lipase sel lemak*, sehingga akan meningkatkan persediaan asam lemak yang dapat dipakai sebagai sumber energi tubuh. Glukagon juga menghambat penyimpanan trigliserida di hati, sehingga akan mencegah hati membuang asam lemak dari darah; yang juga membantu menambah jumlah persediaan asam lemak yang nantinya dapat digunakan oleh jaringan tubuh lain.

Glukagon dengan konsentrasi yang tinggi juga (1) meningkatkan kekuatan jantung; (2) meningkatkan aliran darah di beberapa jaringan, terutama ginjal; (3) meningkatkan sekresi empedu; dan (4) menghambat sekresi asam lambung. Semua efek ini mungkin tidak begitu penting pada fungsi tubuh yang normal.

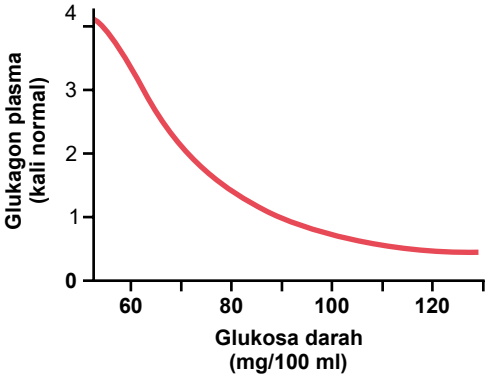
### Pengaturan Sekresi Glukagon

**Peningkatan Kadar Glukosa Darah Menghambat Sekresi Glukagon**. Konsentrasi glukosa darah merupakan faktor pengatur sekresi glukagon terkuat. Akan tetapi, hendaknya diperhatikan secara khusus, bahwa *pengaruh konsentrasi glukosa darah terhadap sekresi glukagon jelas bertentangan dengan efek glukosa terhadap sekresi insulin.*

Hal ini diperlihatkan pada Gambar 78-10, yang menunjukkan bahwa *penurunan* konsentrasi glukosa darah dari nilai normalnya saat puasa yang besarnya kira-kira 90 mg/100 ml darah hingga mencapai kadar hipoglikemik, dapat meningkatkan konsentrasi glukagon plasma beberapa kali lipat. Sebaliknya, meningkatnya kadar glukosa darah hingga mencapai kadar hiperglikemik akan mengurangi kadar glukagon dalam plasma. Jadi, pada keadaan hipoglikemi, glukagon yang disekresi dalam jumlah sangat besar; selanjutnya sangat meningkatkan pengeluaran glukosa dari hati dan akibatnya membantu memperbaiki keadaan hipoglikemia.

**Peningkatan Kadar Asam Amino Darah Merangsang Sekresi Glukagon**. Tingginya kadar asam amino, seperti yang terdapat di dalam darah sesudah makan protein (khususnya asam amino *alanin* dan *arginin*), akan *merangsang* terjadinya sekresi glukagon. Keadaan ini mirip dengan efek asam amino dalam merangsang timbulnya sekresi insulin. Jadi, pada kasus ini, respons glukagon dan respons insulin tidaklah bertentangan satu sama lain. Manfaat perangsangan asam amino terhadap sekresi glukagon adalah bahwa glukagon kemudian memacu konversi cepat asam amino menjadi glukosa sehingga lebih banyak lagi glukosa yang tersedia untuk jaringan

**Aktivitas Fisik Merangsang Sekresi Glukagon.** Pada aktivitas fisik yang melelahkan, konsentrasi glukagon dalam darah sering kali meningkat sebanyak empat sampai lima kali lipat. Apa yang menyebabkan keadaan ini masih belum dipahami sebab kon-




**Gambar 78-10** Perkiraan konsentrasi glukagon dalam plasma pada berbagai kadar glukosa darah.

sentrasi glukosa darah tidak begitu menurun. Efek yang menguntungkan dari glukagon adalah mencegah penurunan kadar glukosa darah.

Salah satu faktor yang mungkin dapat meningkatkan sekresi glukagon saat beraktivitas fisik adalah meningkatnya kadar asam amino di sirkulasi darah. Faktor-faktor lain, seperti rangsang saraf otonom pada pulau Langerhans dapat juga berperan.

### Somatostatin Menghambat Sekresi Glukagon dan Insulin

Hormon *somatostatin* yang disekresi oleh *sel-sel delta* pulau Langerhans merupakan polipeptida yang terdiri atas 14 asam amino yang mempunyai waktu paruh yang sangat singkat dalam sirkulasi darah, yaitu hanya 3 menit lamanya. Hampir semua faktor yang berhubungan dengan pencernaan makanan akan merangsang sekresi somatostatin. Faktor-faktor ini adalah (1) naiknya kadar glukosa darah, (2) naiknya kadar asam amino, (3) naiknya kadar asam lemak, dan (4) naiknya konsentrasi beberapa macam hormon pencernaan yang dilepaskan oleh bagian atas saluran cerna sebagai respons terhadap asupan makanan.

Sebaliknya, somatostatin mempunyai berbagai efek penghambat berikut ini.

1. Somatostatin bekerja secara lokal di dalam pulau Langerhans sendiri guna menekan sekresi insulin dan glukagon.
2. Somatostatin menurunkan motilitas lambung, duodenum, dan kandung empedu.
3. Somatostatin mengurangi sekresi dan absorpsi dalam saluran cerna.

Dengan menggabungkan informasi-informasi ini, kita dapat menduga bahwa peran utama somatostatin sebenarnya adalah untuk memperpanjang waktu asimilasi makanan dari usus ke dalam darah. Pada waktu yang sama, pengaruh somatostatin yang menekan sekresi insulin dan glukagon akan menurunkan penggunaan zat nutrisi yang diabsorbsi oleh jaringan, sehingga mencegah pemakaian makanan yang cepat dan oleh karena itu membuat makanan tersedia untuk waktu yang lebih lama.

Harus diingat kembali bahwa somatostatin adalah zat kimia yang sama dengan *hormon penghambat hormon pertumbuhan,* yang disekresikan di hipotalamus dan menekan sekresi hormon pertumbuhan dari kelenjar hipofisis anterior.

## Ringkasan Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Pada orang normal, pengaturan besarnya konsentrasi glukosa darah sangat sempit, biasanya antara 80 dan 90 mg/100 ml darah pada orang yang sedang berpuasa yang diukur sebelum makan pagi. Konsentrasi ini meningkat menjadi 120 sampai 140 mg/100 ml selama kira-kira satu jam pertama setelah makan, namun sistem umpan balik yang mengatur kadar glukosa darah dengan cepat mengembalikan konsentrasi glukosa ke nilai kontrolnya, biasanya terjadi dalam waktu 2 jam sesudah absorpsi karbohidrat yang terakhir. Sebaliknya, pada keadaan kelaparan, fungsi glukoneogenesis dari hati menyediakan glukosa yang dibutuhkan untuk mempertahankan kadar glukosa darah puasa.

Mekanisme yang dipakai untuk mencapai pengaturan yang sangat bermakna ini telah dijelaskan di bab ini. Marilah merangkum hal-hal tersebut.

1. *Hati berfungsi sebagai suatu sistem penyangga glukosa darah yang sangat penting.* Artinya, saat glukosa darah meningkat hingga konsentrasi yang tinggi, yaitu sesudah makan, dan kecepatan sekresi insulin juga meningkat, sebanyak dua pertiga dari seluruh glukosa yang diabsorbsi dari usus dalam waktu singkat akan disimpan di hati dalam bentuk glikogen. Lalu, selama beberapa jam berikutnya, bila konsentrasi glukosa darah dan kecepatan sekresi insulin berkurang, hati akan melepaskan glukosa kembali ke dalam darah. Dengan cara ini, hati mengurangi fluktuasi konsentrasi glukosa darah sampai kira-kira sepertiga dari fluktuasi yang dapat terjadi. Bahkan, pada pasien penyakit hati yang parah, hampir tidak mungkin mempertahankan konsentrasi glukosa darah dalam batas yang sempit ini.
2. *Fungsi insulin dan glukagon sama pentingnya dengan sistem pengatur umpan balik untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah normal.* Bila konsentrasi glukosa darah meningkat sangat tinggi, peningkatan sekresi insulin menyebabkan konsentrasi glukosa darah kembali menurun ke nilai normalnya. Sebaliknya, penurunan kadar glukosa darah akan merangsang sekresi glukagon; selanjutnya glukagon ini akan berfungsi secara berlawanan, yakni akan meningkatkan kadar glukosa darah agar kembali ke nilai normalnya. Pada sebagian besar kondisi yang normal, mekanisme umpan balik insulin ini jauh lebih penting daripada mekanisme glukagon, namun pada keadaan kelaparan atau pemakaian glukosa yang berlebihan selama aktivitas fisik dan keadaan stres yang lain, mekanisme glukagon juga menjadi bernilai.
3. Selain itu, pada keadaan hipoglikemia berat, timbul suatu efek langsung akibat kadar glukosa darah yang rendah terhadap hipotalamus, yang akan merangsang sistem saraf simpatis. Hormon epinefrin yang disekresikan oleh kelenjar adrenal selanjutnya meningkatkan pelepasan glukosa dari hati. Jadi, epinefrin juga membantu melindungi agar tidak timbul hipoglikemia yang berat.
4. Akhirnya, sesudah beberapa jam dan beberapa hari, sebagai respons terhadap keadaan hipoglikemi yang lama, akan timbul sekresi hormon pertumbuhan dan kortisol. Kedua hormon ini mengurangi kecepatan pemakaian glukosa oleh sebagian besar sel tubuh, dan sebaliknya akan menambah jumlah pemakaian lemak. Hal ini juga akan mengembalikan kadar glukosa darah menjadi normal.

**Pentingnya Pengaturan Glukosa Darah.** Seseorang mungkin akan mengajukan pertanyaan berikut ini. Mengapa penting sekali untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah yang konstan, terutama sekali karena walaupun tidak ada glukosa, kebanyakan jaringan tubuh masih dapat menggunakan lemak dan protein sebagai sumber energinya? Jawabannya adalah karena secara normal glukosa merupakan satu-satunya bahan makanan yang dapat digunakan oleh *otak, retina, epital germinal gonad* dalam jumlah yang cukup untuk menyuplai jaringan tersebut secara optimal sesuai dengan energi yang dibutuhkannya. Oleh karena itu, konsentrasi glukosa darah harus dipertahankan pada kadar yang cukup tinggi untuk menyediakan nutrisi yang penting ini.

Sebagian besar glukosa yang terbentuk melalui proses glukoneogenesis selama proses pencernaan digunakan untuk

metabolisme di otak. Pankreas memang tidak seharusnya menyekresi insulin selama waktu ini; kalau tidak, persediaan glukosa yang tidak cukup ini, akan diangkut ke otot dan jaringan perifer yang lain, sehingga otak tidak mempunyai sumber makanan lagi.

Konsentrasi glukosa darah juga perlu dijaga agar tidak meningkat terlalu tinggi karena empat alasan berikut. (1) Glukosa dapat menimbulkan sejumlah besar tekanan osmotik dalam cairan ekstraselular, dan bila konsentrasi glukosa meningkat sangat berlebihan, akan dapat mengakibatkan timbulnya dehidrasi sel. (2) Tingginya konsentrasi glukosa dalam darah menyebabkan keluarnya glukosa dalam air seni. (3) Hilangnya glukosa melalui urine juga menimbulkan cfiuresis osmotik oleh ginjal, yang dapat mengurangi jumlah cairan tubuh dan elektrolit. (4) Peningkatan jangka panjang glukosa darah dapat menyebabkan kerusakan pada banyak jaringan, terutama pembuluh darah. Kerusakan vaskular, akibat diabetes melitus yang tidak terkontrol, akan berakibat pada peningkatan risiko terkena serangan jantung, stroke, penyakit ginjal stadium akhir, dan kebutaan.

## Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu sindrom dengan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Terdapat dua tipe utama diabetes melitus.

1. *Diabetes tipe I,* yang juga disebut *diabetes melitus bergantung-insulin* (IDDM), disebabkan kurangnya sekresi insulin.
2. *Diabetes tipe II,* yang juga disebut *diabetes melitus tidak bergantung insulin* (NIDDM), awalnya disebabkan oleh penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin. Penurunan sensitivitas terhadap insulin ini sering kali disebut sebagai *resistansi insulin.*

Pada kedua jenis diabetes melitus, metabolisme semua bahan makanan utama terganggu. Pengaruh mendasar resistansi atas tidak adanya insulin terhadap metabolisme glukosa adalah mencegah efisiensi penggunaan dan pengambilan glukosa oleh sebagian besar sel-sel tubuh, kecuali oleh otak. Hasilnya, konsentrasi glukosa darah meningkat, penggunaan glukosa oleh sel menjadi sangat berkurang dan penggunaan lemak dan protein meningkat.

### Diabetes Tipe I Defisiensi Produksi Insulin oleh Sel Beta Pankreas

Kerusakan sel beta pankreas atau penyakit-penyakit yang mengganggu produksi insulin dapat menyebabkan timbulnya diabetes tipe I. *Infeksi virus* atau *kelainan autoimun* dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas pada banyak pasien diabetes tipe I, meskipun faktor herediter juga berperan penting untuk menentukan kerentanan sel-sel beta terhadap gangguan-gangguan tersebut. Pada beberapa kasus, kecenderungan faktor herediter dapat menyebabkan degenerasi sel beta, bahkan tanpa adanya infeksi virus atau kelainan autoimun.

Onset diabetes tipe I biasanya dimulai pada umur sekitar 14 tahun di Amerika Serikat, dan oleh sebab itu, diabetes ini sering disebut *diabetes melitus juvenilis.* Akan tetapi, diabetes tipe I dapat terjadi pada semua usia, termasuk masa dewasa, diikuti oleh kelainan yang menyebabkan destruksi dari sel-sel beta pankreas. Diabetes tipe I dapat timbul tiba-tiba dalam waktu beberapa hari atau minggu, dengan tiga gejala sisa (*sequelae*) yang utama: (1) naiknya kadar glukosa darah, (2) peningkatan penggunaan lemak sebagai sumber energi dan untuk pembentukan kolesterol oleh hati, dan (3) berkurangnya protein dalam jaringan tubuh. Kurang lebih 5 hingga 10 persen penderita diabetes melitus adalah bentuk tipe I.

**Kadar Glukosa Darah Meningkat ke Level yang Tinggi pada Diabetes Melitus.** Kurangnya insulin mengurangi efisiensi penggunaan glukosa di perifer dan akan menambah produksi glukosa, sehingga glukosa plasma meningkat menjadi 300 sampai 1.200 mg/100 ml. Peningkatan kadar glukosa plasma selanjutnya menimbulkan berbagai pengaruh di seluruh tubuh.

**Peningkatan Kadar Glukosa Darah Menyebabkan Hilangnya Glukosa dalam Urine.** Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan lebih banyak glukosa yang masuk ke dalam tubulus ginjal untuk difiltrasi melebihi jumlah yang dapat di reabsorbsi, dan kelebihan glukosa akan dikeluarkan ke dalam urine. Hal ini secara normal dapat timbul bila kadar glukosa darah meningkat di atas 180 mg/100 ml, yaitu suatu kadar yang disebut sebagai "nilai ambang" darah untuk timbulnya glukosa dalam urine. Bila kadar glukosa darah meningkat menjadi 300 sampai 500 mg/100 ml kadar yang umumnya dijumpai pada pasien diabetes berat yang tidak diobati-100 gram atau lebih glukosa akan dilepaskan ke dalam urine setiap harinya.

**Kenaikan Kadar Glukosa Darah Menyebabkan Dehidrasi.** Tingginya kadar glukosa darah (kadang-kadang mencapai 8 sampai 10 kali normal pada pasien diabetes yang parah) dapat menyebabkan dehidrasi berat pada sel di seluruh tubuh. Hal ini terjadi sebagian karena glukosa tidak dapat dengan mudah berdifusi melewati pori-pori membran sel, dan naiknya tekanan osmotik dalam cairan ekstraselular menyebabkan timbulnya perpindahan air secara osmosis keluar dari sel.

Selain efek dehidrasi sel langsung akibat glukosa yang berlebihan, keluarnya glukosa ke dalam urine akan menimbulkan keadaan *diuresis osmotik.* Diuresis osmotik adalah efek osmotik glukosa dalam tubulus ginjal yang sangat mengurangi reabsorpsi cairan tubulus. Efek keseluruhannya adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urine, sehingga menyebabkan dehidrasi cairan ekstraselular, yang selanjutnya menimbulkan dehidrasi kompensatorik cairan intraselular dengan alasan yang telah dibicarakan di Bab 26. Jadi, gambaran klasik diabetes adalah adanya poliuria (kelebihan ekskresi urine), *dehidrasi ekstrasel* dan *intrasel,* serta *bertambahnya rasa haus.*

**Kerusakan jaringan akibat Tingginya Kadar Glukosa Darah yang Kronis.** Bila kadar glukosa darah tidak terkontrol, baik dalam waktu yang lama pada diabetes melitus, pembuluh darah di berbagai jaringan di seluruh tubuh mulai mengalami gangguan fungsi dan perubahan struktur yang berakibat ketidakcukupan suplai darah ke jaringan. Hal tersebut selanjutnya akan meningkatkan risiko untuk terkena serangan jantung, stroke, penyakit ginjal stadium akhir, retinopati dan kebutaan, serta iskemi dan gangren di tungkai.

Peningkatan kadar glukosa darah yang berkepanjangan juga menimbulkan kerusakan di banyak jaringan lainnya. Contohnya, *neuropati perifer,* yaitu kelainan fungsi saraf perifer, dan *disfungsi sistem sarafotonom* yang sering menjadi komplikasi diabetes melitus yang tidak terkontrol dalam waktu lama. Kelainan-kelainan tersebut dapat menimbulkan gangguan refleks kardiovaskular, gangguan pengaturan kandung kemih, penurunan sensasi di ekstremitas, dan gejala-gejala lain akibat kerusakan saraf perifer.

Mekanisme pasti yang menyebabkan kerusakan jaringan pada diabetes melitus belum dipahami sepenuhnya namun agaknya melibatkan berbagai efek dari tingginya kadar glukosa darah dan kelainan metabolisme lainnya pada endotel dan set otot polos vaskular dan jaringan lainnya. Selain itu, *hipertensi* akibat kerusakan ginjal, dan *aterosklerosis* akibat kelainan metabolisme lipid, sering kali dijumpai pada pasien diabetes dan memperparah kerusakan jaringan yang timbul akibat peningkatan kadar glukosa darah.

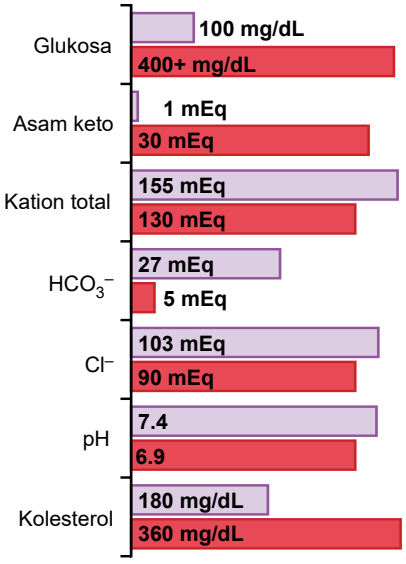
**Peningkatan Penggunaan Lemak dan Asidosis Metabolik pada Diabetes.** Pergeseran metabolisme karbohidrat ke metabolisme lemak pada pasien diabetes akan meningkatkan pelepasan asam-asam keto seperti asam asetoasetat dan asam β-hidroksibutirat ke dalam plasma melebihi kecepatan ambilan dan oksidasinya oleh sel-sel jaringan. Akibatnya, pasien mengalami *asidosis metabolik* berat akibat asam keto yang berlebihan, terkait dengan dehidrasi akibat pembentukan urine yang berlebihan, dapat menimbulkan asidosis yang berat. Hal ini cepat berkembang menjadi *koma diabetikum* dan kematian, kecuali bila pasien segera diobati dengan sejumlah besar insulin.

Semua upaya kompensasi fisiologis yang terjadi pada asidosis metabolik juga terjadi pada asidosis diabetik. Upaya-upaya tersebut mencakup *pernapasan yang dalam* dan *cepat,* yang akan meningkatkan ekspirasi karbon dioksida; hal ini akan mendaparkan asidosis namun juga akan mengurangi cadangan bikarbonat di cairan ekstraselular. Ginjal melakukan kompensasi dengan mengurangi ekskresi bikarbonat dan menghasilkan bikarbonat baru yang ditambahkan kembali ke cairan ekstraselular.

Walaupun asidosis yang ekstrem ini hanya terjadi pada kebanyakan kasus diabetes yang tidak terkontrol, keadaan ini dapat menyebabkan timbulnya *koma asidosis* dan kematian dalam beberapa jam setelah pH darah turun di bawah 7,0. Seluruh perubahan elektrolit dalam darah sebagai akibat dari keadaan asidosis diabetikum yang parah diperlihatkan dalam Gambar 78-11.

Penggunaan lemak yang berlebihan di hati dalam kurun waktu yang lama akan menyebabkan sejumlah besar kolesterol bersirkulasi dalam darah dan meningkatnya penumpukan kolesterol pada dinding arteri. Keadaan ini menimbulkan *arteriosklerosis* berat dan lesi-lesi vaskular lainnya, seperti yang dibicarakan sebelumnya.

**Kehilangan Protein Tubuh Akibat Diabetes.** Kegagalan untuk menggunakan glukosa sebagai sumber energi berakibat peningkatan mobilisasi protein dan lemak. Oleh karena itu, seseorang dengan diabetes melitus berat yang tidak diobati akan mengalami penurunan berat badan yang cepat dan astenia (kurangnya energi) meskipun ia memakan sejumlah besar makanan (*polifagt*). Tanpa pengobatan, kelainan metabolisme ini dapat menyebabkan kehilangan jaringan tubuh dan kematian dalam waktu beberapa minggu.




**Gambar 78-11** Perubahan zat-zat dalam darah pada koma diabetikum, yang mem perli hatkan kadar yang normal (*batang yang diraster lebih gelap*) dan kadar pada koma diabetikum (*batang yang diraster lebih muda*).

**Diabetes Tipe II Resistansi terhadap Efek Metabolik Insulin**

Diabetes tipe II lebih sering dijumpai dari tipe I, dan kira-kira ditemukan sebanyak 90 hingga 95 persen dari seluruh kasus diabetes melitus. Pada kebanyakan kasus, onset diabetes melitus tipe II terjadi di atas umur 30, sering kali di antara usia 50 dan 60' tahun, dan penyakit ini timbul secara perlahan-lahan. Oleh karena itu, sindrom ini sering disebut sebagai *diabetes onset-dewasa.* Akan tetapi, akhir-akhir ini dijumpai peningkatan kasus yang terjadi pada individu yang berusia lebih muda, sebagian lebih muda dari dari 20 tahun dengan diabetes melitus tipe II. Tren tersebut agaknya berkaitan terutama dengan peningkatan prevalensi *obesitas, yaitu faktor risiko terpenting untuk diabetes tipe 11* pada anak-anak dan dewasa.

**Obesitas, Resistansi Insulin, dan "Sindrom Metabolik" Biasanya Mengawali Perkembangan Diabetes Melitus Tipe II.** Diabetes melitus tipe II, berbeda dengan tipe I, dikaitkan dengan *peningkatan* konsentrasi insulin plasma (*hiperinsulinemia*). Hal ini terjadi sebagai upaya kompensasi oleh sel beta pankreas terhadap penurunan sensitivitas jaringan terhadap efek metabolisme insulin, yaitu suatu kondisi yang dikenal sebagai *resistansi insulin.* Penurunan sensitivitas insulin mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat, yang akan meningkatkan kadar gula darah dan merangsang peningkatan sekresi insulin sebagai upaya kompensasi.

Perkembangan resistansi insulin dan gangguan metabolisme glukosa biasanya terjadi secara bertahap, yang dimulai dengan peningkatan berat badan dan obesitas. Akan tetapi, mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan resistansi insulin masih belum pasti. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah reseptor insulin di otot rangka, hati, dan jaringan adiposa pada orang *obese* lebih sedikit daripada jumlah reseptor pada orang yang kurus. Namun kebanyakan resistansi insulin agaknya disebabkan kelainan jalur sinyal yang menghubungkan reseptor yang teraktivasi dengan berbagai efek selular. Gangguan sinyal insulin agaknya disebabkan efek toksik dan akumulasi lipid di jaringan seperti otot rangka dan hati akibat kelebihan berat badan.

Resistansi insulin merupakan bagian dari serangkaian kelainan yang sering disebut sebagai *"sindrom metabolik"*: Beberapa gambaran sindrom metabolik meliputi: (1) obesitas, terutama akumulasi lemak abdomen; (2) resistansi insulin; (3) hiperglikemia puasa; (4) abnormalitas lipid seperti peningkatan kadar trigliserida darah dan penurunan kolesterol lipoprotein berdensitas tinggi di darah; dan (5) hipertensi. Semua gambaran sindrom metabolik berkaitan erat dengan akumulasi berleblhan,jaringan adiposa di rongga abdomen di sekitar organ-organ visera.

Peran kontribusi resistansi insulin dalam beberapa komponen sindrom metabolik masih belum dapat ditentukan, meskipun sudah jelas bahwa resistansi insulin merupakan penyebab utama peningkatan kadar gula darah. Akibat utama yang tidak diinginkan dari sindrom metabolik adalah penyakit kardiovaskular, yang meliputi aterosklerosis dan kerusakan berbagai organ di seluruh tubuh. Beberapa kelainan metabolik yang berhubungan dengan sindrom tersebut meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, dan resistansi insulin yang menjadi predisposisi terjadinya diabetes melitus tipe II, juga penyebab utama untuk penyakit kardiovaskular.

**Faktor-Faktor Lain yang Dapat Menyebabkan Resistansi Insulin dan Diabetes Melitus Tipe II.** Meskipun kebanyakan pasien diabetes melitus tipe II mengalami kelebihan berat badan atau memiliki timbunan lemak visera, resistansi insulin yang berat dan diabetes melitus tipe II dapat terjadi akibat keadaan yang didapat atau keadaan genetik yang mengganggu sinyal insulin di jaringan perifer (Tabel 78-2).

**Tabel 78-2** Beberapa Penyebab Resistansi Insulin

- Obesitas/*overweight* (terutama adipositas visera yang berlebihan)
- Kelebihan glukokortikoid (sindrom Cushing atau terapi steroid)
- Kelebihan hormon pertumbuhan (akromegali)
- Kehamilan, diabetes gestasional
- Penyakit ovarium polikistik
- Lipodistrofi (didapat atau genetik; akibat akumulasi lipid di hati)
- Autoantibodi terhadap reseptor insulin
- Mutasi reseptor insulin
- Mutasi peroxisome proliferators' activator receptor y (PPARy)
- Mutasi penyebab obesitas genetik (misalnya mutasi reseptor melanokortin)
- Hemokromatosis (suatu penyakit herediter yang menyebabkan akumulasi zat besi di jaringan)

*Sindrom ovarium polikistik* (PCOS), contohnya, menyebabkan peningkatan produksi androgen di ovarium dan resistansi insulin serta merupakan salah satu kelainan endokrin tersering pada perempuan, dan kira-kira mengenai 6 persen dari semua perempuan selama masa reproduksinya. Meskipun patogenesis PCOS masih belum jelas, resistansi insulin dan hiperinsulinemia sering dijumpai, kira-kira sebanyak 80 persen perempuan yang mengalami sindrom ini. Akibat jangka panjangnya meliputi peningkatan risiko diabetes melitus, peningkatan lipid dalam darah, dan penyakit kardiovaskular.

*Pembentukan glukokortikoid yang berlebih (sindrom Cushing)* atau *hormon pertumbuhan (akromegali)* juga menurunkan sensitivitas berbagai jaringan terhadap efek *metabolik insulin dan dapat menyebabkan timbulnya* diabetes melitus. Penyebab genetik obesitas dan resistansi insulin, jika cukup berat, juga dapat menyebabkan diabetes melitus tipe II dan banyak gambaran sindrom metabolik lainnya, termasuk penyakit kardiovaskular.

**Perkembangan Diabetes Melitus Tipe II selama Resistansi Insulin yang Berkepanjangan.** Pada resistansi insulin yang berat dan berkepanjangan, adanya kenaikan kadar insulin, bahkan tidak cukup untuk mempertahankan pengaturan kadar glukosa yang normal sekalipun. Akibatnya, terjadi hiperglikemia dengan derajat sedang setelah mengonsumsi sejumlah karbohidrat pada tahap awal penyakit.

Pada tahap selanjutnya diabetes tipe II, sel-sel beta pankreas menjadi "lelah" atau rusak dan tidak mampu memproduksi cukup insulin untuk mencegah hiperglikemia yang lebih parah, terutama setelah seseorang mengonsumsi makanan yang banyak mengandung karbohidrat.

Meskipun beberapa orang *obese* memiliki resistansi insulin yang parah dan mengalami peningkatan kadar gula darah yang melebihi normal setelah makan, orang tersebut tak pernah mengalami diabetes melitus yang bermakna secara klinis; ternyata, pankreas pada orang-orang tersebut memproduksi cukup insulin untuk mencegah kelainan metabolisme glukosa yang lebih parah. Akan tetapi, pada orang lain, pankreas secara perlahan menjadi lelah untuk menyekresi sejumlah besar insulin atau rusak oleh beberapa faktor yang berkaitan dengan akumulasi lipid di pankreas, dan diabetes melitus pun terjadi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa faktor genetik dapat berperan penting untuk menentukan ketahanan pankreas seseorang terhadap pengeluaran sejumlah besar insulin dalam waktu beberapa tahun yang diperlukan untuk mencegah kelainan metabolisme glukosa pada diabetes melitus tipe II.

Pada banyak kasus, diabetes tipe II dapat diobati dengan efektif, setidaknya pada tahap dini, dengan olahraga, restriksi diet, dan penurunan berat badan tanpa harus memberikan insulin dari luar. Obat-obatan yang meningkatkan sensitivitas insulin seperti *thiazolidinedion* obat yang menekan produksi glukosa hati seperti *metformin,* atau obat-obatan yang meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas seperti *sulfonilurea,* juga dapat digunakan. Namun, pada tahap lanjut diabetes melitus tipe II, pemberian insulin biasanya diperlukan untuk mengontrol kadar glukosa plasma.

### Fisiologi Diagnosis Diabetes Melitus

Tabel 78-3 membandingkan beberapa gambaran klinis diabetes tipe I dan tipe II. Cara yang umum dipakai untuk mendiagnosis penyakit diabetes didasarkan pada berbagai tes kimiawi terhadap urine dan darah.

**Glukosa Urine**. Ada tes yang sederhana atau tes kuantitatif laboratorium yang lebih rumit, yang mungkin dapat digunakan untuk menentukan jumlah glukosa yang hilang dalam urine. Pada umumnya, jumlah glukosa yang dikeluarkan dalam urine orang normal sukar dihitung, sedangkan pada kasus diabetes, glukosa yang dilepaskan jumlahnya dapat sedikit sampai banyak sekali, sesuai dengan berat penyakitnya dan asupan karbohidratnya.

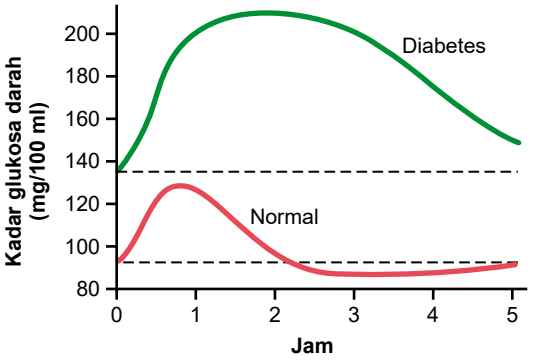
**Kadar Glukosa Darah Puasa dan Kadarinsulin**. Kadar glukosa darah puasa saat pagi hari, normalnya adalah 80 sampai 90 mg/100 ml, dan nilai 110 mg/100 ml dipertimbangkan sebagai batas atas kadar normal. Kadar glukosa darah puasa di atas nilai ini, sering kali menunjukkan adanya penyakit diabetes melitus atau setidaknya resistansi insulin.

Pada diabetes tipe I, kadar insulin plasma sangat rendah atau tidak terdeteksi selama puasa dan bahkan setelah makan. Pada diabetes tipe II, konsentrasi insulin plasma dapat beberapa kali lipat lebih tinggi dari nilai normal dan biasanya meningkat lebih banyak setelah pemberian sejumlah glukosa standar selama tes toleransi glukosa (lihat paragraf berikutnya).

**Tes Toleransi Glukosa**. Seperti yang tampak di kurva bawah pada Gambar 78-12, yang disebut "kurva toleransi glukosa," didapatkan bila orang normal yang puasa mengonsumsi 1 gram glukosa per kilogram berat badan, kadar glukosa darahnya akan meningkat dari kadar kira-kira 90 mg/100 ml menjadi 120 sampai 140 mg/100 ml dan dalam waktu kira-kira dua jam kadar ini akan menurun lagi kembali ke nilai normalnya.

**Tabel 78-3** Gambaran Klinis Pasien dengan Diabetes Tipe I dan Tipe II

| Gambaran | Tipe I | Tipe II |
|---|---|---|
| Usia onset | Baisanya <20 tahun | Biasanya >30 tahun |
| Massa tubuh | Rendah sampai normal | Obese |
| Insulin plasma | Rendah atau tidak ada | Normal hingga tinggi pada awalnya |
| Glukagon plasma | Tinggi, dapat ditekan | Tinggi, tidak dapat ditekan |
| Glukosa plasma | Meningkat | Meningkat |
| Sensitivitas insulin | Normal | Menurun |
| Terapi | Insulin | Penurunan berat badan, tiazolidinedion, metformin, sulfonilurea, insulin |




**Gambar 78-12** Kurva toleransi glukosa pada orang yang normal dan orang dengan diabetes.

Pada pasien diabetes, konsentrasi glukosa darah puasa hampir selalu di atas 110 mg/100 ml dan sering di atas 140 mg/100 ml. Selain itu, uji toleransi glukosa hampir selalu abnormal. Saat mencerna glukosa, orang-orang ini memperlihatkan peningkatan kadar glukosa darah yang jauh lebih besar daripada peningkatan yang normal, seperti yang ditunjukkan oleh kurva bagian atas pada Gambar 78-12, dan kadar glukosa kembali ke nilai kontrol hanya setelah 4 sampai 6 jam; lebih lanjut, glukosa darah gagal untuk turun *di bawah* kadar kontrol. Penurunan kurva yang lambat dan gagalnya glukosa turun di bawah kadar kontrol menunjukkan bahwa (1) peningkatan normal sekresi insulin setelah makan glukosa tidak terjadi atau (2) adanya penurunan sensitivitas terhadap insulin. Diagnosis diabetes melitus biasanya dapat ditegakkan berdasarkan kurva tersebut, dan diabetes tipe I dan tipe II dapat dibedakan satu sama lain oleh pengukuran insulin plasma, yaitu insulin plasma yang rendah atau tidak terdeteksi pada diabetes tipe I dan insulin plasma yang meningkat pada diabetes tipe II.

**Pernapasan Aseton**. Seperti yang telah ditekankan di Bab 68, sejumlah kecil asam asetoasetat, yang sangat meningkat pada pasien diabetes yang berat, dapat diubah menjadi aseton. Aseton bersifat mudah menguap dan dikeluarkan dalam udara ekspirasi. Akibatnya, seseorang sering kali dapat membuat diagnosis diabetes melitus tipe I hanya dengan mencium bau aseton pada napas pasien. Juga, asam keto dapat ditemukan dalam urine melalui cara kimia, dan jumlah asam keto ini dipakai untuk menentukan keparahan penyakit diabetes tersebut. Akan tetapi, pada tahap dini diabetes tipe II, asam keto biasanya tidak diproduksi dalam jumlah berlebih. Namun, bila resistansi insulin sangat parah dan terdapat peningkatan penggunaan lemak sebagai sumber energi, akan dihasilkan asam keto pada orang dengan diabetes tipe II.

### Pengobatan Diabetes

Pengobatan efektif diabetes melitus tipe I memerlukan pemberian insulin secukupnya sehingga metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada pasien dapat senormal mungkin. Insulin tersedia dalam berbagai bentuk. Insulin "regular" mempunyai durasi kerja yang lamanya 3 sampai 8 jam, sedangkan insulin dalam bentuk lainnya (yang dipresipitasikan dengan seng atau dengan berbagai derivat protein) diabsorbsi secara lambat dari tempat penyuntikannya dan oleh karena itu mempunyai efek yang lamanya 10 sampai 48 jam. Biasanya, pasien diabetes tipe I yang berat setiap harinya diberi dosis tunggal insulin yang mempunyai daya kerja lama untuk meningkatkan seluruh metabolisme karbohidrat sepanjang hari. Lalu bila kadar glukosa darah naik terlalu tinggi, misalnya pada waktu makan, dapat diberikan tambahan insulin regular di hari tersebut. Jadi, pola pengobatan pasien disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing individu.

Pada orang dengan diabetes tipe II, diet dan olahraga biasanya direkomendasikan untuk menurunkan berat badan dan mengurangi resistansi insulin. Jika upaya tersebut tidak berhasil, obat-obatan dapat diberikan untuk meningkatkan sensitivitas insulin atau untuk merangsang produksi insulin dari pankreas. Akan tetapi, pada beberapa orang, insulin dari luar harus digunakan untuk mengatur kadar gula darah.

Di masa lalu, insulin yang digunakan untuk pengobatan dihasilkan dari pankreas hewan. Akan tetapi, insulin manusia yang dihasilkan dari rekombinasi proses DNA telah digunakan secara luas karena sebagian pasien mengalami reaksi imunitas dan sensitisasi terhadap insulin hewan, sehingga membatasi efektivitas insulin hewan tersebut.

**Hubungan Pengobatan dengan Arteriosiderosis**. Pada pasien diabetes, terutama oleh karena kadar kolesterol dan lipid lain dalam darah sirkulasi yang sangat tinggi, pasien lebih mudah mengalami aterosklerosis, arteriosklerosis, penyakit jantung koroner berat, serta lesi mikrosirkulasi multipel, jauh lebih mudah terjadi daripada orang normal. Bahkan, pasien diabetes yang tidak dikontrol dengan baik semasa kanak-kanak cenderung meninggal karena penyakit jantung pada usia dewasa muda.

Dahulu, pengobatan diabetes cenderung dilakukan dengan mengurangi karbohidrat dalam diet menjadi sangat rendah sehingga insulin yang dibutuhkan sangat sedikit. Tindakan ini dapat menjaga kadar gula darah agar tidak meningkat terlalu tinggi dan dapat mengurangi hilangnya glukosa dalam urine, tetapi tindakan tersebut tidak mencegah timbulnya keadaan abnormal pada metabolisme lemak. Akibatnya, sekarang ada kecenderungan untuk mengizinkan pasien menjalani diet dengan kadar karbohidrat yang hampir normal dan diberikan insulin dengan takaran yang cukup guna memetabolisme karbohidratnya. Tindakan ini menekan kecepatan metabolisme lemak serta mengurangi tingginya kadar kolesterol darah.

Oleh karena penyakit diabetes, seperti aterosklerosis, meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, retinopati diabetik, katarak, hipertensi, dan penyakit ginjal kronis, lebih erat hubungannya dengan kadar lipid dalam darah dan kadar glukosa darah, sebagian besar dokter juga menggunakan obat-obatan pengurang lipid untuk membantu mencegah timbulnya gangguan-gangguan tersebut.

### Insulinoma—Hiperinsulinisme

Meskipun lebih jarang daripada diabetes, produksi insulin yang berlebihan kadangkala terjadi akibat adanya adenoma pada pulau Langerhans. Kira-kira 10 sampai 15 persen dari adenoma ini sifatnya ganas, dan kadang-kadang bermetastasis dari pulau Langerhans ke seluruh tubuh, sehingga baik pada kanker primer maupun kanker metastasis timbul produksi insulin yang banyak sekali. Bahkan, untuk mencegah timbulnya gejala hipoglikemia, pada beberapa pasien dapat diberikan lebih dari 1.000 gram glukosa setiap 24 jam.

**Syok Insulin dan Hipoglikemia.** Seperti yang telah ditekankan, sistem saraf pusat normalnya memperoleh seluruh sumber energi terutama dari metabolisme karbohidrat, dan pemakaian glukosa ini tidak memerlukan insulin. Akan tetapi, bila kadar insulin tinggi menyebabkan kadar glukosa darah turun sampai rendah sekali, metabolisme dalam sistem saraf pusat akan menjadi sangat tertekan. Akibatnya, pada pasien tumor penghasil-insulin, atau pasien diabetes yang menggunakan terlalu banyak insulin, akhirnya dapat menderita suatu sindrom yang disebut syok insulin yang terjadi sebagai berikut.

Saat kadar glukosa darah turun mencapai kisaran 50 sampai 70 mg/100 ml, sistem saraf pusat biasanya menjadi mudah dirangsang, karena hipoglikemia pada kisaran tersebut akan menyensitisasi timbulnya aktivitas saraf. Kadangkala dapat terjadi berbagai macam halusinasi, namun pasien lebih sering hanya mengalami kecemasan yang berlebihan, rasa gemetar di seluruh tubuh, dan banyak berkeringat. Bila kadar glukosa darah turun hingga 20 sampai 50

mg/100 ml, dapat timbul kejang kronis dan hilangnya kesadaran. Bila kadar glukosa turun lebih rendah lagi, kejang akan berhenti, dan terjadilah koma. Bahkan, koma diabetikum akibat kekurangan insulin kadang-kadang sukar dibedakan dengan koma hipoglikemik akibat kelebihan insulin. Namun, napas berbau aseton dan pernapasan yang cepat dan dalam pada koma diabetikum tidak ditemukan pada koma hipoglikemik.

Pengobatan yang tepat pada pasien syok atau koma hipoglikemik adalah pemberian sejumlah besar glukosa secara intravena secepatnya. Tindakan ini biasanya dalam waktu satu menit atau lebih akan membuat pasien bangun dari syoknya. Selain itu, pemberian glukagon (atau epinefrin, walaupun kurang efektif) dapat menyebabkan timbulnya proses glikogenolisis dalam hati sehingga meningkatkan kadar glukosa darah dengan cepat. Jika tindakan di atas tidak dilakukan dengan segera, kerusakan sel-sel saraf sistem saraf pusat yang permanen sering kali terjadi.

## Daftar Pustaka


Ahrén B: Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes, *Nat Rev Drug Discov* 8:369, 2009.

Bansal P, Wang Q: Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E751, 2008.

Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003.

Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al: Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species, *Physiol Rev* 89:27, 2009.

Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4, *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:267, 2002.

Civitarese AE, Ravussin E: Mitochondrial energetics and insulin resistance, *Endocrinology* 149:950, 2008.

Concannon P, Rich SS, Nepom GT: Genetics of type 1A diabetes, *N Engl J Med* 360:1646, 2009.

Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al: The metabolic syndrome, *Endocr Rev* 29:777, 2008.

Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al: Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease, *Physiol Rev* 84:239, 2004.

Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension, *Am J Hypertens* 7:772, 1994.

Hattersley AT: Unlocking the secrets of the pancreatic beta cell: man and mouse provide the key, *J Clin Invest* 114:314, 2004.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2007.

Hussain MA, Theise ND: Stem-cell therapy for diabetes mellitus, *Lancet* 364:203, 2004.

Ishiki M, Klip A: Recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners, *Endocrinology* 146:5071, 2005.

Kowluru A: Regulatory roles for small G proteins in the pancreatic beta-cell: lessons from models of impaired insulin secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E669, 2003.

MacDonald PE, Rorsman P: The ins and outs of secretion from pancreatic beta-cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis, *Physiology (Bethesda)* 22:113, 2007.

Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects, *Endocr Rev* 30:152, 2009.

Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A: Gestational diabetes: the need for a common ground, *Lancet* 373:1789, 2009.

Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle, *News Physiol Sci* 19:92, 2004.

Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA: Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins, *Endocr Rev* 29:367, 2008.

Saltiel AR: Putting the brakes on insulin signaling, *N Engl J Med* 349:2560, 2003.

Savage DB, Petersen KF, Shulman GI: Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance, *Physiol Rev* 87:507, 2007. Scheuner D, Kaufman RJ: The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with beta-cell failure and diabetes, *Endocr Rev* 29:317, 2008.

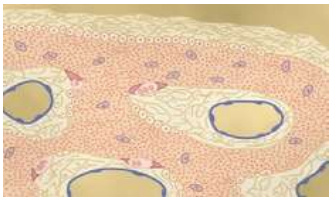
Stefan N, Kantartzis K, Häring HU: Causes and metabolic consequences of fatty liver, *Endocr Rev* 29:939, 2008.

Thaler JP, Cummings DE: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery, *Endocrinology* 150:2518, 2009.

Williams DL: Finding the sweet spot: peripheral versus central glucagon-like peptide 1 action in feeding and glucose homeostasis, *Endocrinology* 150:2997, 2009.

Wang H, Eckel RH: Lipoprotein lipase: from gene to obesity, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E271, 2009.

# Hormon Paratiroid, Kalsitonin, Metabolisme Kalsium dan Fosfat, Vitamin D, Tulang, dan Gigi



Fisiologi metabolisme kalsium dan fosfat, pembentukan tulang dan gigi, dan pengaturan *vitamin D, hormon paratiroid* (PTH), dan *kalsitonin,* semuanya saling terkait. Misal nya, konsentrasi ion kalsium ekstrasel ditentukan oleh hubungan timbal balik antara absorpsi kalsium dari usus, ekskresi kalsium oleh ginjal, dan ambilan serta pelepasan kalsium oleh tulang. Setiap hal tersebut diatur oleh hormon-hormon yang disebutkan sebelumnya. Oleh karena homeostasis fosfat dan homeostasis kalsium terkait erat, kedua ion tersebut akan dibahas bersama dalam bab ini.

## Tinjauan Umum Pengaturan Kalsium dan Fosfat dalam Cairan Ekstrasetular dan Plasma

Konsentrasi ion kalsium normalnya diatur dengan sangat tepat. Sehingga jarang menurun atau meningkat terlampau jauh melebihi beberapa persen dari nilai normalnya sebesar kira-kira 9,4 mg/dl, yang setara dengan 2,4 mmol kalsium/L. Pengaturan yang tepat tersebut sangat penting, karena kalsium berperan utama dalam banyak proses fisiologis, yang meliputi kontraksi otot rangka, jantung dan otot polos; pembekuan darah; dan transmisi impuls saraf yang hanya beberapa dari sejumlah proses fisiologis. Sel yang dapat tereksitasi, seperti neuron, sangat sensitif terhadap perubahan konsentrasi ion kalsium, dan peningkatan konsentrasi kalsium melebihi normal *(hiperkalsemia)* menyebabkan depresi progresif pada sistem saraf pusat: sebaliknya, penurunan konsentrasi kalsium *(hipokalsemia)* menyebabkan sistem saraf menjadi lebih mudah untuk dirangsang.

Suatu ciri khas penting dalam pengaturan kalsium ekstrasel adalah hanya sekitar 0,1 persen kalsium yang berada di cairan ekstraselular, sekitar 1 persen berada di sel dan organel-organelnya, dan sisanya disimpan di tulang. Oleh karena itu, tulang dapat berperan sebagai reservoir besar, yang melepas kalsium bila konsentrasi kalsium ekstrasel berkurang, dan menyimpan kelebihan kalsium.

Kira-kira 85 persen fosfat tubuh disimpan di dalam tulang, 14 sampai 15 persen di dalam sel, dan kurang dari 1 persen berada dalam cairan ekstraselular. Meskipun konsentrasi fosfat cairan ekstraselular hampir tidak sebaik pengaturan konsentrasi ion kalsium, fosfat memiliki sejumlah fungsi yang penting dan diatur oleh banyak faktor yang juga mengatur kalsium.

### Kalsium dalam Plasma dan Cairan Interstisial

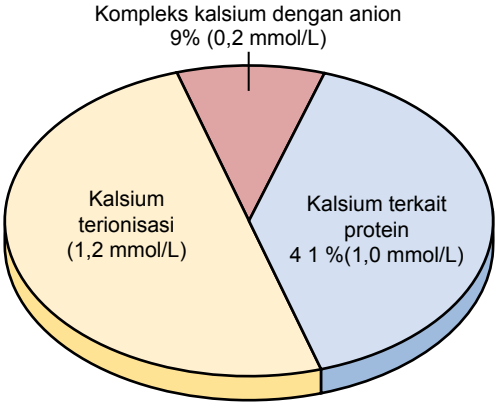
Kalsium dalam plasma terdapat dalam tiga bentuk, seperti yang tampak pada Gambar 79-1: (1) Sekitar 41 persen (1 mmol/L) kalsium bergabung dengan protein plasma dan bentuk ini tidak dapat berdifusi melalui membran kapiler. (2) sekitar 9 persen kalsium (0,2 mmol/L) dapat berdifusi melalui membran kapiler, namun bergabung dengan zat anionik plasma dan cairan interstisial (contohnya, sitrat dan fosfat) sedemikian rupa sehingga tidak terionisasi; dan (3) sisa 50 persen kalsium dalam plasma dapat berdifusi melalui membran kapiler dan terionisasi.

Dengan demikian, plasma dari cairan interstisial memiliki konsentrasi ion kalsium yang normal sekitar 1,2 mmol/L (atau 2,4 mEq/L, karena ion kalsium merupakan ion divalen), yaitu suatu kadar yang besarnya hanya separuh dari konsentrasi kalsium plasma total. Kalsium dalam bentuk ion ini adalah bentuk yang sangat penting untuk sebagian besar fungsi kalsium dalam tubuh, yang meliputi efek kalsium pada jantung, sistem saraf dan pembentukan tulang.

### Fosfat Anorganik dalam Cairan Ekstraselular

Fosfat anorganik dalam plasma terutama terdapat dalam dua bentuk: $HPO_4$= dan $H_2PO_4$. Konsentrasi $HPO_4$= adalah sekitar 1,05 mmol/L, dan konsentrasi $H_2PO_4$ sekitar 0,26 mmol/L. Bila jumlah total fosfat dalam cairan ekstraselular meningkat, kedua bentuk ion fosfat tersebut juga akan meningkat. Lebih lanjut lagi, ketika pH cairan ekstraselular menjadi lebih asam, terjadi peningkatan relatifH2PO4- dan penurunan $HPO_4$=, sedangkan hal yang sebaliknya terjadi bila cairan ekstraselular menjadi lebih alkali. Hubungan-hubungan tersebut sudah disajikan dalam pembahasan keseimbangan asam-basa di Bab 30.

Oleh karena sangat sulit untuk menentukan jumlah yang tepat dari $HPO_4$= dan $H_2PO_4$- secara kimiawi, jumlah total fosfat biasanya dinyatakan dalam miligramfosfor per desiliter (100 ml) darah. Jumlah rata-rata fosfor anorganik yang diwakili oleh kedua ion fosfat tersebut adalah sekitar 4 mg/d1, yang




**Gambar 79-1** Distribusi kalsium terionisasi (Cal, kompEeks kalsium dengan anion yang tidak terionisasi namun dapat berdifusi, dan kalsium yang terikat protein, yang tidak dapat berdifusi dalam plasma darah.

antara batas normal sebesar 3 sampai 4 mg/d1 pada orang dewasa dan 4 sampai 5 mg/ dl pada anak-anak.

## Efek Fisiologis Perubahan Konsentrasi Kalsium dan Fosfat dalam Cairan Tubuh terhadap Jaringan selain Tulang

Perubahan kadar fosfat dalam cairan ekstraselular dari jauh di bawah nilai normal, hingga dua sampai tiga kali nilai normal, tidak segera mengakibatkan pengaruh yang besar terhadap tubuh. Sebaliknya, bahkan sedikit penurunan atau peningkatan ion kalsium dalam cairan ekstraselular dapat langsung menimbulkan efek fisiologis ekstrem. Selain itu, hipofosfatemia atau hipokalsemia kronis dapat sangat mengurangi mineralisasi tulang, yang akan dijelaskan kemudian di bab ini.

**Hipokalsemia Menyebabkan Rangsangan Sistem Saraf danTetani.** Ketika konsentrasi ion kalsium turun di bawah nilai normal, sistem saraf menjadi makin mudah terangsang karena hal ini mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran neuron terhadap ion natrium, sehingga potensial aksi lebih mudah terjadi. Pada konsentrasi ion kalsium plasma sebesar 50 persen di bawah normal, serat saraf perifer menjadi lebih peka rangsang sehingga serat-serat ini mulai melepaskan impuls secara spontan, yang akan menimbulkan terjadinya rentetan impuls saraf melalui otot rangka perifer sehingga terjadi kontraksi otot tetanik. Akibatnya, hipokalsemia mengakibatkan tetani. Hal ini juga mengakibatkan terjadinya kejang karena kerja hipokalsemia meningkatkan eksitasi di otak.

Gambar 79-2 memperlihatkan tetani di tangan, yang biasanya terjadi sebelum tetani menyerang kebanyakan bagian tubuh lainnya. Keadaan ini disebut "spasme karpopedal:'

Tetani biasanya terjadi ketika konsentrasi ion kalsium turun di bawah nilai normalnya yaitu sebesar 9,4 mg/d1 menjadi 6 mg/dl, yang hanya sebesar 35 persen di bawah nilai normal konsentrasi kalsium, dan biasanya bersifat letal pada nilai sekitar 4 mg/dl.

Pada hewan percobaan, ketika konsentrasi ion kalsium dapat dikurangi secara bertahap di bawah nilai yang letal, hipokalsemia yang sangat ekstrem dapat menimbulkan efek



**Gambar 79-2** Tetani hipokalsemik di tangan, yang disebut spasme karpopedal.

lain yang jarang dijumpai pada pasien, seperti dilatasi jantung yang nyata, perubahan aktivitas enzim selular, peningkatan permeabilitas di beberapa sel (selain sel saraf), serta terganggunya pembekuan darah.

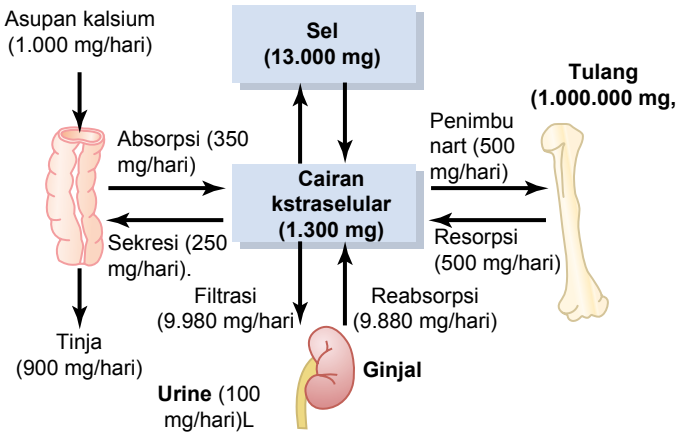
**Hiperkalsemia Menekan Sistem Saraf dan Aktivitas Otot.** Ketika konsentrasi kalsium dalam cairan tubuh meningkat melebihi normal, sistem saraf menjadi tertekan dan aktivitas refleks sistem saraf pusat menjadi lambat. Peningkatan konsentrasi ion kalsium juga akan memendekkan interval QT pada EKG jantung dan mengurangi nafsu makan serta konstipasi, yang kemungkinan disebabkan oleh berkurangnya kontraktilitas dinding otot saluran cerna.

Efek penekanan tersebut mulai terjadi ketika kadar kalsium dalam darah meningkat melebihi 12 mg/dl, dan menjadi semakin nyata saat kadar kalsium melebihi 15 mg/d1. Ketika kadar kalsium melebihi 17 mg/dl dalam darah, kristal kalsium fosfat cenderung mengendap di seluruh tubuh; keadaan ini akan dibahas kemudian dalam hubungannya dengan keracunan paratiroid.

## Absorpsi dan Ekskresi Kalsium dan Fosfat

**Absorpsi Kalsium dan Fosfat oleh Usus dan Ekskresinya dalam Feses.** Asupan untuk masing-masing kalsium dan fosfat adalah sekitar 1.000 mg/hari, yaitu jumlah yang setara dengan 1 L susu. Normalnya, kation divalen seperti ion kalsium sulit untuk diabsorbsi dari usus. Akan tetapi, seperti yang akan dijelaskan nanti, vitamin D meningkatkan absorpsi kalsium oleh usus, dan sekitar 35 persen (350 mg/hari) kalsium yang masuk biasanya akan diabsorpsi; sisa kalsium yang berada dalam usus akan dieksresi ke dalam feses. Kalsium tambahan sebesar 250 mg/hari akan memasuki usus melalui getah sekresi saluran cerna dan sel mukosa yang terlepas. Jadi, sekitar 90 persen (900 mg/hari) asupan kalsium harian akan diekskresikan ke dalam feses (Gambar 79-3).

Absorpsi fosfat dalam usus terjadi dengan sangat mudah. Hampir semua fosfat dalam makanan akan diabsorbsi ke dalam darah dari usus dan kemudian diekskresi ke dalam urine kecuali bagian fosfat yang diekskresi dalam feses dalam bentuk terikat dengan kalsium yang tidak diserap.




**Gambar 79-3** Tinjauan umum pertukaran kalsium antar-berbagai kompartemen jaringan pada seseorang yang mengonsumsi 1.000 mg kalsium/hari Perhatikan bahwa sebagian besar kalsium yang masuk, akan dikeluarkan secara normal melalui feses, meskipun ginjal memiliki kapasitas untuk mengekskresi dalam jumlah besar dengan cara mengurangi reabsorpsi kalsium di tubulus.

**Ekskresi Kalsium dan Fosfat oleh Ginjal.** Kira-kira 10 persen (100 mg/hari) kalsium yang masuk akan diekskresi ke dalam urine. Sekitar 41 persen kalsium plasma terikat dengan protein plasma sehingga tidak akan difiltrasi oleh kapiler glomerulus. Sisanya bergabung dengan anion seperti fosfat (9 persen) atau terionisasi (50 persen) dan difiltrasi melalui glomerulus ke dalam tubulus ginjal.

Pada keadaan normal, tubulus ginjal mereabsorbsi 99 persen kalsium yang terfiltrasi, dan sekitar 100 mg kalsium dieksresi ke dalam urine setiap harinya. Sekitar 90 persen kalsium dalam filtrat glomerulus direabsorbsi di tubulus proksimal, ansa Henle, dan bagian awal tubulus distal.

Kemudian di bagian akhir tubulus distal dan bagian awal duktus koligens, proses reabsorpsi untuk sisa kalsium sebesar 10 persen sangat selektif, bergantung pada konsentrasi ion kalsium dalam darah.

Ketika konsentrasi ion kalsium rendah, proses reabsorbsi tersebut sangat meningkat, sehingga hampir tidak ada kalsium yang terbuang lewat urine. Sebaliknya, bahkan dengan sedikit peningkatan konsentrasi ion kalsium dalam darah yang melebihi normal akan sangat meningkatkan ekskresi kalsium secara nyata. Kita akan mengetahui di bab ini bahwa faktor terpenting yang mengatur reabsorpsi kalsium di bagian distal nefron, dan karenanya juga mengatur kecepatan ekskresi kalsium, adalah hormon paratiroid.

Ekskresi fosfat ginjal diatur oleh suatu *mekanisme overflow* yang sudah dijelaskan di Bab 29. Yaitu, bila konsentrasi fosfat dalam plasma menurun di bawah nilai kritis sebesar 1 mmol/L, semua fosfat dalam filtrat glomerulus akan direabsorpsi dan tidak ada fosfat yang terbuang dalam urine. Namun bila konsentrasinya melebihi nilai kritis tersebut, kecepatan pembuangan fosfat akan berbanding lurus dengan jumlah penambahannya. Jadi, ginjal mengatur konsentrasi fosfat dalam cairan ekstraselular dengan cara mengubah kecepatan ekskresi fosfat dengan memperhatikan konsentrasi fosfat plasma dan kecepatan filtrasi fosfat oleh ginjal.

Akan tetapi, seperti yang akan dijelaskan kemudian di bab ini, hormon paratiroid dapat sangat meningkatkan ekskresi fosfat oleh ginjal, sehingga berperan penting dalam pengaturan konsentrasi fosfat plasma sebagaimana halnya dengan pengaturan konsentrasi kalsium.

## Tulang dan Flubungannya dengan Kalsium Ekstraset dan Fosfat

Tulang terdiri atas *matriks organik* keras yang sangat diperkuat oleh timbunan *garam-garam kalsium.* Rata-rata *tulang padat* mengandung berat sekitar 30 persen matriks dan 70 persen garam. *Tulang yang baru terbentuk* dapat memiliki persentase matriks yang lebih besar dalam kaitannya dengan garam.

**Matriks Organik Tulang.** Matriks organik tulang terdiri atas *serat kolagen* sebesar 90 sampai 95 persen, dan sisanya dibentuk oleh medium gelatinosa homogen yang disebut *substansi dasar.* Serat kolagen terbentang terutama di sepanjang garis tekanan dan memberikan kekuatan tulang terhadap tarikan.

Substansi dasar terdiri atas cairan ekstraselular dan *proteoglikans,* terutama *kondroitin sulfat* dan *asam hialuronat.* Fungsi yang pasti dari kedua substansi tersebut masih belum diketahui, meskipun keduanya membantu mengatur timbunan garam kalsium.

**Garam-Garam Tulang.** Timbunan garam kristalin dalam matriks organik tulang terutama terdiri atas *kalsium* dan *fosfat.* Rumus kimia garam kristalin utama, yang dikenal sebagai *hidroksiapatit* adalah sebagai berikut.

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Setiap kristal dengan panjang sekitar 400 angstrom, tebal 10 sampai 30 angstrom, dan lebar 100 angstrom berbentuk seperti suatu lempeng pipih yang panjang. Rasio relatif kalsium terhadap fosfat dapat sangat bervariasi pada berbagai keadaan status nutrisi, yaitu rasio Ca/P berdasarkan berat bervariasi antara 1,3 dan 2,0.

Ion *magnesium, natrium, kalium,* dan *karbonat* juga dijumpai di antara garam-garam tulang, meskipun studi difraksi sinar-X gagal menunjukkan kristal yang dibentuk oleh ion-ion tersebut. Oleh karena itu, ion-ion tersebut diyakini berada dalam bentuk terkonjugasi dengan kristal hidroksiapatit dan bukan tersusun sebagai kristal terpisah yang tersusun dari masing-masing ion ini. Kemampuan ion-ion tersebut untuk berkonjugasi dengan kristal tulang meluas ke banyak ion lain yang normalnya asing bagi tulang, seperti *strontium, uranium, plutonium, elemen transuranik lainnya, timbal, emas, logam berat lain, dan sedikitnya 9 sampai 14 produk radioaktif utama yang dilepaskan dari ledakan bom hidrogen.* Timbunan zat radioaktif dalam tulang dapat menimbulkan radiasi jaringan tulang untuk waktu yang lama, dan jika zat ini tertimbun dalam jumlah tertentu, suatu sarkoma tulang (kanker tulang) pada akhirnya dapat terbentuk pada sebagian besar kasus.

**Kekuatan Tekanan dan Tarikan pada Tulang.** Setiap serat kolagen di tulang *padat* terdiri atas segmen yang berulang-ulang secara periodik setiap jarak 640 angstrom di sepanjang perjalanannya; kristal hidroksiapatit terletak berdekatan dengan setiap segmen serat kolagen, dan terikat erat padanya. Ikatan yang erat ini mencegah terjadinya "potongan" dalam tulang; yaitu, ikatan tersebut mencegah kristal dan serat kolagen bergeser dari tempatnya, yang sangat diperlukan untuk membentuk kekuatan tulang. Selain itu, segmen serat kolagen yang berdekatan saling tumpang tindih satu dengan yang lain, hidroksi apatit tersusun tumpang tindih seperti batu bata yang terselip satu sama lain dalam suatu dinding batu bata.

Serat kolagen tulang, seperti halnya dengan tendon, memiliki kekuatan tarikan yang besar, sedangkan garam kalsium memiliki kekuatan tekanan yang besar. Gabungan kekuatan ini ditambah dengan derajat ikatan antara serat kolagen dan kristal, membentuk struktur tulang yang memiliki baik kekuatan tarikan maupun kekuatan tekanan ekstrem.

## Presipitasi dan Absorpsi Kalsium dan Fosfat dalam Tulang-Keseimbangan dengan Cairan Ekstraselular

**Hidroksiapatit Tidak Mengendap dalam Cairan Ekstraselular meskipun Terjadi Supersaturasi Ion Fosfat dan Kalsium.** Konsentrasi ion fosfat dan kalsium dalam cairan ekstraselular lebih besar dari jumlah yang diperlukan untuk menimbulkan terjadinya presipitasi hidroksiapatit. Akan tetapi, terdapat inhibitor di hampir semua jaringan tubuh dan plasma untuk mencegah presipitasi tersebut; inhibitor tersebut adalah *pirofosfat*. Oleh karena itu, kristal hidroksiapatit tidak dapat mengendap di jaringan normal kecuali di tulang meskipun terjadi supersaturasi ion-ion tersebut.

**Mekanisme Kalsifikasi Tulang.** Tahap awal produksi tulang adalah sekresi *molekul kolagen* (yang disebut monomer kolagen) dan *substansi dasar* (terutama proteoglikan) oleh *osteoblas*. Monomer kolagen berpolimerisasi dengan cepat untuk membentuk serat kolagen; jaringan yang dihasilkan *osteoid,* yaitu suatu materi mirip kartilago yang berbeda dengan kartilago yang di dalamnya garam kalsium mudah mengalami presipitasi. Sewaktu osteoid dibentuk, sejumlah osteoblas terperangkap dalam osteoid dan menjadi tidak aktif. Pada tahap ini, osteoblas disebut *osteosit*.

Dalam waktu beberapa hari setelah osteoid dibentuk, garam kalsium mulai mengalami presipitasi pada permukaan serat kolagen. Presipitat mula-mula terjadi pada interval di sepanjang serat kolagen, yang membentuk nidus-nidus kecil yang dengan cepat bermultiplikasi dan tumbuh selama berhari-hari dan berminggu-minggu untuk menjadi produk akhir yaitu, *kristal hidroksiapatit*.

Garam kalsium awal yang akan ditimbun bukan berupa kristal hidroksiapatit, namun senyawa amorf (nonkristalin), yaitu suatu campuran garam seperti $CaHP0_4$ ' 2H20, $Ca_3(PO_4)_2$. $_{3H20'}$ dan lain-lain. Kemudian melalui proses substitusi dan penambahan atom, atau reabsorpsi dan represipitasi, garam-garam ini kemudian diubah menjadi kristal hidroksiapatit selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan. Beberapa persen senyawa tersebut tetap berada dalam bentuk amorf. Hal ini penting karena garam amorf ini dapat diabsorbsi dengan mudah ketika sejumlah kalsium tambahan dibutuhkan dalam cairan ekstraselular.

Mekanisme penimbunan garam kalsium dalam osteoid tidak sepenuhnya dimengerti. Satu teori menyatakan bahwa selama tahap pembentukan, serat kolagen tersusun secara khusus agar presipitasi garam kalsium dapat terjadi. Osteoblas seharusnya juga menyekresi suatu zat ke dalam osteoid untuk menetralisasi suatu inhibitor (yang diyakini berupa pirofosfat) yang normalnya mencegah kristalisasi hidroksiapatit. Begitu pirofosfat telah dinetralkan, afinitas alamiah serat kolagen terhadap garam kalsium akan menimbulkan terjadinya presipitasi.

**Presipitasi Kalsium di Jaringan Selain Tulang dalam Keadaan Abnormal.** Meskipun garam kalsium hampir tidak pernah mengendap di jaringan normal selain tulang, dalam keadaan yang abnormal, garam tersebut juga dapat mengendap di jaringan lain. Contohnya, garam tersebut mengendap di dinding arteri pada keadaan *arteriosklerosis* dan mengakibatkan arteri menjadi pipa yang mirip tulang. Tak jauh berbeda, garam kalsium sering kali mengendap di jaringan yang berdegenerasi atau di bekuan darah yang sudah tua. Kemungkinan pada keadaan-keadaan tersebut, faktor inhibitor yang normalnya mencegah pengendapan garam kalsium hilang dari jaringan, sehingga terjadi proses presipitasi.

## Pertukaran Kalsium antara Tulang dan Cairan ekstraselular

Jika garam kalsium yang dapat Iarut diinjeksikan secara intravena, konsentrasi ion kalsium dapat meningkat segera ke tingkat yang tinggi. Akan tetapi, dalam waktu 30 menit sampai satu jam atau lebih, konsentrasi ion kalsium akan kembali normal. Demikian halnya, jika sejumlah besar ion kalsium dipindahkan dari sirkulasi cairan tubuh, konsentrasi ion kalsium akan kembali normal dalam waktu 30 sampai 60 menit. Efek ini memberikan sebagian besar fakta bahwa tulang mengandung jenis kalsium yang dapat mengalami *pertukaran* yang selalu berada dalam keseimbangan dengan ion kalsium dalam cairan ekstraselular.

Sejumlah kecil kalsium yang dapat mengalami pertukaran ini juga merupakan kalsium yang dijumpai di semua sel jaringan, terutama sel dengan jenis yang memiliki permeabilitas tinggi seperti sel di hati dan saluran cerna. Akan tetapi, sebagian besar kalsium yang dapat mengalami pertukaran berada di dalam tulang. Pada keadaan normal, jumlahnya sekitar 0,4 sampai 1 persen dari total kalsium tulang. Kalsium ditimbun di tulang dalam bentuk garam yang mudah dimobilisasi seperti CaHPO4 dan garam kalsium amorf lainnya.

Manfaat kalsium yang dapat mengalami pertukaran ini adalah bahwa kalsium tersebut berfungsi sebagai suatu mekanisme *penyangga* yang cepat untuk menjaga agar konsentrasi ion kalsium dalam plasma tidak terlalu naik atau turun terlalu rendah pada keadaan transien dengan kelebihan atau kekurangan ketersediaan kalsium.

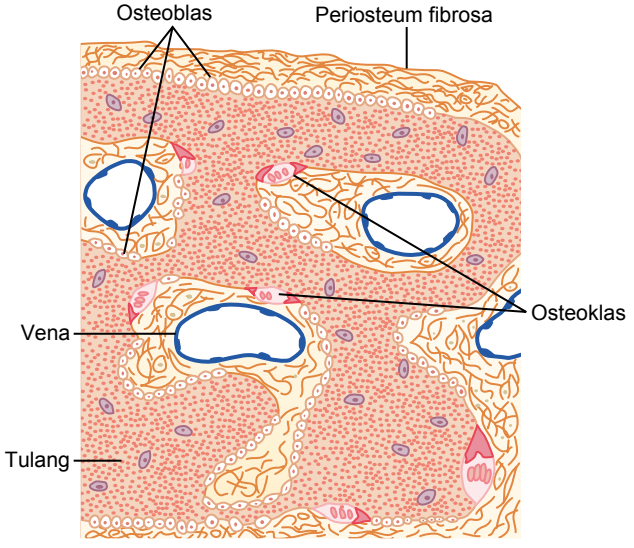
### Penimbunan dan Absorpsi Tulang-Remodeling Tulang

**Penimbunan Tulang oleh Osteoblas.** Tulang secara kontinu dibentuk oleh *osteoblas,* dan secara kontinu diabsorbsi ketika *osteoklas* menjadi aktif (Gambar 79-4). Osteoblas dijumpai di permukaan luar tulang dan di rongga-rongga tulang. Sejumlah kecil aktivitas osteoblast terjadi secara kontinu di semua jaringan tulang yang hidup (sekitar 4 persen dari semua permukaan tulang pada orang dewasa di berbagai waktu), sehingga sedikitnya sejumlah tulang baru dibentuk secara konstan.

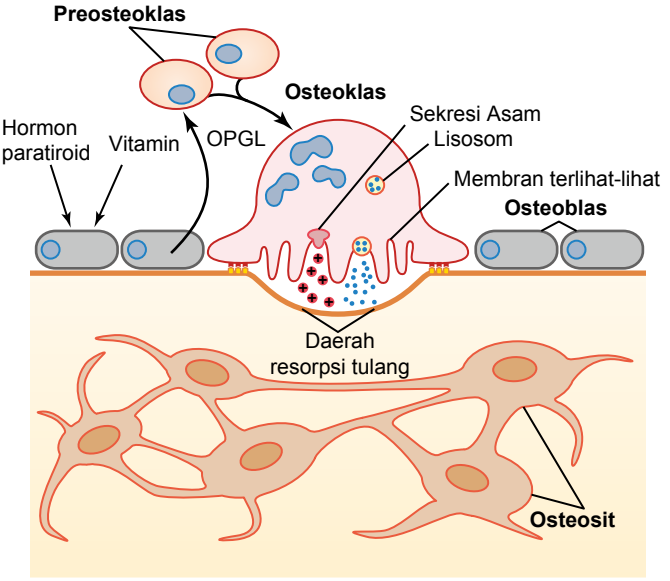
**Absorpsi Tutang-Fungsi Osteoklas.** Tulang juga diabsorbsi secara kontinu dengan adanya osteoklas, yang merupakan sel fagositik besar berinti banyak (sebanyak 50 inti), dari suatu turunan monosit atau sel mirip monosit yang dibentuk di sumsum tulang. Osteoklas pada keadaan normal bekerja aktif di daerah permukaan tulang seluas kurang dari 1 persen seluruh luas permukaan tulang orang dewasa. Kita akan mengetahuinya di bab ini bahwa PTH mengatur aktivitas absorpsi tulang oleh osteoklas.

Secara histologi, absorpsi tulang terjadi bersebelahan dengan osteoklas. Mekanisme absorpsi ini diyakini terjadi sebagai berikut: Osteoklas mengeluarkan tonjolannya yang menyerupai vili ke arah tulang, yang membentuk suatu permukaan bergelombang yang berdekatan dengan tulang (Gambar 79-5). Vili tersebut menyekresi dua macam zat: (1) enzim proteolitik, yang dilepaskan dari lisosom osteoklas dan (2) beberapa asam, yang meliputi asam laktat dan asam sitrat, yang dilepaskan dari mitokondria dan vesikel sekretoris. Enzim tersebut akan mencerna atau melarutkan matriks organik tulang, dan asam menimbulkan terlarutnya garam tulang. Sel osteoklas juga mengimbibisi tulang dengan memfagositosis partikel kecil dari matriks dan kristal tulang, dan pada akhirnya juga akan melarutkan zat-zat ini dan melepaskan produknya ke dalam darah.

Seperti yang dibicarakan sebelumnya, hormon paratiroid (PTH) merangsang aktivitas osteoklas dan resorpsi tulang, tetapi hal tersebut terlaksana melalui suatu mekanisme tidak langsung. PTH terikat pada reseptor yang terdapat pada osteoblas di dekatnya, menyebabkan terlepasnya sitokin-sitokin dari osteoblas, termasuk *ligan osteoprotegerin* (OPGL), yang juga disebut *ligan RANK*. OPGL mengaktifkan reseptor pada sel preosteoklas untuk berubah menjadi osteoklas dewasa yang berinti banyak. Osteoklas dewasa ini kemudian berkembang dengan pinggiran yang terlipat-lipat *(ruffled border)* dan melepaskan enzim-




**Gambar 79-4** Aktivitas osteoblas dan osteoklas di tulang yang sama.



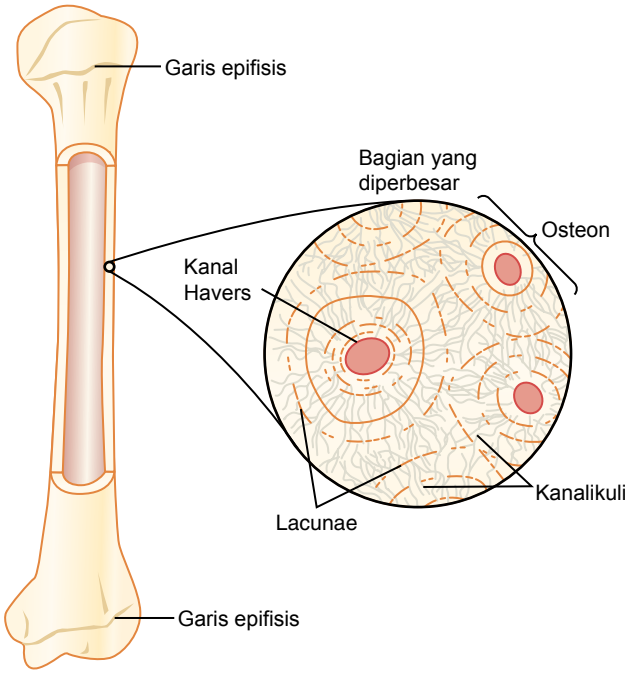

**Gambar 79-5** Resorpsi tulang oleh osteoklas. Hormon paratiroid (PTH) terikat pada reseptor di osteoblas, menyebabkannya melepaskan ligan osteoprotegerin (OPGL), yang menempel pada reseptor di sel preosteoklas. Hal ini menyebabkan sel berdiferensiasi menjadi osteoklas dewasa. Osteoklas kemudian membentuk pinggiran yang terlipat-lipat (ruffled border) dan melepaskan enzim dari lisosom, juga asam yang menggiatkan resorpsi tulang. Osteosit adalah osteoblas yang terperangkap dalam matriks tulang selama pembentukan jaringan tulang; osteosit membentuk sistem sel yang saling berhubungan yang menyebar ke seluruh tulang.

enzim dan asam yang menggiatkan resorpsi tulang.

Osteoblas juga menghasilkan osteoprotegerin (OPG), kadang-kadang disebut faktor penghambat pembentukan osteoklas *(osteoclastogenesis inhibitory factor* [OCIF]), suatu sitokin penghambat resorpsi tulang. Osteoprotegerin bekerja sebagai suatu reseptor "pemikat" *(decoy),* menempel pada OPGL dan mencegah interaksi OPGL dengan reseptornya, dengan demikian berarti menghambat diferensiasi preosteoklas menjadi osteoklas dewasa yang meresorpsi tulang. Osteoprotegerin melawan aktivitas PTH meresorpsi tulang dan tikus yang secara genetik kekurangan OPG mengalami penurunan massa tulang yang parah dibandingkan dengan tulang tikus yang pembentukan OPG-nya normal. Walaupun faktor-faktor yang mengatur OPG belum dimengerti dengan baik, vitamin D dan PTH tampaknya merangsang produksi osteoklas dewasa melalui aktivitas ganda, menghambat pembentukan OPG dan merangsang pembentukan OPGL. Di lain pihak hormon estrogen merangsang pembentukan OPG.

Pentingnya jalur OPG-OPGL untuk pengobatan sekarang ini sedang digali untuk dimanfaatkan. Obat-obat baru yang meniru aktivitas OPG dengan menghambat interaksi OPGL dengan reseptornya tampaknya berguna dalam memperbaiki kehilangan massa tulang pada perempuan pascamenopause dan pada beberapa pasien kanker tulang.

**Penimbunan dan Absorpsi Tulang pada Keadaan Normal Berada dalam Keseimbangan.** Pada keadaan normal, kecuali di jaringan tulang yang sedang tumbuh, kecepatan pembentukan dan absorpsi tulang satu dengan yang lain sama, sehingga total massa tulang dipertahankan konstan. Osteoklas biasanya terdapat dalam jumlah kecil namun terkonsentrasi, dan begitu sebuah massa osteoklas




**Gambar 79-6** Stru ktur tulang.

mulai terbentuk, osteoklas biasanya akan memakan tulang selama kira-kira 3 minggu, yang akan menciptakan terowongan dengan kisaran diameter 0,2 sampai 1 mm dan panjang beberapa milimeter. Pada akhir tahap ini, osteoklas menghilang dan terowongan akan ditempati oleh osteoblas; kemudian tulang yang baru mulai terbentuk. Pembentukan tulang kemudian berlanjut selama beberapa bulan, tulang yang baru berada dalam lingkaran konsentris yang berlapis *(lamela)* pada permukaan dalam rongga sampai terowongan terisi. Pembentukan tulang berhenti apabila tulang mulai mencapai pembuluh darah yang memasok daerah tersebut. Kanal tempat berjalannya pembuluh-pembuluh darah ini, yang disebut *kanal Havers,* adalah semua sisa peninggalan rongga tulang yang asli. Setiap daerah baru dari tulang yang dibentuk dengan cara demikian disebut *osteon,* yang tampak pada Gambar 79-6.

**Manfaat Remodeling Tulang secara Kontinu.** Deposisi dan absorpsi tulang secara kontinu memiliki beberapa fungsi fisiologis penting. Pertama, tulang biasanya menyesuaikan kekuatannya agar sebanding dengan derajat tekanan yang diterimanya. Akibatnya, tulang akan menebal jika menerima beban berat. Kedua, bentuk tulang bahkan dapat disusun kembali agar berfungsi sebagai penyangga daya mekanik, oleh proses pembentukan dari absorpsi tulang sesuai dengan pola stres pada tulang. Ketiga, karena tulang yang tua menjadi relatif lemah dan rapuh, matriks organik yang baru diperlukan ketika matriks organik yang tua berdegenerasi. Dengan cara ini, kekuatan tulang normal dipertahankan.

Tentu saja, pada tulang anak-anak, yang laju deposisi dan absorpsinya sangat cepat, memperlihatkan sedikit kerapuhan dibandingkan dengan tulang orang dewasa, yang laju deposisi dan absorbsinya lebih lambat.

**Pengaturan Kecepatan Pembentukan Tulang oleh "Stres" Tulang.** Pembentukan tulang sesuai dengan beban tekanan yang diterima tulang tersebut. Contohnya, tulang atlet menjadi lebih berat dibandingkan tulang non-atlet. Selain itu, jika seseorang memiliki satu tungkai yang dibidai namun tetap berjalan dengan kaki yang lain, tulang kaki yang dibidai akan menjadi tipis dan sebanyak 30 persen tulang tersebut akan mengalami dekalsifikasi selama beberapa minggu, sedangkan tulang kaki yang satunya tetap tebal dan mengkalsifikasi normal. Oleh karena itu, stres fisik yang kontinu merangsang pembentukan dan kalsifikasi tulang oleh osteoblas.

Dalam keadaan-keadaan tertentu stres tulang juga menentukan bentuk tulang. Misalnya, jika sebuah tulang panjang patah di bagian tengahnya dan selanjutnya mengalami pemulihan di bagian sudut, stres tekanan di bagian dalam sudut menyebabkan peningkatan deposisi tulang. Peningkatan absorpsi terjadi pada sisi luar sudut yaitu bagian tulang yang tidak tertekan. Setelah beberapa tahun peningkatan deposisi di sisi dalam tulang dan absorpsi di permukaan luarnya, bentuk tulang dapat menjadi hampir lurus, terutama pada anak-anak karena proses remodeling tulang yang cepat pada usia yang lebih muda.

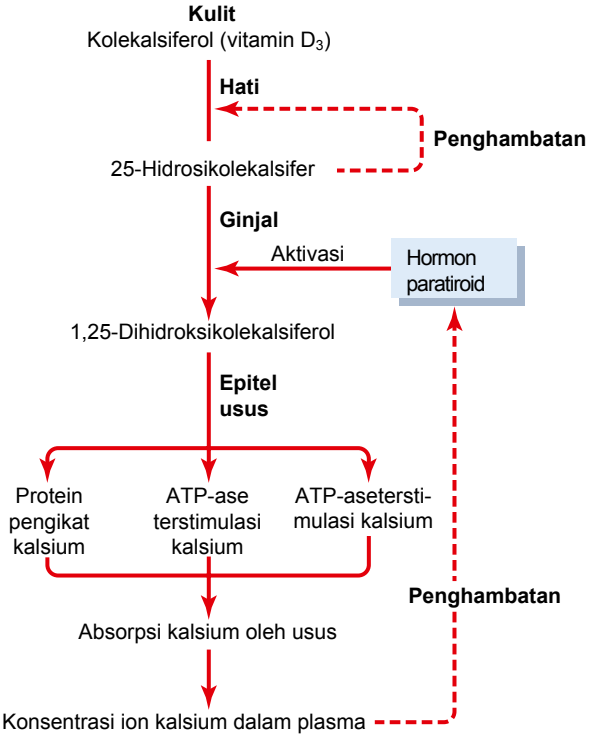
**Perbaikan Fraktur Mengaktifkan Osteoblas.** Fraktur tulang dalam beberapa cara akan mengaktifkan semua osteoblas dalam tulang dan periosteum secara maksimal di daerah yang mengalami cedera. Selain itu, dalam waktu yang singkat sejumlah osteoblas baru, dibentuk dari *sel osteoprogenitor,* yang merupakan sel induk tulang di jaringan permukaan yang melapisi tulang, yang disebut *"membran tulang"*: Oleh sebab itu, dalam waktu singkat, suatu penonjolan besar dari jaringan osteoblastik dan matriks tulang organik baru, yang diikuti dengan pembentukan garam kalsium, terbentuk di antara dua ujung tulang yang patah. Penonjolan ini disebut *kalus.*

Banyak ahli ortopedi yang menggunakan fenomena stres tulang untuk mempercepat kecepatan penyembuhan tulang. Hal tersebut dicapai dengan penggunaan alat fiksasi mekanik khusus untuk menahan ujung-ujung tulang yang patah sehingga pasien dapat segera menggunakan tulangnya. Penggunaan alat ini akan menimbulkan stres pada ujung tulang patah, yang akan mempercepat aktivitas osteoblas pada tempat patahan dan sering kali dapat memperpendek masa penyembuhan.

## Vitamin D

Vitamin D memiliki efek kuat untuk meningkatkan absorpsi kalsium dari usus; vitamin ini juga memiliki efek yang penting bagi pembentukan dan absorpsi tulang, yang akan dibicarakan kemudian. Akan tetapi, vitamin D itu sendiri bukanlah zat aktif yang menimbulkan efek-efek tersebut. Bahkan, vitamin D terlebih dulu harus diubah melalui rangkaian reaksi di hati dan ginjal untuk membentuk produk akhir yaitu *1,25- dthidroksikolekalsiferol,* yang juga disebut $1,25(OH)_2D_3$. Gambar 79-7 memperlihatkan urutan langkah yang membentuk zat tersebut dari vitamin D. Marilah kita mendiskusikan langkah-langkah tersebut.

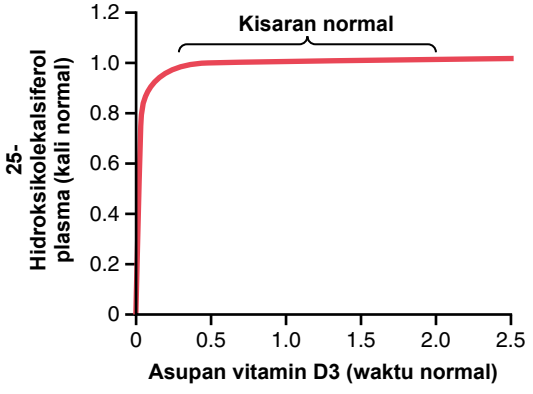
**Kolekalsiferol (Vitamin $D_3$) Dibentuk di Kulit.** Sejumlah senyawa yang berasal dari sterol termasuk dalam famili vitamin D, dan semuanya kurang lebih menjalankan fungsi yang sama. Vitamin D3 (yang juga disebut *kolekalsiferol)* adalah yang terpenting dari senyawa-senyawa tersebut dan dibentuk di kulit akibat radiasi sinar ultraviolet dari matahari terhadap *7-dehidrokolestrol,* yaitu suatu zat yang normalnya dijumpai di kulit. Akibatnya, paparan sinar matahari yang sesuai mencegah terjadinya defisiensi vitamin D. Senyawa vitamin D tambahan yang kita telan dalam makanan, identik dengan kolekalsiferol yang dibentuk di kulit, kecuali untuk substitusi satu atau lebih atom yang tidak memengaruhi fungsinya.




**Gambar 79-7** Pengaktifan vitamin D3 menjadi 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol dan peranan vitamin D dalam mengatur konsentrasi kalsium plasma

Kolekalsiferol Diubah di Hati menjadi 25-Hidroksikolekalsiferol. Langkah pertama dalam aktivasi kolekalsiferol adalah pengubahannya menjadi 25-hidroksikolekalsiferol; yang terjadi di hati. Proses ini ada batasnya, karena 25-hidroksikolekalsiferol memiliki efek umpan balik penghambatan pada reaksi pengubahan. Efek umpan balik ini sangat penting karena dua alasan berikut.

Pertama, mekanisme umpan balik secara tepat mengatur konsentrasi 25-hidroksikolekalsiferol dalam plasma, yaitu suatu efek yang diperlihatkan dalam Gambar 79-8. Perhatikan bahwa asupan vitamin D3 dapat meningkat beberapa kali namun konsentrasi 25- hidroksikolekalsiferol tetap hampir normal.




**Gambar 79-8** Efek peningkatan asupan vitamin D3 pada konsentrasi 25-hidroksikolekalsiferol. Gambar ini memperlihatkan bahwa peningkatan asupan vitamin D, sampai 2,5 kali normal, efeknya terhadap jumlah akhir pembentukan vitamin D yang aktif, kecil. Kekurangan vitamin D aktif terjadi hanya apabila asupan vitamin D sangat rendah.

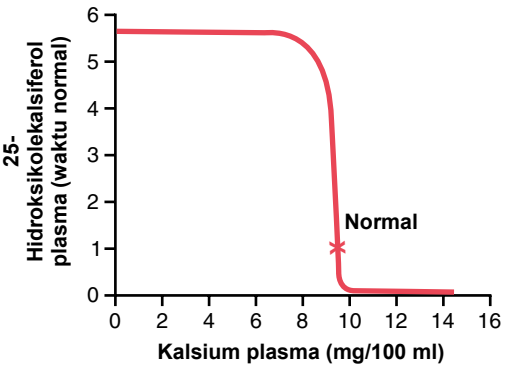
Pengaturan umpan balik yang ampuh ini mencegah kerja vitamin D yang berlebihan ketika asupan vitamin D3 berubah dalam kisaran yang luas.

Kedua, konversi terkontrol vitamin D3 menjadi 25-hidroksikolekalsiferol ini akan mempertahankan vitamin D yang disimpan di hati untuk penggunaan lebih lanjut di masa mendatang. Begitu vitamin D ini dikonversi, vitamin D tersebut akan berada dalam tubuh hanya untuk beberapa minggu, sedangkan dalam bentuk vitamin D, vitamin tersebut dapat disimpan di hati selama berbulan-bulan.

Pembentukan 1,25-Dihidroksikolekalsiferoldi Ginjal dan Pengaturannya oleh Hormon Paratiroid. Gambar 79-7 juga memperlihatkan pengubahan 25-hidroksikolekalsiferol menjadi *1,25-dihidroksikolekalsiferol* di tubulus proksimal ginjal. Zat terakhir ini merupakan bentuk yang paling aktif dari vitamin D, karena produk sebelumnya pada skema Gambar 79-7 memiliki efek vitamin D sebesar kurang dari 1/1.000. Oleh karena itu, bila tidak ada ginjal, vitamin D kehilangan hampir semua keefektifannya.

Perhatikan juga pada Gambar 79-7 bahwa konversi 25-hidroksikolekalsiferol menjadi 1,25- dihidroksikolekalsiferol membutuhkan PTH. Bila tidak ada PTH, hampir tidak ada 1,25-dihidroksikolekalsiferol yang dibentuk. Oleh karenanya, PTH berpengaruh penting dalam menentukan efek fungsional vitamin D dalam tubuh.

**Konsentrasi Ion Kalsium Mengatur Pembentukan 1,25-Di h idroks i koleka isiferol.** Gambar 79-9 menunjukkan bahwa konsentrasi 1,25-dihidroksikolekalsiferol dalam plasma dipengaruhi konsentrasi kalsium dalam plasma secara terbalik. Ada dua alasan untuk hal tersebut. Pertama, ion kalsium itu sendiri memiliki efek ringan dalam pencegahan konversi 25-hidroksikolekalsiferol menjadi 1,25-dihidroksikolekalsiferol. Kedua, yang lebih penting lagi, yang akan kita lihat di bab ini, kecepatan sekresi PTH sangat menurun ketika konsentrasi ion kalsium melebihi 9 sampai 10 mg/100 ml. Oleh sebab itu, pada nilai konsentrasi di bawah nilai tersebut, PTH meningkatkan konversi 25-hidroksikolekalsiferol menjadi 1,25-dihidroksikolekalsiferol di ginjal. Pada konsentrasi kalsium yang lebih tinggi




**Gambar 79-9** Efek konsentrasi kalsium plasma terhadap konsentrasi 1,25-dihidroksikolekalsiferol dalam plasma. Gambar ini menunjukkan bahwa sedikit penurunan konsentrasi kalsium di bawah normal menyebabkan peningkatan pembentukan vitamin D aktif, yang selanjutnya berakibat pada peningkatan absorpsi kalsium dari usus.

lagi, ketika PTH tertekan, 25-hidroksikolekalsiferol akan diubah menjadi suatu senyawa yang berbeda-24,25-dihidroksikolekalsiferol yang hampir tidak memiliki efek vitamin D.

Ketika konsentrasi kalsium plasma terlalu tinggi, pembentukan 1,25-dihidroksikolekalsiferol akan sangat berkurang. Kurangnya senyawa ini selanjutnya akan mengurangi absorpsi kalsium dari usus, tulang, dan tubulus ginjal, sehingga konsentrasi ion kalsium turun kembali menuju nilai normalnya.

### Kerja Vitamin D

Bentuk aktif vitamin D yaitu 1,25-dihidroksikolekalsiferol, memiliki sejumlah efek terhadap usus, ginjal, dan tulang yang meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat ke dalam cairan ekstraselular dan ikut berperan serta dalam pengaturan umpan balik zat-zat ini.

Resepstor vitamin D terdapat di hampir semua sel dalam tubuh dan terletak terutama di dalam inti sel-sel sasaran. Sama dengan reseptor untuk steroid dan hormon tiroid, reseptor vitamin D memiliki daerah pengikat-hormon dan pengikat-DNA. Reseptor vitamin D tersebut membentuk suatu kompleks dengan reseptor intrasel lainnya, *reseptor retinoid-X,* dan kompleks ini terikat pada DNA dan menggiatkan transkripsi pada pelbagai hal. Akan tetapi dalam beberapa kasus vitamin D menekan transkripsi. Walaupun reseptor vitamin D dapat mengikat beberapa bentuk kolekalsiferol, tetapi afinitasnya terhadap 1,25 dihidroksikolekalsiferol sekitar 1.000 kali afinitas untuk 25-hidroksikolekalsiferol, ini menerangkan kemampuan biologis relatifnya masing-masing.

**Efek "Hormonal" Vitamin D untuk Meningkatkan Absorpsi Kalsium oleh Usus.** 1,25-Dihidroksikolekalsiferol itu sendiri berfungsi sebagai suatu jenis "hormon" untuk meningkatkan absorpsi kalsium oleh usus. Zat ini melakukannya terutama dengan meningkatkan pembentukan *calbindin, suatu protein pengikat kalsium,* di sel epitel usus selama periode sekitar 2 hari. Protein ini berfungsi di *brush border* sel-sel tersebut untuk mengangkut kalsium ke dalam sitoplasma sel. Selanjutnya kalsium bergerak melalui membran basolateral sel dengan cara difusi terfasilitasi. Kecepatan absorpsi kalsium berbanding lurus dengan jumlah protein pengikat kalsium ini. Lebih lanjut lagi, protein ini tetap berada dalam sel selama beberapa minggu setelah 1,25-dihidroksikolekalsiferol dibuang dari tubuh, sehingga menimbulkan efek yang berkepanjangan terhadap absorpsi kalsium.

Efek lain dari 1,25-dihidroksikolekalsiferol yang mungkin berperan dalam meningkatkan absorpsi kalsium adalah pembentukan (1) ATPase terstimulasi kalsium di *brush border* sel epitel dan (2) suatu alkalin fosfatase di sel epitel. Perincian yang pasti dari semua efek-efek ini masih belum jelas.

**Vitamin D Meningkatkan Absorpsi Fosfat oleh Usus.** Meski fosfat biasanya diabsorpsi dengan mudah, aliran-masuk fosfat melalui epitel saluran cerna akan diperkuat oleh vitamin D. Diyakini bahwa hal ini terjadi akibat efek langsung 1,25-dihidroksikolekalsiferol, namun efek ini juga dapat dihasilkan secara tidak langsung dari kerja hormon ini terhadap absorpsi kalsium, dan kalsium selanjutnya bertindak sebagai mediator transpor untuk fosfat.

**Vitamin D Mengurangi Ekskresi Kalsium dan Fosfat.** Vitamin D juga meningkatkan reabsorpsi kalsium dan fosfat oleh sel epitel tubulus ginjal, sehingga cenderung untuk mengurangi ekskresi zat-zat ini dalam urine. Akan tetapi, efek ini sangat lemah dan kemungkinan tidak banyak manfaatnya dalam pengaturan konsentrasi zat-zat ini dalam cairan ekstraselular.

**Efek Vitamin D terhadap Tulang dan Hubungannya dengan Aktivitas Hormon Paratiroid.** Vitamin D berperan penting dalam absorpsi dan deposisi tulang. Pemberian *vitamin D dalam jumlah yang ekstrem mengakibatkan absorpsi tulang.* Bila tidak ada vitamin D, efek hormon paratiroid dalam menimbulkan absorpsi tulang (dibahas di bagian berikutnya di bab ini) akan sangat berkurang atau bahkan dapat dicegah. Mekanisme kerja vitamin D ini tidak diketahui, namun diyakini terjadi akibat efek 1,25- dihidroksikolekalsiferol untuk meningkatkan transpor kalsium melalui membran sel.

*Vitamin D dengan jumlah yang lebih kecil meningkatkan kalsifikasi tulang.* Salah satu cara untuk melakukan hal tersebut adalah dengan meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat dari usus. Akan tetapi, meskipun tidak terjadi peningkatan semacam itu, vitamin D meningkatkan mineralisasi tulang. Sekali lagi, mekanisme untuk efek tersebut tidak diketahui, namun kemungkinan disebabkan oleh kemampuan 1,25-dihidroksikolekalsiferol untuk menimbulkan transpor ion kalsium melalui membran sel tetapi pada keadaan ini, kemungkinan dengan arah yang berlawanan melalui membran osteoblas atau membran sel osteosit.

## Hormon Paratiroid

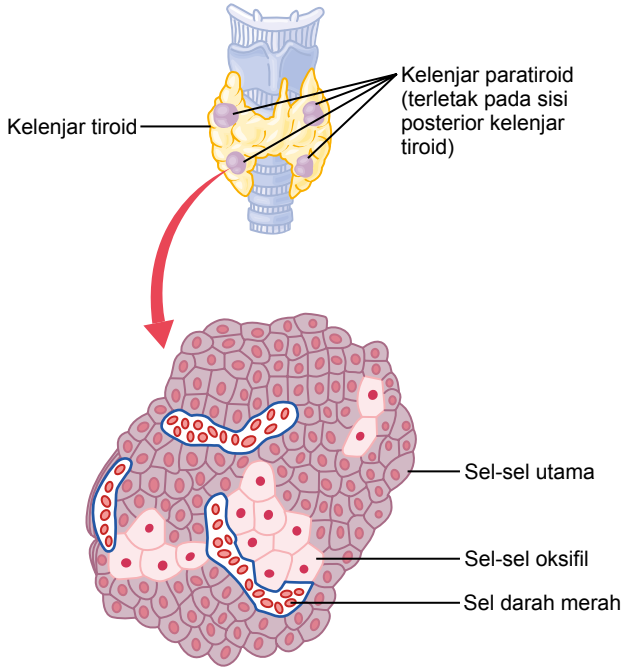
Hormon paratiroid (PTH) menyediakan mekanisme yang kuat untuk mengatur konsentrasi kalsium dan fosfat ekstrasel lewat pengaturan reabsorpsi di usus, ekskresi di ginjal, dan pertukaran ion-ion tersebut antara cairan ekstraselular dan tulang. Aktivitas kelenjar paratiroid yang berlebihan dapat menyebabkan absorpsi garam-garam kalsium yang cepat dari tulang yang akibatnya adalah *hiperkalsemia* dalam cairan ekstraselular; sebaliknya, keadaan hipofungsi kelenjar paratiroid menyebabkan hipokalsemia, yang sering kali menimbulkan tetani.

**Anatomi Fisiologi Kelenjar Paratiroid.** Secara normal ada empat buah kelenjar paratiroid pada manusia; yang terletak tepat di belakang kelenjar tiroid-satu kelenjar di belakang setiap kutub atas dan kutub bawah kelenjar tiroid. Setiap kelenjar paratiroid panjangnya kira-kira 6 ml, lebar 3 mm, dan tebalnya 2 mm dan memiliki gambaran makroskopis lemak cokelat kehitaman. Kelenjar paratiroid sulit untuk ditemukan selama operasi tiroid karena kelenjar paratiroid sering tampak sebagai lobulus yang lain dari kelenjar tiroid. Dengan alasan ini, sebelum manfaat dari kelenjar ini diketahui, pada tiroidektomi total atau subtotal sering berakhir dengan pengangkatan kelenjar paratiroid juga.

Pengangkatan setengah bagian kelenjar paratiroid biasanya tidak menyebabkan kelainan fisiologis yang besar. Akan tetapi, pengangkatan tiga atau empat kelenjar normal akan menyebabkan hipoparatiroidisme sementara. Tetapi bahkan sejumlah kecil dari jaringan paratiroid yang tertinggal biasanya sudah mampu mengalami hipertrofi dengan cukup memuaskan sehingga dapat melakukan fungsi semua kelenjar.

Seperti yang tampak pada Gambar 79-10, kelenjar paratiroid orang dewasa terutama mengandung *sel utama (chief cell)* dan *sel oksifil* dalam jumlah sedikit sampai cukup banyak, tetapi pada sebagian besar hewan dan manusia muda, sel oksifil ini tidak ditemukan. Sebagian besar PTH diyakini disekresikan oleh sel utama. Fungsi sel oksifil masih belum jelas; namun sel-sel ini mungkin merupakan modifikasi atau sisa sel utama yang tidak lagi menyekresi sejumlah hormon.

**Sifat Kimia Hormon Paratiroid.** PTH telah dapat diisolasi dalam bentuk murni. Hormon paratiroid pertama kali dibentuk di ribosom dalam bentuk praprohormon, suatu rantai polipeptida yang terdiri atas 110 asam amino. Praprohormon ini diubah pertama kali menjadi suatu prohormon dengan 90 asam amino, kemudian diubah menjadi hormon itu sendiri dengan 84 asam amino oleh retikulum endoplasma dan aparatus Golgi, dan akhirnya dibentuk dalam granula-granula sekretori di dalam sitoplasma sel. Hormon akhir mempunyai berat molekul kira-kira 9.500. Senyawa-senyawa yang lebih kecil, dengan 34 asam amino yang terletak dekat bagian terminal N dari molekul, juga telah diisolasi dari kelenjar paratiroid, memperlihatkan aktivitas PTH yang Iengkap. Pada kenyataannya, karena ginjal dengan cepat mengeluarkan semua hormon yang mengandung 84 asam amino dalam beberapa menit tetapi gagal untuk mengeluarkan banyak fragmen dalam beberapa jam, maka sebagian besar aktivitas hormonal disebabkan oleh fragmen-fragmen ini.




**Gambar 79-10** Empat kelenjar paratiroid yang terletak tepat di belakang kelenjar tiroid. Hampir seluruh hormon paratiroid (PTH) disintesis dan disekresi oleh utama. Fungsi sel-sel oksifil belum dapat dipastikan, namun mungkin merupakan sel-sel utama yang kosong atau dimodifikasi yang tidak lagi menyekresi PTH.

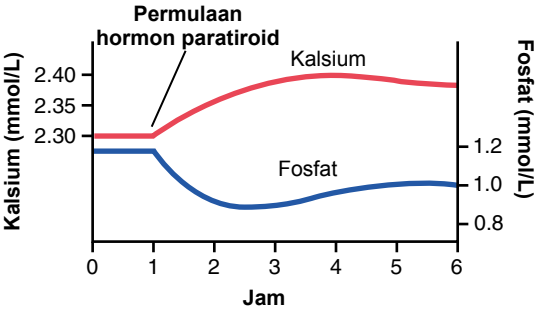
## Efek Hormon Paratiroid terhadap Konsentrasi Kalsium dan Fosfat dalam Cairan Ekstraselular

Gambar 79-11 menunjukkan efek yang kira-kira terjadi pada konsentrasi kalsium dan fosfat dalam darah akibat pemberian PTH secara infus yang mendadak pada seekor hewan dan pemberian ini dilanjutkan untuk beberapa jam. Perhatikan bahwa pada awal pemberian infus, konsentrasi ion kalsium mulai meningkat dan mencapai *plateau* (pendataran) dalam waktu kira-kira 4 jam. Namun, konsentrasi fosfat lebih cepat menurun daripada naiknya kalsium dan mencapai tingkat depresi dalam waktu 1 atau 2 jam. Naiknya konsentrasi kalsium terutama disebabkan oleh dua efek berikut ini: (1) efek PTH yang meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat dari tulang, dan (2) efek yang cepat dari PTH dalam mengurangi ekskresi kalsium oleh ginjal. Berkurangnya konsentrasi fosfat disebabkan oleh efek yang sangat kuat dari PTH dalam meningkatkan timbulnya ekskresi fosfat dari ginjal secara berlebihan, yang merupakan suatu efek yang cukup besar untuk mengatasi peningkatan absorpsi fosfat dari tulang.

## Hormon Paratiroid Meningkatkan Absorpsi Kalsium dan Fosfat dari Tulang

PTH mempunyai dua efek pada tulang dalam menimbulkan absorpsi kalsium dan fosfat. Tahap yang pertama merupakan suatu tahap cepat yang dimulai dalam waktu beberapa menit dan meningkat secara progresif dalam beberapa jam. Tahap ini disebabkan oleh aktivasi sel-sel tulang yang sudah ada (terutama osteosit) untuk meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat. Tahap yang kedua adalah tahap yang lebih lambat, dan membutuhkan waktu beberapa hari atau bahkan beberapa minggu untuk menjadi berkembang penuh; fase ini disebabkan oleh adanya proses proliferasi osteoklas, yang diikuti dengan sangat meningkatnya reabsorpsi osteoklastik pada tulang sendiri, jadi bukan hanya absorpsi garam fosfat kalsium dari tulang.

**Fase Cepat Absorpsi Kalsium dan Fosfat dari Tulang Osteolisis.** Bila disuntikkan sejumlah besar PTH, maka dalam waktu beberapa menit konsentrasi ion kalsium dalam darah




**Gambar 79-11** Perkiraan perubahan konsentrasi kalsium dan fosfat selama lima jam pertama pemberian infus hormon paratiroid dengan kecepatan sedang.

mulai meningkat, jauh sebelum setiap sel tulang yang baru dapat terbentuk. Penelitian histologis dan fisiologis telah dapat menunjukkan bahwa PTH dapat menyebabkan pemindahan garam-garam tulang dari dua tempat di dalam tulang: (1) dari matriks tulang di sekitar osteosit yang terletak di dalam tulangnya sendiri dan (2) di sekitar osteoblas yang terletak di sepanjang permukaan tulang.

Kita biasanya tidak memikirkan apakah osteoblas atau osteosit yang berfungsi menyebabkan absorpsi garam-garam tulang itu, sebab kedua macam sel ini bersifat osteoblastik dan secara normal berkaitan dengan penimbunan tulang serta proses kalsifikasinya. Akan tetapi, dari penelitian telah ditunjukkan bahwa osteoblas dan osteosit membentuk suatu sistem sel yang saling berhubungan satu sama lain, yang menyebar di seluruh tulang dan semua permukaan tulang kecuali sebagian permukaan kecil yang berdekatan dengan osteoklas (lihat Gambar 79-5). Kenyataan menunjukkan bahwa prosesus¬prosesus yang panjang dan tipis menyebar dari satu osteosit ke osteosit yang lain di seluruh struktur tulang, dan prosesus ini juga berhubungan dengan osteosit dan osteoblas yang terletak di permukaan tulang. Sistem yang luas ini disebut *sistem membran osteositik,* dan sistem ini diyakini merupakan suatu membran yang memisahkan tulang dengan cairan ekstraselular.

Di antara membran osteositik dan tulang ada sedikit *cairan tulang.* Penelitian menunjukkan bahwa membran osteositik memompa ion kalsium dari cairan tulang ke dalam cairan ekstraselular, menciptakan suatu konsentrasi ion kalsium di dalam cairan tubuh hanya satu pertiga dari konsentrasi kalsium di dalam cairan ekstraselular. Bila pompa osteositik ini sangat aktif, maka konsentrasi kalsium dalam cairan tulang turun bahkan lebih rendah dan kemudian garam kalsium fosfat dari tulang diabsorpsi. Efek ini disebut sebagai *osteolisis,* dan proses ini berlangsung tanpa proses absorpsi matriks gelatin dan fibrosa tulang. Bila pompa ini menjadi tidak aktif, konsentrasi kalsium dalam cairan tulang naik lebih tinggi, dan garam-garam kalsium fosfat kemudian ditimbun lagi dalam matriks tulang.

Akan tetapi, di manakah letak peran PTH? Pertama, membran sel osteoblas dan osteosit memiliki protein reseptor untuk mengikat PTH. PTH dapat mengaktifkan pompa kalsium dengan kuat, sehingga menyebabkan pemindahan garam-garam kalsium fosfat dengan cepat dari kristal tulang amorf yang terletak dekat dengan sel. PTH diyakini merangsang pompa ini dengan meningkatkan permeabilitas kalsium pada sisi cairan tulang dari membran osteositik, sehingga mempermudah difusi ion kalsium ke dalam membran sel cairan tulang. Selanjutnya, pompa kalsium di sisi lain dari membran sel memindahkan ion kalsium yang tersisa tadi ke dalam cairan ekstraselular.

**Fase Lambat Absorpsi Tulang dan Pelepasan Kalsium dan Fosfat—Aktivasi Osteoklas.** Efek PTH yang dikenal jauh lebih baik dan satu hal yang memiliki bukti yang lebih jelas adalah perannya dalam menggiatkan osteoklas. Tetapi osteoklas itu sendiri tidak memiliki protein reseptor membran untuk PTH. Sebaliknya, diyakini bahwa osteoblas dan osteosit yang teraktivasi mengirimkan "sinyal" sekunder ke osteoklas. Seperti telah diuraikan sebelum ini, sinyal sekunder utama adalah *ligan osteoprotegerin,* yang mengaktifkan reseptor pada sel preosteoklas dan mengubahnya menjadi osteoklas dewasa yang siap memulai tugasnya melahap tulang untuk selama periode berminggu-minggu atau beberapa bulan.

Aktivasi sistem osteoklastik terjadi dalam dua tahap: (1) aktivasi yang berlangsung dengan segera dari osteoklas yang sudah terbentuk, dan (2) pembentukan osteoklas baru. Kelebihan PTH selama beberapa hari biasanya menyebabkan sistem osteoklastik berkembang dengan baik, tetapi karena pengaruh rangsangan PTH yang kuat, pertumbuhan ini berlanjut terus selama berbulan-bulan.

Setelah kelebihan PTH selama beberapa bulan, resorpsi osteoklastik tulang dapat menyebabkan lemahnya tulang dan menyebabkan rangsangan sekunder pada osteoblas yang mencoba memperbaiki keadaan tulang yang lemah. Oleh karena itu, efek yang terakhir tersebut sebenarnya adalah untuk meningkatkan aktivitas osteoblastik dan osteoklastik. Namun, bahkan pada tahap akhir, masih terjadi lebih banyak absorpsi tulang daripada penimbunan tulang dengan adanya kelebihan PTH yang terus-menerus.

Bila dibandingkan dengan jumlah total kalsium dalam cairan ekstraselular (yang besarnya kira-kira 1.000 kali), ternyata tulang mengandung banyak sekali kalsium, bahkan bila PTH menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium yang sangat besar dalam cairan ekstraselular, adalah mustahil untuk membedakan efek langsung pada tulang. Pemberian atau sekresi PTH yang diperpanjang dalam waktu beberapa bulan atau beberapa tahun-akhirnya menyebabkan absorpsi seluruh tulang yang sangat nyata disertai pembentukan rongga-rongga yang besar yang terisi dengan osteoklas besar berinti banyak.

## Hormon Paratiroid Menurunkan Ekskresi Kalsium dan Meningkatkan Ekskresi Fosfat oleh Ginjal

Pemberian PTH menyebabkan pelepasan fosfat dengan cepat ke dalam urine karena efek hormon tersebut yang menyebabkan berkurangnya reabsorpsi ion fosfat di tubulus proksimal.

PTH juga meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal pada waktu yang sama dengan berkurangnya reabsorpsi fosfat oleh hormon paratiroid. Selain itu, hormon ini meningkatkan kecepatan reabsorpsi ion magnesium dan ion hidrogen, saat hormon ini mengurangi reabsorpsi ion natrium, kalium dan asam amino dengan cara yang sangat mirip seperti hormon paratiroid memengaruhi fosfat. Peningkatan absorpsi kalsium terutama terjadi di *bagian akhir tubulus ginjal, duktus koligens, bagian awal duktus koligens,* dan mungkin berlanjut ke ansa Henle asenden.

Bila bukan oleh karena efek PTH pada ginjal dalam meningkatkan reabsorpsi kalsium, pelepasan kalsium yang berlangsung terus-menerus itu akhirnya akan menghabiskan mineral tulang dan cairan ekstraselular dari tulang.

## Hormon Paratiroid Meningkatkan Absorpsi Kalsium dan Fosfat di Usus

Pada bagian ini diingatkan kembali bahwa PTH sangat meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat dari usus yakni dengan cara meningkatkan pembentukan 1,25- dihidroksikole-kalsiferol dan vitamin D, seperti yang dibahas sebelumnya di bab ini.

**Siklik Adenosin Monofosfat sebagai Mediator Efek Hormon Paratiroid.** Sebagian besar efek PTH pada organ sasarannya diperantarai oleh sildik adenosin monofosfat (cAMP) yang bekerja sebagai mekanisme *caraka kedua.* Dalam waktu beberapa menit setelah pemberian PTH, konsentrasi cAMP di dalam osteosit, osteoklas, dan sel-sel sasaran lainnya meningkat. Selanjutnya, cAMP mungkin bertanggung jawab terhadap beberapa fungsi osteoklas seperti sekresi enzim dan asam-asam sehingga terjadi reabsorpsi tulang dan pembentukan 1,25-dihidroksikolekalsiferol di dalam ginjal. Efek-efek langsung lain dari PTH mungkin berfungsi tidak bergantung pada mekanisme caraka kedua.

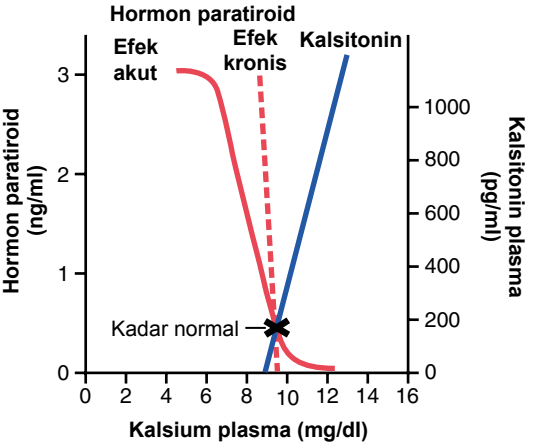
## Pengaturan Sekresi Paratiroid oleh Konsentrasi Ion Kalsium

Bahkan penurunan konsentrasi ion kalsium yang paling sedikit pun dalam cairan ekstraselular akan menyebabkan kelenjar paratiroid meningkatkan kecepatan sekresinya dalam waktu beberapa menit; bila penurunan konsentrasi kalsium menetap, kelenjar akan menjadi hipertrofi, sering kali menjadi lima kali lipat atau lebih. Contohnya, kelenjar paratiroid menjadi sangat membesar pada *rakhitis,* saat kadar kalsium biasanya hanya tertekan sedikit. Juga, kelenjar menjadi sangat besar saat *hamil,* walaupun penurunan konsentrasi ion kalsium dalam cairan ekstraselular ibu sangat sulit diukur; dan kelenjar sangat membesar selama *laktasi* karena kalsium digunakan untuk pembentukan air susu ibu.

Sebaliknya, keadaan-keadaan yang meningkatkan konsentrasi ion kalsium di atas nilai normal akan menyebabkan berkurangnya aktivitas dan ukuran kelenjar paratiroid. Beberapa keadaan tersebut meliputi: (1) jumlah kalsium yang berlebihan dalam diet, (2) meningkatnya vitamin D dalam diet, dan (3) absorpsi tulang yang disebabkan oleh faktor-faktor selain PTH (contohnya, absorpsi tulang yang disebabkan oleh tidak digunakannya tulang).

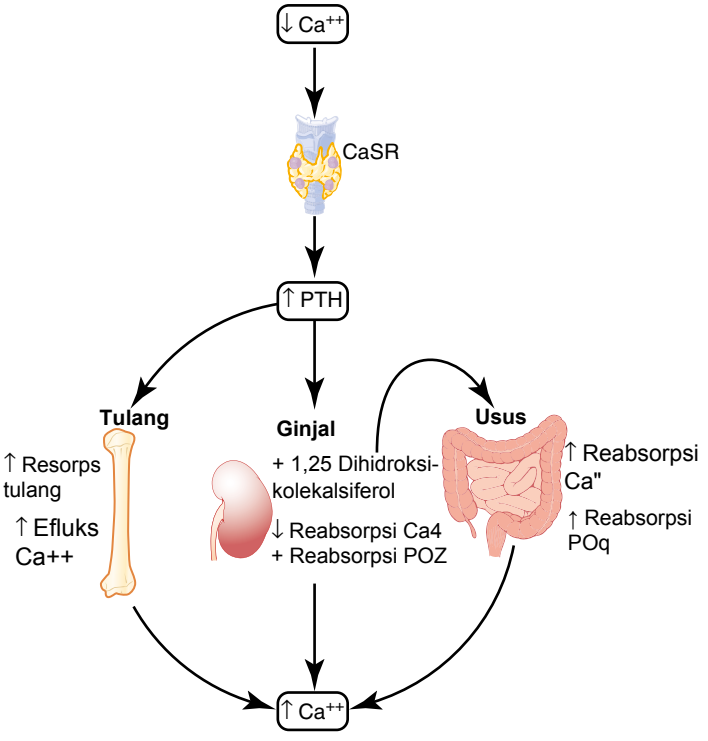
Perubahan konsentrasi ion kalsium dalam cairan ekstraselular terdeteksi oleh (reseptor pengenal kalsium) *calcium sensing receptor* (CaSR) di membran sel paratiroid. CaSR adalah suatu G *protein-coupled receptor* yang apabila dirangsang oleh ion kalsium, mengaktifkan fosfolipase C dan meningkatkan inositol 1,4,5-trifosfat intrasel dan pembentukan diasilgliserol. Hal ini merangsang pelepasan kalsium dari simpanan intraselnya, yang pada gilirannya *menurunkan* sekresi PTH. Sebaliknya penurunan konsentrasi ion kalsium cairan ekstraselular menghambat jalur ini dan merangsang sekresi PTH. Hal ini berbeda dengan banyak jaringan endokrin yang sekresi hormonnya terangsang apabila jalur ini digiatkan.

Gambar 79-12 menunjukkan perkiraan hubungan kuantitatif antara besarnya konsentrasi kalsium plasma dan konsentrasi PTH plasma. Kurva abu-abu tebal menggambarkan efek yang segera terjadi bila konsentrasi kalsium berubah selama beberapa jam.




**Gambar 79-12** Perkiraan efek konsentrasi kalsium plasma pada konsentrasi hormon paratiroid dan kalsitonin plasma. Perhatikan terutama bahwa perubahan konsentrasi kalsium dalam jangka waktu lama secara kronis senilai hanya beberapa persen dapat menyebabkan perubahan sebesar 100 persen pada konsentrasi hormon paratiroid.

Keadaan ini menunjukkan bahwa bahkan penurunan konsentrasi kalsium dalam jumlah kecil dari nilai normal dapat dua kali atau tiga kali lipat PTH plasma. Perkiraan hubungan yang kronis dapat kita jumpai bila selama beberapa minggu timbul perubahan konsentrasi ion kalsium, sehingga memberikan waktu bagi kelenjar untuk menjadi sangat hipertrofi, yang ditunjukkan dengan garis abu-abu terputus-putus; hal ini menggambarkan bahwa penurunan konsentrasi kalsium plasma hanya beberapa miligram per desiliter saja dapat menggandakan sekresi PTH. Keadaan ini merupakan dasar sistem umpan balik tubuh yang sangat kuat untuk pengaturan konsentrasi ion kalsium plasma jangka panjang.




**Gambar 79-13** Rangkuman berbagai efek hormon paratiroid (PTH) pada tulang, ginjal, dan usus halus dalam merespons penurunan konsentrasi ion kalsium cairan ekstraselular. CaSR, reseptor pengenal kalsium.

**Rangkuman Efek-Efek Hormon Paratiroid.** Gambar 79-13, merangkum berbagai efek utama peningkatan sekresi PTH dalam merespons penurunan konsentrasi ion kalsium cairan ekstrasel: (1) PTH merangsang resorpsi tulang, menyebabkan pelepasan kalsium ke dalam cairan ekstrasel; (2) PTH meningkatkan reabsorpsi kalsium dan menurunkan reabsorpsi fosfat oleh tubulus ginjal, sehingga ekskresi kalsium berkurang dan ekskresi fosfat naik; (3) PTH diperlukan untuk mengubah 25-hidroksikolekalsiferol menjadi 1,25-dihidroksikolekalsiferol, yang kemudian meningkatkan absorpsi kalsium oleh usus halus. Aktivitas tersebut secara bersama-sama menciptakan suatu cara pengaturan konsentrasi kalsium cairan ekstraselular yang cukup kuat.

## Kalsitonin

Kalsitonin, suatu hormon peptida yang disekresi kelenjar tiroid, cenderung untuk *menurunkan* konsentrasi kalsium plasma dan, umumnya, mempunyai efek yang berlawanan dengan efek yang dihasilkan oleh PTH. Namun, peranan kalsitonin pada manusia secara kuantitatif lebih lemah dibandingkan PTH dalam mengatur konsentrasi ion kalsium.

Sintesis dan sekresi kalsitonin terjadi di *sel-sel parafolikel,* atau *sel-sel C,* yang terletak di dalam jaringan interstisial di antara folikel kelenjar tiroid. Sel-sel tersebut mencakup hanya 0,1 persen dari kelenjar tiroid manusia dan merupakan sisa *kelenjar ultimobrankial* pada hewan yang lebih rendah, seperti ikan, amfibi, reptil, dan unggas. Kalsitonin merupakan polipeptida besar dengan berat molekul kira-kira 3.400 dan mempunyai rantai yang terdiri atas 32 asam amino.

**Peningkatan Konsentrasi Kalsium Plasma Merangsang Sekresi Kalsitonin.** Rangsang utama untuk sekresi kalsitonin adalah peningkatan konsentrasi ion kalsium cairan ekstraselular. Ini kebalikan dari sekresi PTH, yang terangsang oleh penurunan konsentrasi kalsium.

Pada beberapa hewan muda tetapi sedikit pada manusia, peningkatan konsentrasi kalsium plasma sekitar 10 persen menyebabkan peningkatan kecepatan sekresi kalsitonin sebanyak dua kali lipat atau lebih, yang ditunjukkan oleh garis abu-abu gelap pada Gambar 79-12, Kondisi ini memungkinkan terjadinya mekanisme umpan balik hormon kedua dalam pengaturan konsentrasi ion kalsium plasma, namun mekanisme tersebut relatif lebih lemah dan cara kerjanya berlawanan dengan sistem PTH.

**Kalsitonin Menurunkan Konsentrasi Kalsium Plasma.** Pada beberapa hewan muda, kalsitonin dengan cepat menurunkan konsentrasi ion kalsium dalam darah, dan keadaan ini dimulai dalam waktu beberapa menit sesudah pemberian suntikan kalsitonin, paling sedikit melalui dua cara berikut.

1. Efek yang berlangsung dengan segera adalah pengurangan kerja absorpsi osteoklas dan mungkin efek osteolitik membran osteositik di seluruh tulang, sehingga menggeser keseimbangan deposisi kalsium sesuai dengan cepatnya pertukaran garam-garam kalsium tulang. Efek ini terutama bermakna pada hewan muda sebab dibutuhkan pertukaran cepat antara kalsium yang diabsorpsi dengan kalsium yang dideposit.
2. Efek kalsitonin yang kedua dan lebih lama adalah penurunan pembentukan osteoklas yang baru. Selain itu, karena resorpsi osteoklastik tulang mengarah secara sekunder kepada aktivitas osteoblastik, jumlah osteoklas yang berkurang diikuti oleh berkurangnya jumlah osteoblas. Oleh karena itu, dalam jangka waktu yang panjang, hasil akhirnya adalah berkurangnya aktivitas osteoklastik dan osteoblastik, dan akibatnya, efek pemanjangan konsentrasi ion kalsium plasma sedikit. Artinya, efek terhadap kalsium plasma terutama bersifat sementara, paling lama bertahan untuk beberapa jam sampai beberapa hari.

Kalsitonin juga mempunyai efek ringan terhadap kalsium di tubulus ginjal dan usus halus. Sekali lagi, efeknya berlawanan dengan efek PTH, tetapi efek tersebut mempunyai manfaat yang kurang penting sehingga sering kurang dipertimbangkan.

**Kalsitonin Mempunyai Efek yang Lemah terhadap Konsentrasi Kalsium Plasma pada Manusia Dewasa.** Penyebab lemahnya efek kalsitonin pada kalsium plasma ada dua hal. Pertama, setiap awal pengurangan konsentrasi ion kaisium yang disebabkan oleh kalsitonin dalam waktu beberapa jam akan menimbulkan rangsangan yang kuat untuk sekresi PTH, yang hampir seluruhnya mengatasi efek kalsitonin. Ketika kelenjar tiroid diangkat dan kalsitonin tidak lagi disekresi, konsentrasi ion kalsium darah dalam waktu lama tidak berubah secara bermakna, yang sekali lagi menunjukkan bahwa pengaturan yang dilakukan oleh sistem PTH mengatasi hal tersebut.

Kedua, pada orang dewasa, kecepatan absorpsi dan penimbunan kalsium sehari-hari sangat kecil, dan bahkan sesudah kecepatan absorpsi diperlambat oleh kalsitonin, ternyata kecepatan ini masih mempunyai pengaruh yang sedikit sekali terhadap konsentrasi kalsium plasma. Pada anak-anak, efek kalsitonin ini jauh lebih besar sebab pembentukan tulang kembali pada anak-anak terjadi lebih cepat, disertai dengan absorpsi dan penimbunan kalsium sampai sebesar 5 gram atau lebih per hari-jumlah ini setara dengan 5 sampai 10 kali lipat dari jumlah total kalsium dalam seluruh cairan ekstraselular. Selain itu, pada penyakit-penyakit tulang tertentu, seperti *penyakit Paget,* ketika terjadi aktivitas osteoklastik yang sangat cepat, ternyata kalsitonin masih mempunyai efek yang lebih kuat dalam mengurangi proses absorpsi kalsium.

## Ringkasan Pengaturan Konsentrasi Ion Kalsium

Pada suatu waktu, jumlah kalsium yang diabsorbsi ke dalam atau yang dikeluarkan dari cairan tubuh dapat sebanyak 0,3 gram dalam 1 jam. Contohnya, pada diare, beberapa gram kalsium dapat disekresikan ke dalam getah pencernaan, masuk ke dalam saluran intestinal, dan setiap harinya dikeluarkan ke dalam feses.

Sebaliknya, sesudah makan banyak sekali kalsium, terutama bila ada juga aktivitas vitamin D yang berlebihan, maka orang itu mungkin mengabsorbsi kalsium sebanyak 0,3 gram dalam 1 jam. Gambaran ini menyamai *jumlah total kalsium di seluruh cairan ekstraselular yang besarnya kira-kira 1 gram.* Penambahan atau

penarikan sebanyak 0,3 gram ke atau dari sejumlah kecil kalsium dalam cairan ekstraselular akan menyebabkan hiperkalsemia atau hipokalsemia yang serius. Akan tetapi, ada suatu pertahanan pertama yang dapat dipakai untuk mencegah terjadinya keadaan ini bahkan sebelum sistem umpan balik hormon paratiroid dan hormon kalsitonin mempunyai kesempatan untuk bekerja.

**Fungsi Penyangga Proses Pertukaran Kalsium dalam Tulang-Garis Pertahanan Pertama.** Garam-garam kalsium dalam tulang yang telah mengalami pertukaran, yang telah dibicarakan di bab ini, merupakan senyawa kalsium fosfat yang amorf, mungkin terutama mengandung $CaHPO_4$ atau beberapa senyawa yang mirip, yang terikat secara longgar di dalam tulang dan terdapat dalam keseimbangan timbal balik dengan ion kalsium dan fosfat dalam cairan ekstraselular.

Jumlah garam-garam yang tersedia untuk pertukaran kira-kira 0,5 sampai 1 persen dari jumlah total garam-garam kalsium tulang, yang seluruhnya berjumlah 5 sampai 10 gram kalsium. Oleh karena mudahnya penimbunan garam-garam yang ikut dalam proses pertukaran ini, dan karena mudahnya proses peruraiannya, peningkatan konsentrasi ion kalsium dan fosfat dalam cairan ekstraselular di atas normal segera menimbulkan penimbunan garam-garam yang ikut dalam proses pertukaran tersebut. Sebaliknya, penurunan konsentrasi ini menyebabkan absorpsi dari garam yang ikut dalam proses pertukaran ini dengan cepat. Reaksi ini berlangsung cepat karena kristal tulang yang amorf itu sangat kecil dan luas permukaan total yang terpapar dengan cairan tulang mungkin luasnya satu akre (kurang lebih 4.046 $m^2$) atau lebih.

Selain itu, setiap menit kira-kira 5 persen dari seluruh darah melewati tulang-jadi, kira-kira 1 persen dari seluruh cairan ekstraselular setiap menitnya. Oleh karena itu, dalam waktu kira-kira 70 menit, setengah dari kelebihan kalsium yang ada di dalam cairan ekstraselular dibuang oleh fungsi penyangga tulang ini.

Sebagai tambahan fungsi penyangga pada tulang ini, *mitokondria* dari sebagian besar jaringan tubuh, terutama dari hati dan usus halus, mengandung cukup kalsium yang ikut dalam proses pertukaran (suatu jumlah total kira-kira 10 gram dalam seluruh tubuh) sehingga dapat menyebabkan timbulnya sistem penyangga tambahan guna membantu mempertahankan kestabilan konsentrasi ion kalsium dalam cairan ekstraselular.

**Pengaturan Hormonal Konsentrasi Ion Kalsium-Garis Pertahanan Kedua.** Pada saat yang bersamaan dengan berlangsungnya mekanisme pertukaran kalsium dalam tulang yang "menyangga" kalsium dalam cairan ekstraselular, sistem hormon paratiroid dan kalsitonin juga mulai bekerja. Dalam waktu 3 sampai 5 menit setelah terjadi kenaikan konsentrasi ion kalsium, kecepatan sekresi PTH sudah menurun. Seperti yang telah dijelaskan, keadaan ini menimbulkan mekanisme majemuk yang dapat dipakai untuk mengurangi konsentrasi ion kalsium agar kembali ke kadarnya yang normal.

Pada saat bersamaan dengan terjadinya penurunan PTH, kalsitonin malah meningkat. Pada hewan muda dan mungkin juga pada anak-anak kecil (mungkin lebih sedikit pada orang dewasa), kalsitonin menyebabkan timbulnya penimbunan kalsium pada tulang yang cepat, dan mungkin juga pada beberapa sel jaringan yang lainnya. Oleh karena itu, pada hewan yang usianya sangat muda, kelebihan kalsitonin menyebabkan kembalinya konsentrasi ion kalsium yang tinggi ke kadar normalnya yang mungkin sangat lebih cepat daripada yang dapat dicapai oleh mekanisme penyangga pertukaran kalsium sendiri.

Pada keadaan kelebihan kalsium yang berlangsung lama atau pada defisiensi kalsium yang berlangsung lama, maka tampaknya hanya mekanisme PTH yang benar-benar berguna untuk mempertahankan konsentrasi ion kalsium yang normal dalam plasma. Bila dalam diet pasien terus-menerus terdapat defisiensi kalsium, PTH sering kali dapat merangsang absorpsi kalsium yang cukup dari tulang untuk mempertahankan konsentrasi ion kalsium dalam plasma yang normal selama setahun atau lebih, tetapi akhirnya, bahkan tulang sendiri akan kehabisan kalsium. Jadi, dapat dikatakan, tulang merupakan cadangan penyangga kalsium yang besar, yang dapat dimanipulasi oleh PTH. Namun, bila cadangan tulang kehabisan kalsium atau, secara berlawanan, menjadi penuh dengan kalsium, pengaturan konsentrasi ion kalsium ekstrasel jangka panjang hampir seluruhnya terletak pada peranan PTH dan vitamin D dalam mengatur absorpsi kalsium dari usus dan ekskresi kalsium dalam urine.

## Patofisiologi Hormon Paratiroid, Vitamin D, dan Penyakit Tulang

### Hipoparatiroidisme

Bila kelenjar paratiroid tidak menyekresi PTH dalam jumlah cukup, resorpsi osteositik kalsium yang dapat bertukar menurun dan osteoklas menjadi tidak aktif seluruhnya. Akibatnya, reabsorpsi kalsium dari tulang menjadi sangat terhambat sehingga kadar kalsium dalam cairan tubuh menurun. Namun, karena kalsium dan fosfat tidak diabsorbsi dari tulang, tulang biasanya tetap kuat.

Bila kelenjar paratiroid tiba-tiba diangkat, kadar kalsium dalam darah turun dari nilai normal 9,4 mg/d1 menjadi 6 sampai 7 mg/dl dalam waktu 2 sampai 3 hari dan konsentrasi fosfat dalam darah dapat menjadi berlipat ganda. Bila kadar kalsium yang rendah ini dicapai, tanda-tanda umum tetani dapat ditemukan. Di antara otot tubuh yang sangat peka terhadap spasme tetani adalah otot laring. Spasme otot laring dapat menghambat jalannya respirasi, yang merupakan penyebab kematian yang umum pada tetani kecuali bila dilakukan pengobatan yang tepat.

Pengobatan Hipoparatiroidisme dengan PTH dan Vitamin D. PTH kadang-kadang digunakan untuk mengobati hipoparatiroidisme. Akan tetapi, karena biaya hormon ini dan efeknya berlangsung paling lama selama beberapa jam, serta kecenderungan tubuh mengembangkan antibodi melawan hormon, mengakibatkan hormon secara progresif makin kurang efektif, hipoparatiroidisme biasanya tidak diobati dengan pemberian PTH.

Pada kebanyakan pasien hipoparatiroidisme, pemberian vitamin dalam jumlah yang sangat besar, sebanyak 100.000 unit setiap hari bersama dengan asupan kalsium 1 sampai 2 gram, dapat menjaga konsentrasi ion kalsium dalam kisaran normal. Pada waktu tertentu, mungkin perlu untuk memberikan 1,25-dihidroksikole kalsiferol daripada bentuk vitamin D yang tidak aktifkarena1,25-dihidroksikolekalsiferol lebih kuat dan memiliki kerja yang jauh

lebih cepat. Tindakan ini dapat juga menimbulkan efek yang tidak diinginkan, sebab kadangkala sukar untuk mencegah timbulnya aktivitas yang berlebihan dari vitamin D yang sudah aktif ini.

**Hiperparatiroidisme Primer.**
Pada hiperparatiroidisme primer, kelainan pada kelenjar paratiroid menyebabkan sekresi PTH tidak tepat dan berlebihan. Penyebab hiperparatiroidisme primer biasanya adalah tumor dari salah satu kelenjar paratiroid; tumor ini lebih sering tumbuh pada perempuan daripada laki-laki atau anak-anak, terutama karena kehamilan dan penyapihan merangsang kelenjar paratiroid dan oleh karena itu merupakan predisposisi untuk perkembangan tumor ini.

Hiperparatiroidisme menyebabkan aktivitas osteoklastik yang berlebihan di tulang. Keadaan ini akan meningkatkan konsentrasi ion kalsium dalam cairan ekstraselular sementara biasanya menekan konsentrasi ion fosfat karena peningkatan ekskresi fosfat ginjal.

**Penyakit Tulang pada Hiperparatiroidisme.** Walaupun pada hiperparatiroidisme yang ringan tulang yang baru dapat ditimbun dengan cukup cepat untuk mengompensasi peningkatan reabsorpsi osteoklastik tulang, pada hiperparatiroidisme yang berat, absorpsi osteoklastik dengan cepat jauh melebihi penimbunan osteoblastik dan tulang dapat dimakan hampir semuanya. Ternyata, seorang pasien hiperparatiroidisme sering mencari pengobatan akibat patah tulang. Gambaran radiograf tulang memperlihatkan dekalsifikasi yang luas dan, kadang-kadang, daerah kistik besar yang melekuk ke dalam *(punch-out)* pada tulang yang dipenuhi dengan osteoklas berbentuk "tumor" sel raksasa osteoklas. Fraktur multipel dari tulang yang sudah lemah dapat disebabkan hanya oleh trauma yang ringan, terutama bila kista terbentuk. Penyakit tulang kistik akibat hiperparatiroidisme disebut *osteitis fibrosa kistik.*

Aktivitas osteoblastik pada tulang juga sangat meningkat sebagai suatu usaha untuk membentuk tulang baru dalam jumlah cukup untuk menggantikan tulang tua yang diabsorbsi oleh aktivitas osteoklastik. Bila osteoblas menjadi aktif, osteoblas ini menyekresikan banyak sekali *alkali fosfatase.* Oleh karena itu, salah satu temuan penting yang dapat dipakai untuk mendiagnosis hiperparatiroidisme adalah sangat tingginya kadar alkali fosfatase dalam plasma.

**Efek Hiperkalsemia pada Hiperparatiroidme.** Kadar kalsium pada hiperparatiroidisme dapat meningkat sewaktu-waktu menjadi 12 sampai 15 mg/dl dan pada keadaan yang jarang sekali, dapat naik lebih tinggi lagi. Efek dari peningkatan kadar kalsium tersebut, seperti yang telah dirinci di bagian awal bab ini, adalah depresi sistem saraf pusat dan perifer, kelemahan otot, konstipasi, nyeri abdomen, ulkus peptikum, kurang nafsu makan, dan depresi relaksasi jantung selama diastol.

Keracunan Paratiroid dan Kalsifikasi Metastatik. Pada kasus yang jarang, bila jumlah PTH disekresi secara berlebihan, kadar kalsium dalam cairan tubuh meningkat dengan cepat ke nilai yang tinggi. Bahkan konsentrasi fosfat cairan ekstraselular sering meningkat secara bermakna dan tidak turun, seperti yang biasanya terjadi, mungkin karena ginjal tidak dapat mengekskresikan dengan cukup cepat semua fosfat yang diabsorbsi dari tulang. Oleh karena itu, kalsium dan fosfat dalam cairan tubuh menjadi sangat jenuh, sehingga kristal kalsium fosfat ($CaHPO_4$) mulai ditimbun di alveoli paru, tubulus ginjal, kelenjar tiroid, daerah mukosa lambung yang menghasilkan asam, dan dinding arteri di seluruh tubuh. Penimbunan *metastatik* kalsium fosfat yang luas ini dapat berkembang dalam beberapa hari.

Biasanya, kadar kalsium dalam darah harus meningkat di atas 17 mg/d1 sebelum terjadi bahaya keracunan paratiroid, tetapi sekali terjadi peningkatan kalsium bersama dengan peningkatan fosfat, kematian dapat terjadi hanya dalam waktu beberapa hari.

**Pembentukan Batu Ginjal pada Pasien dengan Hiperparatiroidisme.** Sebagian besar pasien hiperparatiroidisme ringan menunjukkan gejala-gejala penyakit tulang dan beberapa kelainan yang umum sebagai akibat naiknya kadar kalsium, namun demikian ada kecenderungan besar untuk terbentuknya batu ginjal. Penyebabnya adalah karena seluruh kelebihan kalsium dan fosfat yang diabsorbsi dari usus halus atau dimobilisasi dari tulang pasien hiperparatiroidisme akhirnya dieksresikan oleh ginjal, sehingga konsentrasi bahan-bahan ini di dalam urine juga meningkat. Akibatnya, kristal kalsium fosfat cenderung tertimbun di dalam ginjal, membentuk batu kalsium fosfat. Selain itu, akan timbul batu kalsium oksalat karena bahkan dalam kadar yang normal sekali pun, oksalat akan menyebabkan penimbunan kalsium pada keadaan kadar kalsium yang tinggi.

Oleh karena sebagian besar batu ginjal sedikit larut dalam media alkali, maka kecenderungan pembentukan batu ginjal lebih banyak terjadi pada urine yang alkalis daripada urine yang asam. Dengan alasan inilah, diet asidotik dan obat-obatan yang mengasamkan urine lebih sering digunakan untuk mengobati batu ginjal.

**Hiperparatiroidisme Sekunder**

Pada hiperparatiroidisme sekunder, kadar PTH yang tinggi terjadi sebagai kompensasi terhadap *hipokalsemia* bukan sebagai kelainan primer pada kelenjar paratiroid. Hal ini berlawanan dengan hiperparatiroidisme primer, yang terkait dengan kondisi hiperkalsemia.

Hiperparatiroidisme sekunder dapat disebabkan oleh defisiensi vitamin D atau penyakit ginjal kronis, ketika ginjal yang rusak tidak dapat memproduksi bentuk vitamin D aktif, yaitu 1,25 dihidroksikolekalsiferol, dalam jumlah yang cukup. Seperti yang akan dibahas lebih mendalam di bagian berikutnya, defisiensi vitamin D menyebabkan *osteomalasia* (mineralisasi tulang tidak adekuat), dan peningkatan kadar PTH menyebabkan absorpsi tulang.

**Rakhitis Disebabkan oleh Defisiensi Vitamin D**

Rakhitis terutama terjadi pada anak-anak. Rakhitis disebabkan oleh defisiensi kalsium atau foslat dalam cairan ekstraselular. Bila anak-anak mendapat sinar matahari secara adekuat, maka 7-dehidrokolesterol yang ada pada kulit diaktifkan oleh sinar ultraviolet dan membentuk vitamin D3, yang dapat mencegah timbulnya rakhitis dengan cara meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat dari usus halus, seperti yang telah dijelaskan di awal bab ini.

Anak-anak yang selama musim dingin terus-menerus berada di dalam rumah, bila tidak mendapat suplementasi dalam dietnya, pada umumnya tidak mendapat jumlah vitamin D yang cukup. Rakhitis cenderung terjadi terutama pada musim semi sebab vitamin D yang terbentuk selama musim panas sebelumnya disimpan di dalam hati dan masih tersedia untuk dipakai nanti pada awal musim dingin. Selain itu, absorpsi kalsium dan fosfat dari tulang dapat mencegah munculnya tanda-tanda klinis rakhitis selama bulan-bulan pertama defisiensi vitamin D.

Konsentrasi Kalsium dan Fosfat dalam Plasma Menurun pada Rakhitis. Biasanya, kadar kalsium dalam plasma pasien rakhitis hanya sedikit menurun, tetapi kadar fosfatnya sangat menurun. Keadaan ini terjadi karena kelenjar paratiroid mencegah turunnya kadar kalsium dengan cara meningkatkan proses absorpsi tulang setiap kali kadar kalsium mulai turun. Namun, tidak ada sistem pengatur yang baik yang dapat dipakai untuk mencegah berkurangnya kadar fosfat, dan meningkatnya aktivitas paratiroid sangat meningkatkan ekskresi fosfat di dalam urine.

**Rakhitis Melemahkan Tulang.** Selama terjadi rakhitis yang lama, kompensasi peningkatan sekresi PTH yang nyata akan menyebabkan absorpsi osteoklastik yang ekstrem dari tulang; yang selanjutnya menyebabkan tulang secara progresif menjadi lemah dan memberikan stres fisik yang nyata pada tulang, mengakibatkan juga aktivitas osteoblastik yang cepat. Osteoblas ini menjadi dasar timbulnya banyak sekali osteoid yang tidak terkalsifikasi sebab kadar ion kalsium dan fosfatnya tidak cukup. Akibatnya, osteoid yang baru dibentuk tidak terkalsifikasi, dan lemah, secara bertahap menggantikan tulang yang lebih tua yang telah direabsorbsi.

Teta ni pada Rakhitis. Pada stadium awal rakhitis, tidak pernah terjadi tetani sebab hormon paratiroid secara terus-menerus merangsang absorpsi osteoklastik tulang dan, oleh karena itu, mempertahankan kadar kalsium yang hampir normal dalam cairan ekstraselular. Akan tetapi, bila tulang akhirnya kehabisan kalsium, maka kadar kalsium dapat cepat berkurang. Bila kadar kalsium darah turun di bawah 7 mg/dl, tanda-tanda umum tetani timbul dan anak dapat meninggal akibat spasme pernapasan tetanik kecuali bila diberikan kalsium intravena, yang segera mengurangi tetani.

Pengobatan Rakhitis. Pengobatan rakhitis jelas bergantung pada suplai kalsium dan fosfat yang adekuat dalam diet dan, yang sama pentingnya, pemberian sejumlah besar vitamin D. Bila vitamin D tidak diberikan, maka hanya sedikit kalsium dan fosfat yang diabsorbsi dari usus halus.

**Osteomalasia "Rakhitis Dewasa".** Orang dewasa jarang sekali menderita defisiensivitamin D atau kalsium yang berat dalam *diet* sehari-harinya sebab untuk pertumbuhan tulang, pada orang dewasa tidak diperlukan banyak kalsium seperti pada masa kanak-kanak. Akan tetapi, kadangkala dapat timbul defisiensi vitamin D dan kalsium yang berat sebagai akibat dari *steatore* (kegagalan mengabsorbsi lemak), karena vitamin D larut dalam lemak, dan kalsium cenderung membentuk senyawa sabun tidak-larut dengan lemak: sehingga akibatnya, pada steatore, vitamin D dan kalsium cenderung keluar bersama-sama dengan feses. Pada keadaan ini, seorang dewasa yang kadangkala absorpsi kalsium dan fosfatnya jelek, dapat mengalami rakhitis, walaupun hampir tidak pernah berlanjut menjadi tetani, tetapi sering kali merupakan penyebab timbulnya ketidakmampuan tulang yang parah.

**Osteomalasia dan Rakhitis yang Disebabkan Penyakit Ginjal. "Rakhitis** ginjal" merupakan jenis osteomalasia yang disebabkan oleh kerusakan ginjal yang lama. Penyebab kelainan ini terutama adalah kegagalan ginjal yang rusak untuk membentuk 1,25-dihidroksikolekalsiferol, yang merupakan bentuk vitamin D yang aktif. Pada pasien yang kedua ginjalnya dibuang atau yang mengalami kerusakan dan yang selanjutnya mendapat pengobatan dengan hemodialisis, masalah kelainan rakhitis ginjal sering kali merupakan salah satu masalah yang serius.

Jenis penyakit ginjal lain yang dapat menyebabkan timbulnya rakhitis dan osteomalasia adalah *hipofosfatemia kongenital* yang dapat terjadi secara kongenital akibat berkurangnya reabsorpsi fosfat oleh tubulus ginjal. Sebagai pengganti kalsium dan vitamin D, jenis rakhitis ini harus diobati dengan senyawa fosfat dan jenis penyakit ini disebut *rakhitis resistan–vitamin D.*

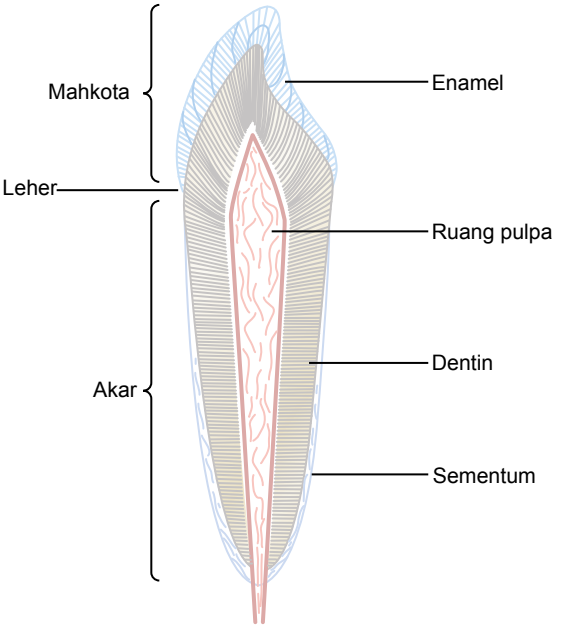
### Osteoporosis Berkurangnya Matriks Tulang

Osteoporosis adalah penyakit tulang paling umum pada orang dewasa, terutama pada usia tua. Osteoporosis berbeda dari osteomalasia dan rakhitis, karena penyakit ini lebih disebabkan oleh berkurangnya matriks organik daripada kelainan kalsifikasi tulang. Biasanya, pada osteoporosis aktivitas osteoblastik tulang kurang dari normal, dan akibatnya kecepatan penimbunan tulang menurun. Tetapi kadang, seperti pada hiperparatiroidisme, penyebab berkurangnya tulang ini adalah karena aktivitas osteoklastik yang berlebihan.

Sebagian besar penyebab osteoporosis adalah (1) *kurangnya stres fisik terhadap tulang* karena keadaan tidak aktif; (2) *malnutrisi* yang berlebihan sehingga tidak dapat dibentuk matriks protein yang cukup; (3) *kurangnya vitamin* C, yang diperlukan untuk sekresi bahan-bahan intrasel oleh seluruh sel, termasuk osteoblas; (4) *kurangnya sekresi estrogen pada masa pascamenopause,* sebab estrogen menurunkan jumlah dan aktivitas osteoklas; (5) *usia tua,* ketika hormon pertumbuhan dan faktor-faktor pertumbuhan lainnya sangat berkurang, ditambah dengan kenyataan bahwa banyak fungsi anabolik protein juga memburuk sejalan dengan penambahan usia, sehingga matriks tulang tidak dapat ditimbun dengan baik; dan (6) *sindrom Cushin* karena glukokortikoid yang disekresi pada penyakit ini jumlahnya banyak sekali sehingga menyebabkan berkurangnya penimbunan protein di seluruh tubuh, dan meningkatnya katabolisme protein, dan juga mempunyai efek khusus menekan aktivitas osteoblastik. Selain itu, banyak penyakit akibat defisiensi metabolisme protein dapat menyebabkan osteoporosis.

## Fisiologi Gigi

Gigi berfungsi memotong, menggiling, dan mencampur makanan yang dimakan. Untuk dapat melaksanakan fungsi ini maka rahang harus mempunyai otot-otot yang kuat sehingga mempunyai tenaga oklusi antara gigi bagian depan sebesar 50 sampai 100 pon dan gigi geraham sebesar 150 sampai 200 pon. Selain itu, gigi bagian atas dan bawah mempunyai tonjolan dan faset yang saling berinterdigitasi sehingga gigi geligi bagian atas sesuai dengan gigi geligi bagian bawah. Kesesuaian ini disebut oklusi, dan memungkinkan untuk menangkap dan menggiling partikel makanan yang sekecil apa pun di antara permukaan gigi.




**Gambar 79-14** Bagian-bagian fungsional sebuah gigi.

## Fungsi Berbagai Bagian Gigi yang Berbeda

Gambar 79-14 menunjukkan potongan sagital sebuah gigi, yang memperlihatkan bagian-bagian fungsional utamanya: *enamel, dentin, sementum,* dan *pulpa.* Gigi dapat juga dibagi menjadi *mahkota,* yaitu bagian gigi yang menonjol keluar dari gusi ke dalam mulut, dan *akar,* yang merupakan bagian gigi di dalam soket tulang rahang. Kolum antara makhkota dan akar gigi dikelilingi oleh gusi, disebut *leher gigi.*

**Enamel.** Permukaan luar gigi dibungkus oleh selapis enamel yang dibentuk sebelum erupsi gigi oleh sel-sel epitel khusus yang disebut *ameloblas.* Begitu gigi mengalami erupsi, maka tidak ada lagi enamel yang dibentuk. Enamel ini terdiri atas kristal hidroksiapatit yang sangat besar dan sangat padat yang mengalami adsorbsi dengan karbonat, magnesium, natrium, kalium, dan ion-ion lain yang tertanam dalam anyaman serat protein yang kuat dan hampir tidak larut, yang mirip dengan sifat fisik (tetapi tidak identik dengan sifat kimiawinya) keratin pada rambut.

Struktur garam-garam kristal itu menyebabkan enamel sangat keras jauh lebih keras daripada dentin. Juga, anyaman serat protein khusus, walaupun hanya kira-kira 1 persen dari massa enamel, menyebabkan enamel sangat tahan terhadap asam, enzim, dan bahan korosif lainnya sebab protein ini merupakan salah satu protein yang dikenal tidak dapat larut sama sekali dan sangat resistan.

**Dentin.** Bagian badan utama gigi terdiri atas dentin, yang merupakan struktur tulang yang kuat. Dentin ini terutama dibuat dari kristal hidroksiapatit mirip dengan yang terdapat pada tulang, tetapi lebih padat. Kristal ini tertanam dalam anyaman serat kolagen yang kuat. Dengan kata lain, bahan utama dentin sangat mirip dengan bahan pada tulang. Perbedaan utama terletak pada susunan histologisnya, sebab dentin tidak mengandung osteoblas, osteosit, osteoklas, atau ruangan yang ditempati pembuluh darah atau saraf. Sebaliknya, dentin diendapkan dan mendapat nutrisi dari satu lapis sel yang disebut *odontoblas,* yang terletak di sepanjang permukaan dalam dinding ruang pulpa.

Garam-garam kalsium yang terdapat di dalam dentin menyebabkan dentin sangat tahan terhadap daya kompresi, sedangkan serat kolagen menyebabkan dentin kuat dan tahan terhadap tegangan yang mungkin timbul sewaktu gigi dihantam oleh bahan padat.

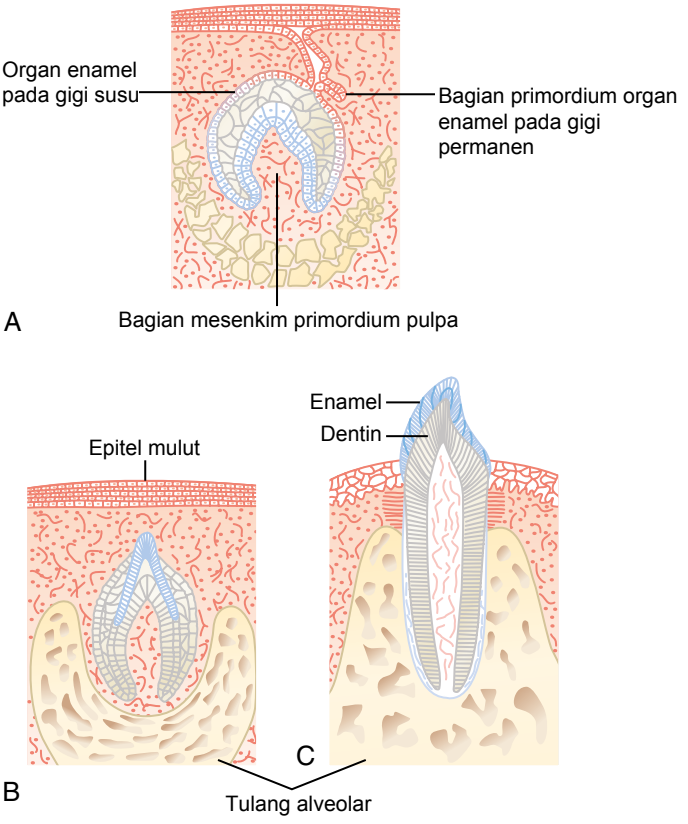
Sementum. Sementum merupakan bahan tulang yang disekresi oleh sel-sel yang terletak pada *membran periodontal,* yang membatasi soket gigi. Sebagian besar serat kolagen berjalan langsung dari bagian tulang rahang, melewati membran periodontal, dan selanjutnya ke dalam sementum. Serat-serat kolagen ini dan sementum menahan gigi pada tempatnya. Bila gigi terkena beban berlebihan, lapisan sementum menjadi lebih tebal dan lebih kuat. Selain itu, ketebalan dan kekuatan sementum meningkat sejalan dengan usia, yang menyebabkan gigi menjadi lebih kuat tertanam pada rahang pada masa dewasa dan setelahnya.

**Pulpa.** Ruang pulpa dari setiap gigi diisi dengan *pulpa,* yang terdiri atas jaringan ikat serta disuplai oleh banyak sekali serabut saraf, pembuluh darah, dan pembuluh limfe. Sel-sel yang membatasi permukaan ruang pulpa adalah sel-sel odontoblas, yang selama masa pembentukan gigi, mendasari dentin tetapi pada saat yang sama menerobos ruang pulpa lebih luas lagi, sehingga ruang pulpa menjadi lebih kecil. Pada usia lanjut, dentin berhenti tumbuh dan ukuran ruang pulpa tetap konstan. Akan tetapi, odontoblasnya tetap aktif dan tetap mengirimkan perpanjangan ke dalam *tubulus dentin* kecil yang berpenetrasi ke dalam dentin; keadaan ini berguna untuk pertukaran kalsium, fosfat dan mineral lain dengan dentin.

## Gigi Geligi

Manusia dan sebagian besar mamalia lainnya memiliki dua susunan gigi selama masa kehidupannya. Gigi yang pertama kali tumbuh disebut gigi desidua atau gigi susu, dan pada manusia jumlahnya ada 20 buah. Mereka erupsi antara bulan ketujuh sampai tahun kedua kehidupan, dan berhenti pada usia 6 sampai 13 tahun. Sesudah gigi desidua ini lepas, maka digantikan oleh gigi permanen, dan ditambah dengan 8 sampai 12 gigi molar yang terletak di bagian posterior rahang, sehingga jumlah total gigi permanen ini ada 28 sampai 32 gigi, bergantung pada munculnya empat geraham bungsu, yang belum tentu tumbuh pada setiap orang.

**Pembentukan Gigi.** Gambar 79-15 menunjukkan pembentukan dan proses erupsi gigi. Gambar 79-15A menunjukkan adanya invaginasi epitel mulut ke bagian dalam *lamina dentis;* yang diikuti dengan pertumbuhan organ pembentuk-gigi. Sel-sel




**Gambar 79-15 A,** Organ gigi primordiaL B, Gigi yang sedang tumbuh. C, Gigi yang sedang erupsi.

epitel di bagian atas membentuk ameloblas, yang membentuk enamel di sisi luar gigi. Sel-sel epitel di bagian bawah berinvaginasi ke atas ke dalam bagian tengah untuk membentuk ruang pulpa dan juga membentuk odontoblas yang menyekresi dentin. Jadi, enamel dibentuk di bagian luar gigi, dan dentin dibentuk di sisi dalam, yang pada Gambar 79-15B tampak muncul pada gigi yang tumbuh paling awal.

**Erupsi Gigi.** Pada anak usia dini, gigi mulai menonjol keluar dari tulang rahang melalui epitel mulut menuju ke dalam rongga mulut. Walaupun ada beberapa teori yang dikemukakan untuk menjelaskan fenomena ini, penyebab proses "erupsi" masih belum diketahui. Teori yang mungkin dapat diterima adalah bahwa pertumbuhan akar gigi demikian juga dengan pertumbuhan tulang yang ada di bawah gigi secara progresif menggeser gigi ke depan.

**Pertumbuhan Gigi Permanen.** Selama masa embrio, ada suatu organ pembentuk gigi yang juga tumbuh di bagian lamina dental yang lebih dalam untuk setiap gigi permanen yang nantinya dibutuhkan saat gigi desidua lepas. Selama 6 sampai 20 tahun pertama kehidupan, organ pembentuk gigi ini secara lambat membentuk gigi permanen. Bila setiap gigi permanen sudah terbentuk sempurna, maka seperti halnya gigi desidua, gigi ini terdorong keluar dari tulang rahang. Dalam melakukan hal ini akan menyebabkan akar gigi desidua mengalami erosi dan kadangkala goyang dan copot. Segera sesudah peristiwa ini, gigi permanennya mencuat keluar dan menggantikan tempat gigi semula.

**Faktor-Faktor Metabolik yang Memengaruhi Pertumbuhan Gigi.** Kecepatan pertumbuhan dan kecepatan erupsi gigi dapat dipercepat oleh hormon tiroid dan hormon pertumbuhan. Selain itu, penimbunan garam pada awal pembentukan gigi dapat sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor metabolisme, misalnya tersedia tidaknya kalsium dan fosfat dalam diet, jumlah vitamin D yang ada, dan kecepatan sekresi PTH. Bila semua faktor ini normal, maka dentin dan enamel yang terbentuk sehat, tetapi, bila faktor-faktor ini kurang maka proses kalsifikasi gigi juga tidak sempurna dan seumur hidup gigi mengalami kelainan.

## Pertukaran Mineral pada Gigi

Garam-garam gigi, seperti garam-garam pada tulang, terdiri atas hidroksiapatit yang bergabung dengan karbonat yang telah diadsorbsi dari berbagai kation yang terikat bersama-sama dengan bahan kristal yang keras. Selain itu, garam-garam baru ditimbun secara konstan sedangkan garam yang lama direabsorbsi dari gigi, seperti yang terjadi pada tulang. Penimbunan dan reabsorpsi itu terutama terjadi di dalam dentin dan sementum, dan sangat sedikit terjadi di dalam enamel. Di dalam enamel, proses tersebut terjadi terutama karena ada pertukaran difusi mineral dengan saliva daripada dengan cairan yang ada di dalam ruang pulpa.

Kecepatan absorpsi dan penimbunan mineral di dalam sementum kurang lebih sama dengan yang terjadi di sekitar tulang rahang, sedangkan kecepatan penimbunan dan absorpsi mineral di dalam dentin hanya sepertiga dari kecepatan dan absorpsi dalam tulang. Sifat sementum hampir identik dengan sifat tulang biasa, termasuk adanya osteoblas dan adanya osteoklas, sedangkan dentin tidak mempunyai sifat-sifat tersebut, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Perbedaan ini tidak diragukan lagi dapat menjelaskan adanya perbedaan kecepatan pertukaran mineral.

Ringkasnya, di dalam dentin dan sementum gigi terjadi pertukaran mineral yang terus-menerus, walaupun mekanisme pertukaran di dentin belum jelas. Namun enamel menunjukkan pertukaran mineral yang sangat lambat, sehingga dapat mempertahankan sebagian besar komplemen mineral ini selama hidup.

## Kelainan Gigi

Dua kelainan gigi yang paling umum adalah karies dan *maloklusi.* Karies gigi berarti erosi pada gigi, sedangkan maloklusi adalah kegagalan proyeksi gigi atas dan gigi bawah untuk saling berinterdigitasi dengan tepat.

**Karies, serta Peran Bakteri dan Karbohidrat yang Dimakan.** Pada umumnya telah disepakati bahwa karies disebabkan oleh pengaruh kerja bakteri pada gigi, dan bakteri yang paling umum adalah *Streptokokus mutans.* Peristiwa awal timbulnya karies ini adalah penimbunan *plak,* yang merupakan suatu lapisan film atau hasil presipitasi produk saliva dan makanan pada gigi. Sejumlah besar bakteri ini menempati plak ini dan siap menyebabkan karies. Bakteri ini bergantung sebagian besar pada karbohidrat sebagai makanannya. Bila tersedia karbohidrat, maka sistem metabolismenya teraktivasi dengan kuat dan bakteri itu memperbanyak diri. Selain itu, bakteri ini membuat asam (biasanya asam laktat) dan enzim proteolitik. Asam ini merupakan bahan perusak utama yang menyebabkan timbulnya karies, sebab garam-garam kalsium gigi pada media yang sangat asam secara lambat akan dilarutkan. Begitu garam diabsorbsi, maka matriks organik yang tersisa dengan cepat dicerna oleh enzim proteolitik.

Enamel gigi merupakan sawar utama terhadap perkembangan karies. Dibandingkan dengan dentin, enamel jauh lebih tahan terhadap proses demineralisasi oleh asam, hal ini terutama terjadi karena kristal yang terdapat pada enamel sangat padat dan juga volumenya kira-kira 200 kali lebih besar daripada volume kristal pada dentin. Bila sampai terjadi proses pembusukan yang sampai menyusup melewati enamel ke dalam dentin, maka proses pembusukan ini berlanjut beberapa kali lebih cepat karena tingginya daya larut garam-garam dentin.

**Peranan Fluor dalam Pencegahan Karies.** Gigi yang terbentuk pada anak-anak yang minum air yang mengandung sedikit fluor menyebabkan tumbuhnya enamel yang jauh lebih tahan terhadap karies daripada enamel pada anak-anak yang minum air tanpa fluor. Fluor tidak menyebabkan enamel menjadi lebih keras daripada biasanya, tetapi ion fluor menggantikan ion-ion hidroksil yang ada di dalam kristal hidroksiapatit, yang selanjutnya menyebabkan enamel kurang

dapat larut. Fluor dapat juga merupakan bahan beracun bagi bakteri. Akhirnya, bila pada enamel terdapat lubang kecil, maka fluor diyakini dapat meningkatkan penimbunan kalsium fosfat untuk "memperbaiki" permukaan enamel itu. Tanpa mempersoalkan cara yang tepat dari fluor dalam melindungi gigi, telah diketahui bahwa bila ada sedikit saja fluor yang tertimbun di enamel maka hal ini sudah dapat membuat gigi itu tiga kali lebih tahan terhadap timbulnya karies daripada gigi tanpa fluor.

Ma loklu si. Maloklusi biasanya disebabkan oleh kelainan herediter yang menyebabkan gigi di salah satu rahang tumbuh pada kedudukan yang tidak normal. Pada maloklusi, gigi ini tidak dapat berinterdigitasi dengan tepat dan oleh karena itu tidak dapat melakukan kerja menggiling dan memotong yang normal dengan adekuat. Kadang, maloklusi juga dapat timbul karena kelainan letak rahang bawah dalam hubungannya dengan rahang atas, sehingga menimbulkan efek yang tidak diinginkan seperti rasa sakit pada sendi mandibula dan memburuknya gigi.

Ahli ortodensia biasanya dapat memperbaiki kelainan maloklusi ini dengan pemberian tekanan ringan pada gigi tersebut dengan piranti cekat *(braces)* yang sesuai. Tekanan yang ringan ini menyebabkan timbulnya absorpsi alveolar tulang rahang pada sisi gigi yang tertekan dan menimbulkan penimbunan tulang baru pada sisi gigi yang teregang. Dengan cara ini, maka gigi tersebut secara bertahap bergerak ke posisi yang baru sesuai dengan arah tekanan yang diberikan.

## Daftar Pustaka


Berndt T, Kumar R: Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis, *Physiology (Bethesda)* 24:17, 2009.

Bitezikian JP, Silverberg SJ: Ctinical practice. Asymptomatic primary hyper parathyroid ism, *N Engl J Med* 350:1746, 2004.

Canatis E, Giustina A, Bilezikian JP: Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis, *N Engl J Med* 357:905, 2007.

Chen RA, Goodman WG: Role of the calcium-sensing receptor in parathy-roid gland physiology, Am J Physiol Renal Physiol 286:F1005, 2004. Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.

Delmas PD: Treatment of postmenopausal osteoporosis, *Lancet* 359:2018, 2002.

Fraser WD: Hyperparathyroidism, *Lancet* 374:145, 2009.

Goodman WG, Quarles LD: Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics, *Kidney Int* 74:276, 2008.

Hoenderop JG, Nilius B, Bindeis RJ: Calcium absorption across epithelia, *Physiol Rev* 85:373, 2005.

Holick MF:Vitamin D deficiency, *N Eng1J Med* 357:266, 2007.

Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling, *Nat Rev Mo Cell Biol* 4:530, 2003.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D, *Physiol Rev* 78:1193, 1998.

Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ: Receptor activator of nuclear factor kap-paB tigand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease, *Endocr Rev* 29:155, 2008.

Khosla S, Amin S, Orwoll E: Osteoporosis in men, *Endocr Rev* 29:441, 2008.

Khosla S, Westendorf JJ, Ourster MJ: Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures, *J Clin Invest* 118:421, 2008.

Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders, *N Engl J Med* 343:1863, 2000.

Peng JB, Brown EM, Hediger MA: Apical entry channets in calcium-transporting epithelia, *News Physiol Sci* 18:158, 2003.

Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation, *J Clin Invest* 118:3820, 2008.

Seeman E, Delmas PD: Bone quabty—the material and structural basis of bone strength and fragitity, *N EnglJ Med* 354:2250, 2006.

Shoback D: anical practice. Hypoparathyroidism, *N Engl J Med* 359:391, 2008.

Sitver J, Naveh-Many T: Phosphate and the parathyroid, *Kidney Int* 75:898, 2009.

Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathy-roidism, *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F367, 2002.

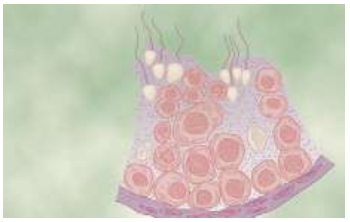
Smajilovic S, Tfelt-Hansen J: Novel role of the calcium-sensing receptor in blood pressure modulation, *Hypertension* 52:994, 2008.

Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite, *Physiol Rev* 81:1567, 2001.

Wharton B, Bishop N: Rickets, *Lancet* 362:1389, 2003.

Zaidi M: Skeietal remodeling in health and disease, *Nat Med* 13:791, 2007.

# Fungsi Reproduksi dan Hormonal Laki Laki (dan Fungsi Kelenjar Pineal)



Fungsi reproduksi laki-laki dapat dibagi menjadi tiga subdivisi utama; (1) spermatogenesis, yang berarti pembentukan sperma; (2) kinerja kegiatan seks laki-laki; dan (3) pengaturan fungsi reproduksi laki-laki oleh berbagai hormon. Fungsi reproduksi ini berkaitan dengan pengaruh hormon seks laki-laki terhadap organ seks tambahan laki-laki, metabolisme sel, pertumbuhan, dan fungsi-fungsi tubuh lain.

## Anatomi Fisiologi Organ Seks Laki-Laki

Gambar 80-1A memperlihatkan berbagai bagian sistem reproduksi laki-laki, dan Gambar 80-1B memberikan penjelasan struktur testis dan epididimis yang lebih terperinci. Testis terdiri atas 900 lilitan *tubulus seminiferus*, yang masing-masing mempunyai panjang rata-rata lebih dari setengah meter, dan merupakan tempat pembentukan sperma. Sperma kemudian dialirkan ke *epididimis*, suatu tubulus lain yang juga berbentuk lilitan dengan panjang sekitar 6 m. Epididimis bermuara ke dalam vas deferens, yang membesar menjadi *ampula vas deferens* tepat sebelum vas deferens memasuki korpus *kelenjar prostat*.

Dua *vesikula seminalis*, yang masing-masing terletak di sebelah prostat, bermuara ke dalam ujung prostat ampula, dan isi dari ampula maupun vesikula seminalis masuk ke *duktus ejakulatorius* menuju korpus kelenjar prostat dan bermuara ke dalam uretra pars interna. *Duktus prostatikus* juga bermuara dari kelenjar prostat ke dalam duktus ejakulatorius dan dari sini ke uretra pars prostatika.

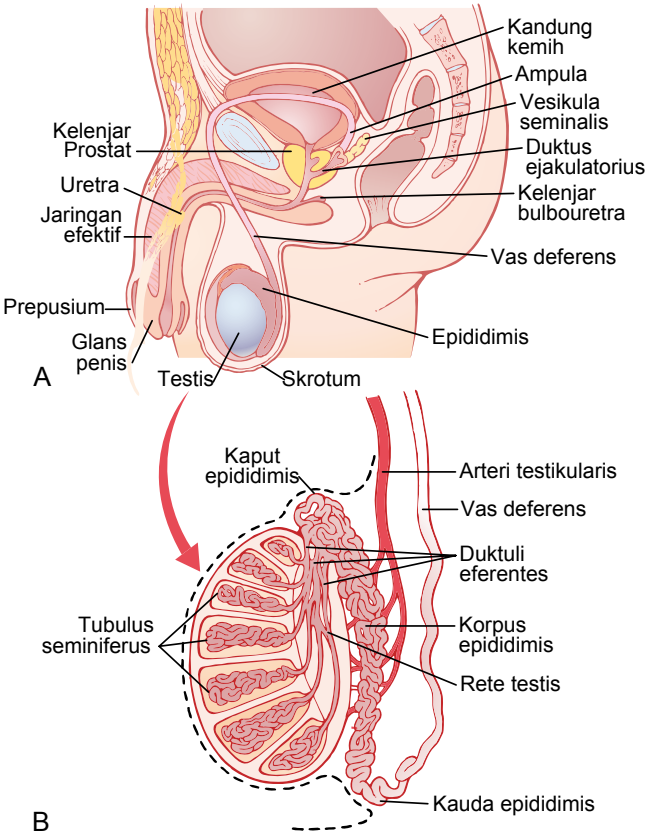
Akhirnya, *uretra* merupakan rantai penghubung terakhir testis ke dunia luar. Uretra disuplai dengan mukus yang berasal dari sejumlah besar *kelenjar uretra* kecil yang terletak di sepanjang uretra dan bahkan lebih jauh lagi dari kelenjar *bulbouretralis* (kelenjar Cowper) bilateral yang terletak di dekat asal uretra.

## Spermatogenesis

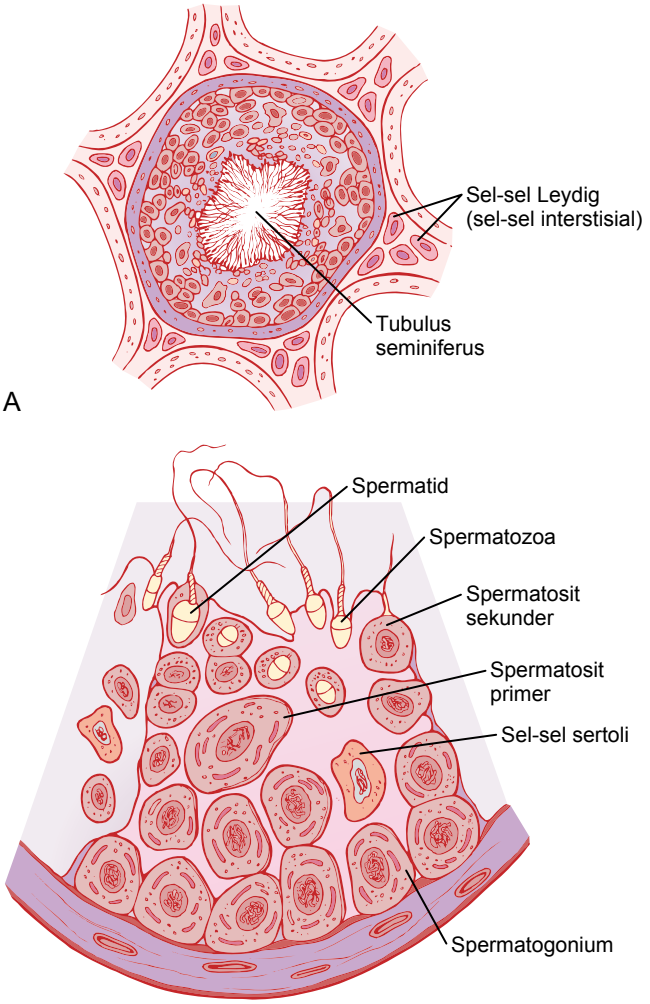
Selama pembentukan embrio, *sel germinal primordial* bermigrasi ke dalam testis dan menjadi sel germinal imatur yang disebut *spermatogonia* yang terletak di dua atau tiga lapisan permukaan dalam *tubulus seminiferus* (salah satu potongan melintangnya diperlihatkan pada Gambar 80-2A). Spermatogonia mulai mengalami pembelahan mitosis, yang dimulai saat pubertas, dan terus berproliferasi dan berdiferensiasi melalui berbagai tahap perkembangan untuk membentuk sperma, yang tampak pada gambar 80-2B.

### Tahap-Tahap Spermatogenesis

Spermatogenesis terjadi di tubulus seminiferus selama masa seksual aktif akibat stimulasi oleh hormon gonadotropik hipofisis anterior, yang dimulai rata-rata pada umur 13 tahun dan terus berlanjut hampir di seluruh sisa kehidupan, namun sangat menurun pada usia tua.




**Gambar 80-1** *A*, Sistem reproduksi (Dimodifikasi dari Bloom V, Fawcett OW: *Textbook of Histology,* 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1975.) B, Struktur internal testis dan hubungan testis ke epididimidis. (Digambar ulang dari Guyton AC: *Anatomy and Physiology.* Philadelphia: Saunders, College Publishing, 1985.)

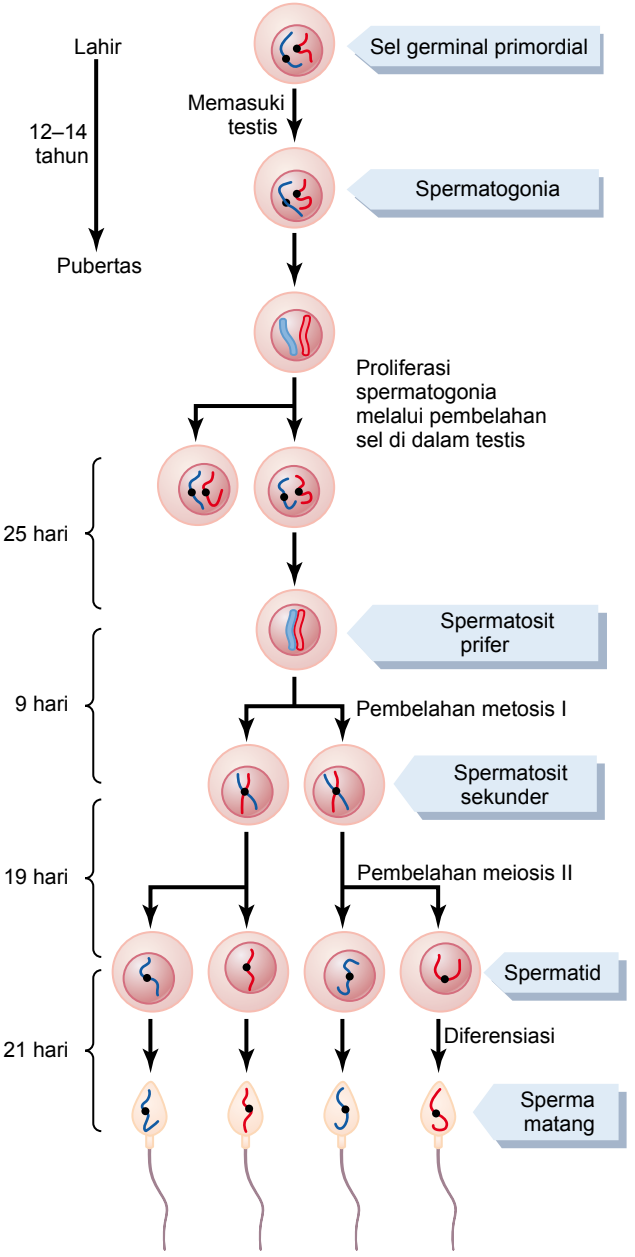



**Gambar 80-2 A,** Potongan melintang tubulus seminiferus. B, Tahap-tahap perkembangan sperma dari spermatogonia

Pada tahap pertama spermatogenesis, spermatogonia bermigrasi di antara sel-sel Sertoli menuju lumen sentral tubulus seminiferus. *Sel-sel Sertoli* ini sangat besar, dengan pembungkus sitoplasma yang sangat banyak yang mengelilingi spermatogonia yang sedang berkembang sampai ke bagian sentral lumen tubulus.

**Meiosis.** Spermatogonia yang melewati sawar (lapisan pertahanan) masuk ke dalam lapisan sel Sertoli akan dimodifikasi secara berkelanjutan dan membesar membentuk *spermatosit primer* yang besar (Gambar 80-3). Setiap spermatosit, selanjutnya mengalami pembelahan mitosis untuk membentuk dua *spermatosit sekunder*. Setelah beberapa hari, spermatosit sekunder juga membelah menjadi *spermatid* yang akhirnya dimodifikasi menjadi *spermatozoa (sperma)*.

Selama masa perubahan dari tahap spermatosit ke tahap spermatid, ke-46 kromosom spermatosit (23 pasang kromosom) terbagi sehingga 23 kromosom diberikan ke satu spermatid dan 23 lainnya ke spermatid yang kedua. Keadaan ini juga memisahkan gen kromosom sehingga hanya setengah karakteristik genetik bayi berasal dari ayah, sedangkan setengah sisanya diturunkan dari oosit yang berasal dari ibu.




***Gambar 80-3*** Pembelahan sel selama spermatogenesis. Selama perkembangan embrio, sel germinal primordial bermigrasi ke testis tempat sel tersebut berubah menjadi spermatogonia. Pada saat pubertas (biasanya 12 sampai 14 tahun setelah kelahiran), spermatogonia berproliferasi cepat melalui mitosis. Sebagian mengalami meiosis menjadi spermatosit primer dan berlanjut ke pembelahan meiosis I menjadi spermatosit sekunder. Setelah melalui tahap pembelahan meiosis II, spermatosit sekunder menghasilkan spermatid, yang berdiferensiasi menjadi spermatozoa.

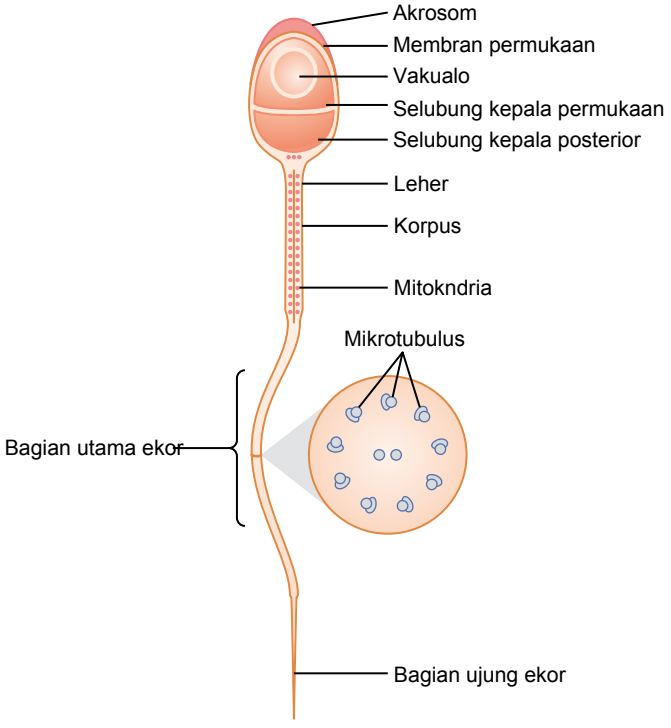
Seluruh proses spermatogenesis, dari spermatogonia menjadi spermatozoa, membutuhkan waktu sekitar 74 hari.

**Kromosom Seks.** Pada setiap spermatogonium, satu dari ke-23 pasang kromosom mengandung informasi genetik yang menentukan jenis kelamin masing-masing keturunan. Pasangan ini terdiri atas satu kromosom X, disebut *kromosom*

*perempuan*, dan satu kromosom Y, disebut *kromosom laki-laki*. Selama pembelahan meiosis, kromosom Y laki-laki pergi menuju sebuah spermatid yang kemudian menjadi sebuah *sperma laki-laki*, dan kromosom X perempuan menuju spermatid lain yang akan menjadi *sperma perempuan*. Jenis kelamin anak ditentukan oleh jenis sperma yang membuahi ovum. Hal ini akan dijelaskan lebih lanjut di Bab 82.

**Pembentukan Sperma.** Ketika dibentuk pertama kali, spermatid masih memiliki sifat-sifat yang lazim dari sel epiteloid, tetapi segera berdiferensiasi dan memanjang menjadi spermatozoa. Seperti yang tampak di Gambar 80-4, masing-masing spermatozoa terdiri atas *kepala* dan *ekor*. Kepala terdiri atas inti sel yang padat dengan hanya sedikit sitoplasma dan lapisan membran sel di sekeliling permukaannya. Di bagian luar dua pertiga anterior kepala terdapat selubung tebal yang disebut *akrosom* yang terutama dibentuk oleh aparatus Golgi. Selubung ini mengandung sejumlah enzim yang serupa dengan enzim yang ditemukan pada lisosom sel-sel yang khas, termasuk *hialuronidase* (yang dapat mencerna filamen proteoglikan jaringan) dan *enzim proteolitik* yang sangat kuat (yang dapat mencerna protein). Enzim ini berperan penting dalam memungkinkan sperma memasuki ovum dan membuahinya.

Ekor sperma yang disebut *flagelum*, memiliki tiga komponen utama: (1) kerangka pusat yang dibentuk dari 11 mikrotubulus, yang secara keseluruhan disebut *aksonema* struktur tersebut serupa dengan struktur silia yang terdapat pada permukaan sel tipe lain yang telah dijelaskan di Bab 2; (2) membran sel tipis yang menutupi aksonema; dan (3) sekelompok mitokondria yang mengelilingi aksonema di bagian proksimal ekor (yang disebut *badan ekor*).




**Gambar 80-4** Struktur spermatozoa manusia.

Gerakan maju-mundur ekor (gerakan flagela) memberikan motilitas pada sperma. Gerakan ini disebabkan oleh gerakan meluncur longitudinal secara ritmis di antara tubulus posterior dan anterior yang membentuk aksonema. Energi untuk proses ini disuplai dalam bentuk adenosintrifosfat yang disintesis oleh mitokondria di badan ekor.

Sperma normal bergerak dalam medium cair dengan kecepatan 1 sampai 4 mm/menit. Kecepatan ini memungkinkan sperma bergerak melalui traktus genitalia perempuan untuk mencapai ovum.

## Faktor-Faktor Hormonal yang Merangsang Spermatogenesis

Peran hormon dalam reproduksi akan dibahas kemudian, tetapi pada saat ini, marilah kita perhatikan bahwa terdapat beberapa hormon yang berperan penting dalam spermatogenesisi. Beberapa di antaranya adalah sebagai berikut.

1. *Testosteron*, yang disekresi oleh *sel-sel Leydig* yang terletak di interstisium testis (lihat Gambar 80-2), penting bagi pertumbuhan dan pembelahan sel-sel germinal testis, yang merupakan tahap pertama pembentukan sperma.
2. *Hormon luteinisasi (luteinizing hormone)*, yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior, merangsang sel-sel Leydig untuk menyekresi testosteron.
3. *Hormon perangsang-folikel (FSH)*, yang juga disekresi oleh sel-sel kelenjar hipofisis anterior, merangsang *sel-sel Sertoli;* tanpa rangsangan ini, pengubahan spermatid menjadi sperma (proses spermiogenesis) tidak akan terjadi.
4. *Estrogen,* dibentuk dari testosteron oleh sel-sel Sertoli ketika sel Sertoli dirangsang oleh hormon perangsang-folikel, mungkin juga penting untuk spermatogenesis.
5. *Growth hormone* (dan sebagian besar hormon tubuh lainnya) diperlukan untuk mengatur latar belakang fungsi metabolisme testis. Hormon pertumbuhan secara spesifik meningkatkan pembelahan awal spermatogonia; bila tidak terdapat hormon pertumbuhan, seperti pada *dwarfisme* hipofisis, spermatogenesis sangat berkurang atau tidak ada sama sekali sehingga menyebabkan infertilitas.

## Pematangan Sperma di Epididimis

Setelah terbentuk di tubulus seminiferus, sperma membutuhkan waktu beberapa hari untuk melewati tubulus *epididimis* yang panjangnya 6 m. Sperma yang bergerak dari tubulus seminiferus dan dari bagian awal epididimidis merupakan sperma yang tidak motil, dan tidak dapat membuahi ovum. Akan tetapi, setelah sperma berada dalam epididimis selama 18 sampai 24 jam, sperma memiliki *kemampuan motilitas,* walaupun beberapa protein penghambat dalam cairan epididimis masih mencegah motilitas akhir sampai setelah ejakulasi.

**Penyimpanan Sperma di Testes.** Kedua testes orang dewasa membentuk sperma dengan jumlah mencapai 120 juta per hari. Sejumlah kecil sperma ini dapat disimpan di

epididimis, namun sebagian besar disimpan di vas deferens. Sperma tersebut dapat tetap disimpan sehingga fertilitasnya dapat dipertahankan paling tidak selama sebulan. Selama waktu tersebut, sperma-sperma itu dijaga pada keadaan yang sangat tidak aktif oleh berbagai zat penghambat yang terdapat dalam sekresi duktus. Sebaliknya, pada aktivitas seks dan ejakulasi yang tinggi, penyimpanan mungkin tidak lebih dari beberapa hari.

Setelah ejakulasi, sperma menjadi motil, dan juga mampu membuahi ovum, suatu proses yang disebut *pematangan*. SeI-sel Sertoli dan epitel epididimis menyekresi suatu cairan nutrisi khusus yang diejakulasikan bersama dengan sperma. Cairan ini mengandung berbagai hormon (termasuk testosteron dan estrogen), enzim, dan zat nutrisi khusus yang sangat penting untuk pematangan sperma.

**Fisiologi Sperma Matang.** Sperma normal yang motil dan fertil, mampu menggerakkan flagel melalui medium cair dengan kecepatan kira-kira 1 sampai 4 mm/menit. Aktivitas sperma sangat meningkat dalam suatu medium yang netral dan sedikit basa, seperti yang terdapat dalam semen yang diejakulasi, namun sangat menurun dalam medium yang sedikit asam. Suatu medium yang sangat asam dapat mematikan sperma dengan cepat.

Aktivitas sperma meningkat dengan nyata bersamaan dengan peningkatan suhu, namun kecepatan metabolismenya juga ikut meningkat, sehingga umur sperma berkurang. Walaupun sperma dapat hidup selama beberapa minggu dalam duktus genitalia testis pada keadaan tidak aktif, harapan hidup dari sperma yang diejakulasi di traktus genitalia perempuan hanya 1 sampai 2 hari.

## Fungsi Vesikula Seminalis

Setiap vesikula seminalis merupakan tubulus berlokus-lokus dan berkelok-kelok, yang dilapisi oleh epitel sekretoris yang menyekresi bahan-bahan mukus mengandung banyak *fruktosa*, *asam sitrat,* dan zat nutrisi lainnya, serta sejumlah besar *prostaglandin* dan *fibrinogen.* Selama proses emisi dan ejakulasi, setiap vesikula seminalis mengeluarkan isinya ke dalam duktus ejakulatorius sesaat setelah vas deferens mengeluarkan sperma. Hal ini sangat menambah jumlah semen yang diejakulasi, dan fruktosa serta zat lain dalam cairan seminalis merupakan zat nutrisi yang dibutuhkan oleh sperma yang diejakulasikan sampai salah satu sperma tersebut membuahi ovum.

Prostaglandin diyakini membantu proses pembuahan dengan dua cara: (1) bereaksi dengan mukus serviks perempuan sehingga serviks lebih dapat menerima pergerakan sperma, dan (2) mungkin menyebabkan kontraksi peristaltik terbalik ke arah belakang di uterus dan tuba fallopi untuk menggerakkan sperma yang diejakulasi mencapai ovarium (beberapa sperma mencapai ujung atas tuba fallopi dalam waktu 5 menit).

## Fungsi Kelenjar Prostat

Kelenjar prostat menyekresi cairan encer, seperti susu, yang mengandung kalsium, ion sitrat, ion fosfat, enzim pembekuan, dan profibrinolisin. Selama emisi, kapsul kelenjar prostat berkontraksi bersamaan dengan kontraksi vas deferens sehingga cairan encer seperti susu yang dikeluarkan oleh kelenjar prostat menambah volume semen. Sifat cairan prostat yang sedikit basa mungkin penting untuk keberhasilan fertilisasi ovum, karena cairan vas deferens relatif asam akibat adanya asam sitrat dan hasil akhir metabolisme sperma, dan akibatnya, akan menghambat fertilisasi sperma. Selain itu, sekret vagina bersifat asam (dengan pH 3,5 sampai 4,0). Sperma tidak dapat bergerak optimal sampai pH sekitarnya meningkat menjadi sekitar 6,0 sampai 6,5. Akibatnya, cairan prostat yang sedikit basa mungkin dapat menetralkan sifat asam cairan seminalis lainnya selama ejakulasi, dan juga meningkatkan motilitas dan fertilitas sperma.

## Semen

Semen, yang diejakulasikan selama aktivitas seks laki-laki, terdiri atas cairan dan sperma yang berasal dari vas deferens (kira-kira 10 persen dari keseluruhan semen), cairan vesikula seminalis (hampir 60 persen), cairan kelenjar prostat (kira-kira 30 persen), dan sejumlah kecil cairan kelenjar mukosa, terutama kelenjar bulbouretra. Jadi, bagian terbesar semen adalah cairan vesikula seminalis, yang merupakan cairan terakhir yang diejakulasikan dan berfungsi untuk mendorong sperma melalui duktus ejakulatorius dan uretra.

pH rata-rata campuran semen sekitar 7,5; cairan prostat bersifat basa yang tidak hanya menetralkan keasaman (yang) ringan dari bagian semen lainnya. Cairan prostat membuat semen terlihat seperti susu, sementara cairan dari vesikula seminalis dan kelenjar mukosa membuat semen menjadi agak kental. Selain itu, enzim pembekuan dan cairan prostat menyebabkan fibrinogen cairan vesikula seminalis membentuk koagulum fibrin yang lemah, yang menahan semen di daerah vagina yang lebih dalam, tempat serviks uterus berada. Koagulum kemudian dilarutkan 15 sampai 30 menit kemudian karena terjadinya lisis oleh fibrinolisin yang dibentuk dari profibrinolisin prostat. Pada menit pertama setelah ejakulasi, sperma masih relatif tidak bergerak, yang mungkin disebabkan oleh viskositas koagulum. Sewaktu koagulum dilarutkan, sperma secara simultan menjadi sangat motil.

Walaupun sperma dapat hidup selama beberapa minggu dalam duktus genitalia laki-laki, begitu sperma diejakulasikan ke dalam semen, jangka waktu hidup maksimal sperma hanya 24 sampai 48 jam pada suhu tubuh. Akan tetapi, pada suhu yang lebih rendah, semen dapat disimpan untuk beberapa minggu; dan ketika dibekukan pada suhu di bawah —100°C, sperma dapat disimpan sampai bertahun-tahun.

## "Kapasitasi" Spermatozoa Dibutuhkan untuk Fertilisasi Ovum

Walaupun spermatozoa dianggap menjadi "matang" saat meninggalkan epididimis, aktivitasnya diatur oleh berbagai faktor penghambat yang disekresi oleh epitel duktus genitalia. Oleh karena itu, saat pertama kali dikeluarkan di dalam semen, spermatozoa tidak dapat membuahi ovum. Akan tetapi, sewaktu bersentuhan dengan cairan dari traktus genitalia perempuan, terjadi berbagai perubahan yang mengaktifkan sperma untuk proses akhir fertilisasi. Kumpulan perubahan ini disebut kapasitasi spermatozoa. Kapasitasi ini biasanya membutuhkan waktu 1 sampai 10 jam.

Beberapa perubahan yang diyakini terjadi adalah sebagai berikut.

1. Getah uterus dan tuba fallopi mencuci bersih bermacam-macam faktor penghambat yang menekan aktivitas sperma di dalam duktus genitalia laki-laki.
2. Sementara ada dalam cairan duktus genitalia laki-laki, spermatozoa secara terus-menerus terpapar pada banyak vesikel yang mengapung dari tubulus seminiferus, yang mengandung sejumlah besar kolesterol. Kolesterol ini terus-menerus ditambahkan ke membran sel yang menutupi akrosom sperma, yang akan memperkuat membran sel dan mencegah pelepasan enzim. Setelah ejakulasi, sperma yang terdapat di dalam vagina berenang menjauhi vesikel-vesikel kolesterol menuju rongga uterus, dan secara berangsur-angsur sperma kehilangan sebagian besar kelebihan kolesterolnya dalam waktu beberapa jam kemudian. Sementara itu, membran di bagian kepala sperma (akrosom) menjadi lebih lemah.
3. Membran sperma juga menjadi jauh lebih permeabel terhadap ion kalsium, sehingga sekarang ion kalsium memasuki sperma dalam jumlah banyak dan mengubah aktivitas flagel, serta menimbulkan gerakan cambuk yang kuat yang berlawanan dengan gerakan sebelumnya yang lemah dan bergelombang. Selain itu, ion-ion kalsium menyebabkan perubahan-perubahan di dalam membran sel yang menutupi bagian ujung akrosom, membuat akrosom dapat melepaskan enzimnya dengan cepat serta mudah saat sperma menembus massa sel granulosa yang mengelilingi ovum, dan bahkan lebih dari itu, yaitu saat sperma berusaha untuk menembus zona pelusida ovum.

Jadi, berbagai perubahan terjadi selama proses kapasitasi. Tanpa kapasitasi ini, sperma tidak dapat masuk ke bagian dalam ovum untuk menimbulkan fertilisasi.

## Enzim-Enzim Akrosom, "Reaksi Akrosom," dan Penetrasi Ovum

*Enzim hialuronidase* dan *proteolitik* disimpan dalam jumlah besar dalam akrosom sperma. Hialuronidase mendepolimerisasi polimer-polimer asam hialuronat dalam semen antar-sel yang mengikat sel granulosa ovarium bersama-sama. Enzim-enzim proteolitik mencerna protein dalam elemen-elemen struktur sel jaringan yang masih menempel pada ovum.

Saat dikeluarkan dari folikel ovarium ke dalam tuba fallopi, ovum masih membawa serta sejumlah lapisan sel granulosa. Sebelum dapat membuahi ovum, sperma harus melarutkan lapisan sel granulosa tersebut, dan kemudian harus menembus selubung tebal ovum, yaitu *zona pelusida*. Untuk itu, enzim-enzim yang tersimpan di akrosom mulai dilepaskan. Diyakini bahwa hialuronidase yang terdapat di antara enzim-enzim ini terutama penting untuk membuka jalan di antara sel-sel granulosa sehingga sperma dapat mencapai ovum.

Saat sperma mencapai zona pelusida ovum, membran anterior sperma berikatan secara khusus dengan protein reseptor di zona pelusida. Kemudian, seluruh akrosom dengan cepat larut dan semua enzim akrosom dilepaskan. Dalam waktu beberapa menit, enzim-enzim tersebut membuka suatu jalur penetrasi untuk masuknya kepala sperma melewati zona pelusida ke bagian dalam ovum. Dalam waktu 30 menit selanjutnya, membran sel kepala sperma dan oosit bersatu satu sama lain untuk membentuk sebuah sel tunggal. Pada saat yang sama, materi genetik sperma dan oosit bergabung untuk membentuk suatu genom sel yang baru, yang mengandung kromosom dan gen dengan jumlah yang sama yang berasal dari ibu dan ayah. Proses ini disebut fertilisasi; kemudian embrio mulai berkembang, seperti yang dijelaskan di Bab 82.

### Mengapa Hanya Satu Sperma yang Masuk ke dalam Oosit?

Dengan banyaknya sperma yang ada, mengapa hanya satu yang masuk ke dalam oosit? Alasannya belum diketahui seluruhnya, namun dalam waktu beberapa menit setelah sperma yang pertama melakukan penetrasi ke zona pelusida ovum, ion kalsium berdifusi ke dalam melalui membran oosit dan menyebabkan banyak granula kortikal dilepaskan melalui eksositosis dari oosit ke dalam ruang perivitelina. Granula-granula ini mengandung zat yang dapat menembus semua bagian zona pelusida dan mencegah pengikatan sperma yang lain, granula tersebut bahkan menyebabkan sperma yang sudah berikatan menjadi lepas. Jadi, hampir tidak pernah ada lebih dari satu sperma yang masuk ke dalam oosit selama fertilisasi.

### Spermatogenesis Abnormal dan Fertilitas Laki-Laki

Epitel tubulus seminiferus dapat dihancurkan oleh sejumlah penyakit. Contohnya, *orkitis* bilateral (peradangan) testis akibat *parotitis* menyebabkan sterilitas pada sejumlah laki-laki yang terkena. Sebagian bayi laki-laki juga lahir dengan epitel tubulus yang berdegenerasi akibat perlekatan di duktus genitalia atau akibat abnormalitas lainnya. Akhirnya. penyebab sterilitas lain, yang biasanya berlangsung sementara, adalah *suhu testes yang terlalu tinggi.*

**Pengaruh Suhu pada Spermatogenesis.** Peningkatan suhu pada testes dapat mencegah spermatogenesis dengan menyebabkan degenerasi sebagian besar sel-sel tubulus seminiferus di samping mencegah spermatogonia. Sering dinyatakan bahwa alasan testes terletak dalam skrotum yang menggantung adalah untuk mempertahankan suhu kelenjar ini di bawah suhu bagian dalam tubuh, walaupun biasanya hanya sekitar 2°C di bawah suhu bagian dalam tubuh. Pada cuaca yang dingin, refleks skrotum menyebabkan otot-otot skrotum berkontraksi, dan menarik testis mendekati tubuh untuk mempertahankan perbedaan 2° tersebut. Jadi, skrotum bekerja sebagai suatu mekanisme pendingin bagi testes (tetapi suatu pendinginan *terkontrol*), yang tanpanya spermatogenesis dapat berkurang selama cuaca panas..

### Kriptorkidisme

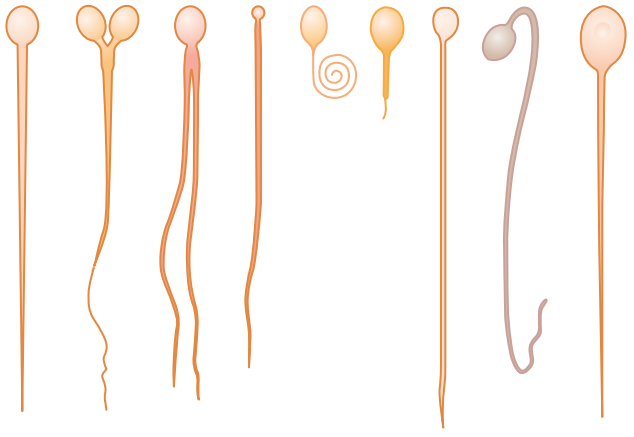
Kriptorkidisme berarti gagalnya sebuah testis turun dari abdomen ke dalam skrotum pada waktu atau sekitar waktu kelahiran bayi. Selama perkembangan janin laki-laki, testes berasal dari tonjolan genital (*genital ridges*) di abdomen. Akan tetapi, pada sekitar 3 minggu sampai 1 bulan sebelum kelahiran bayi, testes turun secara normal melalui kanalis inguinalis ke dalam skrotum. Kadang-kadang, penurunan ini tidak terjadi sama sekali atau terjadi sebagian, sehingga salah satu atau kedua testes tetap berada di abdomen, di kanalis inguinalis, atau di tempat lain sepanjang jalur turunnya.

Testis yang seumur hidup tetap berada di rongga abdomen tidak mampu membentuk sperma. Epitel tubulus akan berdegenerasi, dan hanya meninggalkan struktur interstisial testis. Muncul anggapan bahwa suhu dalam abdomen yang hanya beberapa derajat lebih tinggi dari suhu skrotum, bahkan sudah cukup untuk menyebabkan degenerasi epitel tubulus, dan akibatnya menyebabkan sterilitas, walaupun hal ini belum pasti. Meskipun demikian, karena alasan tersebut, tindakan operasi untuk merelokasi testes yang mengalami kriptorkidisme dari rongga abdomen ke dalam skrotum dapat dilakukan sebelum awal masa seks dewasa pada anak laki-laki dengan testes yang tidak turun.

Sekresi testosteron oleh testes janin merupakan stimulus normal yang menyebabkan testes turun ke dalam skrotum dari abdomen. Oleh karenanya, banyak atau bahkan sebagian besar, kejadian kriptorkidisme disebabkan oleh kelainan pembentukan testes yang abnormal yang tidak mampu menyekresi cukup testosteron. Tindakan operasi untuk kriptorkidisme pada pasien ini tidak mungkin berhasil.

**Pengaruh Jumlah Sperma terhadap Fertilitas.** Jumlah semen yang biasa diejakulasi pada setiap koitus rata-rata sekitar 3,5 ml, dan setiap mililiter semen mengandung rata-rata sekitar 120 juta sperma, walaupun bahkan pada laki-laki "normal" jumlah ini dapat bervariasi dari 35 juta sampai 200 juta. Hal ini berarti bahwa rata-rata sejumlah 400 juta sperma biasanya terdapat dalam beberapa mililiter ejakulat di setiap ejakulasi. Apabila jumlah sperma dalam setiap mililiter turun di bawah sekitar 20 juta, orang tersebut mungkin menjadi infertil. Dengan demikian, walaupun hanya satu sperma yang diperlukan untuk membuahi ovum, dengan alasan yang belum dimengerti, ejakulasi biasanya harus mengandung sperma dalam jumlah sangat besar meskipun hanya satu sperma yang membuahi ovum.

**Pengaruh Morfologi dan Motilitas Sperma terhadap Fertilitas.** Kadang-kadang orang memiliki jumlah sperma yang normal tetapi tetap infertil. Bila hal ini terjadi, kadang-kadang separuh dari jumlah sperma ternyata memiliki kelainan fisik, memiliki dua kepala, bentuk kepala yang tidak normal, atau ekor yang tidak normal, seperti tampak pada Gambar 80-5. Pada keadaan lain, sperma terlihat normal secara struktural, tetapi dengan alasan yang tidak dimengerti, sperma tersebut seluruhnya tidak motil atau relatif tidak motil. Jika sebagian besar sperma secara morfologis tidak normal atau tidak motil, maka orang tersebut kemungkinan infertil, walaupun sisa sperma lainnya terlihat normal.



**Gambar 80-5** Sperma infertil abnormal, dibandingkan sperma normal di sebelah kanan.

## Kegiatan Seksual Laki-Laki

### Rangsangan Saraf untuk Kinerja Kegiatan Seksual Laki-Laki

Sumber sinyal saraf sensoris yang paling penting untuk memulai kegiatan seks laki-laki adalah *glans penis*. Glans penis mengandung sistem organ-akhir sensorik yang sangat sensitif yang meneruskan modalitas sensasi khusus yang disebut *sensasi seks* ke dalam sistem saraf pusat. Gesekan licin pada hubungan seks terhadap glans penis merangsang organ-akhir sensoris, dan sinyal sensasi seks selanjutnya menjalar melalui saraf pudendus, kemudian melalui pleksus sakralis ke dalam bagian sakral medula spinalis, dan akhirnya naik sepanjang medula spinalis sampai ke daerah yang belum diidentifikasi di otak.

Impuls dapat juga masuk ke medula spinalis dari daerah yang berdekatan dengan penis untuk membantu merangsang kegiatan seks. Contohnya, rangsangan pada epitel anus, skrotum, dan struktur perineum secara umum dapat mengirim sinyal ke medula spinalis yang akan meningkatkan sensasi seks. Sensasi seks bahkan dapat berasal dari struktur internal, seperti di area uretra, kandung kemih, prostat, vesikula seminalis, testes, dan vas deferens. Bahkan, salah satu penyebab "dorongan seks" adalah pengisian organ seks dengan sekret. Infeksi ringan dan inflamasi organ-organ seks ini kadang-kadang menyebabkan hasrat seks yang hampir terus-menerus, dan beberapa obat "afrodisiak," seperti kantaridin, mengiritasi kandung kemih dan mukosa uretra, menginduksi inflamasi dan kongesti vaskular.

**Unsur Psikis Rangsangan Seks Laki-Laki.** Rangsangan psikis yang sesuai dapat sangat meningkatkan kemampuan seseorang untuk melakukan kegiatan seks. Hanya dengan memikirkan pikiran-pikiran seks atau bahkan hanya dengan berkhayal sedang melakukan hubungan seks, dapat memicu kegiatan seks laki-laki, dan menyebabkan ejakulasi. *Emisi nokturnal* saat bermimpi terjadi pada banyak laki-laki selama beberapa tahap kehidupan seks, terutama pada usia remaja.

**Integrasi Kegiatan Seks Laki-Laki di Medula Spinalis.** Walaupun faktor-faktor psikis biasanya berperan penting pada kegiatan seks laki-laki dan dapat memicu atau menghambatnya, fungsi otak mungkin tidak terlalu penting bagi kinerjanya, karena rangsang pada genital yang sesuai dapat menyebabkan ejakulasi pada beberapa hewan dan terkadang pada manusia setelah medula spinalisnya dipotong di atas daerah lumbal. Kegiatan seks laki-laki dihasilkan dari mekanisme refleks bawaan yang terintegrasi di medula spinalis sakral dan lumbalis, dan mekanisme ini dapat dipicu, baik oleh rangsang psikis dari otak maupun rangsang seks yang nyata dari organ-organ seks, tetapi biasanya berupa kombinasi dari keduanya.

### Tahap-Tahap Kegiatan Seks Laki-Laki

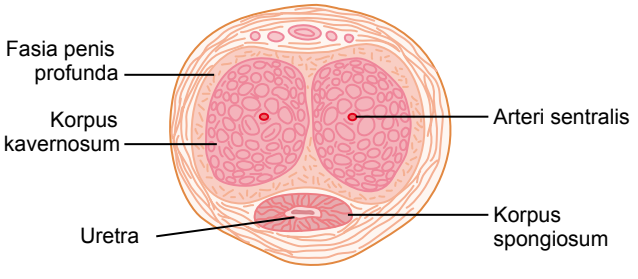
**Ereksi Penis—Peran Saraf Parasimpatis.** Ereksi penis merupakan efek pertama rangsang seks laki-laki, dan derajat ereksi sebanding dengan derajat rangsang, baik rangsang psikis atau fisik. Ereksi disebabkan oleh impuls saraf parasimpatis yang menjalar dari bagian sakral medula spinalis melalui saraf-saraf

pelvis ke penis. Berlawanan dengan sebagian besar serat saraf parasimpatis lain, serat parasimpatis ini diyakini melepaskan *oksida nitrat* dan/atau *vasoactive intestinal peptide* selain asetilkolin. *Oksida nitrat* mengaktifkan enzim *guanilil siklase,* yang menyebabkan peningkatan pembentukan *guanosin monofosfat* (GMF) *siklik* GMF siklik ini terutama melebarkan anteri-arteri penis, dan jalinan trabekula serat-serat otot polos d*i jaringan erektil korpus kavernosa* dan *korpus spongiosium* dalam batang penis, seperti yang ditunjukkan di Gambar 80-6. Dengan melemasnya otot-otot polos pembuluh darah, aliran darah ke dalam penis bertambah, menyebabkan lepasnya aksida nitrat dari sel-sel endotelial pembuluh darah dan terjadinya vasodilatasi lebih lanjut.

Jaringan erektil penis ini terdiri atas sinusoid-sinusoid kavernosa yang lebar, yang normalnya tidak terisi penuh dengan darah namun menjadi sangat berdilatasi saat darah arteri mengalir dengan cepat ke dalamnya sementara sebagian aliran vena dibendung. Selain itu, badan erektil, terutama kedua korpus kavernosa, dikelilingi oleh lapisan fibrosa yang kuat; oleh karena itu, tekanan yang tinggi di dalam sinusoid menyebabkan penggembungan jaringan erektil sedemikian sehingga penis menjadi keras dan memanjang. Ini adalah fenomena *ereksi*.

**Lubrikasi adalah Suatu Fungsi Parasimpatis.** Selama rangsangan seks, impuls parasimpatis, selain meningkatkan ereksi, menyebabkan kelenjar uretra dan kelenjar bulbouretra menyekresi lendir. Lendir ini mengalir melalui uretra selama hubungan seks untuk membantu lubrikasi selama koitus. Akan tetapi, sebagian besar lubrikasi selama koitus lebih dihasilkan oleh organ seks perempuan daripada laki-laki. Tanpa lubrikasi yang cukup, kegiatan seks laki-laki jarang berhasil dengan baik karena hubungan seks tanpa lubrikasi menyebabkan rasa nyeri mengiris, yang lebih menghambat daripada merangsang sensasi seks.

**Emisi dan Ejakulasi adalah Fungsi Saraf Simpatis.** Emisi dan ejakulasi merupakan puncak kegiatan seks laki-laki. Ketika rangsang seks menjadi amat kuat, pusat refleks medula spinalis mulai melepas *impuls simpatis* yang meninggalkan medula spinalis pada segmen T-12 samp-ai L-2 dan berjalan ke organ genital melalui pleksus hipogastrik dan pleksus saraf simpatis pelvis untuk mengawali *emisi*, awal dari ejakulasi.




**Gambar 80-6** Jaringan erektil penis.

Emisi dimulai dengan kontraksi vas deferens dan ampula yang menyebabkan keluarnya sperma ke dalam uretra interna. Kemudian, kontraksi lapisan otot kelenjar prostat yang diikuti dengan kontraksi vesikula seminalis, akan menyemprotkan cairan prostat dan cairan seminalis ke dalam uretra juga, mendorong sperma lebih jauh. Semua cairan ini bercampur di uretra interna dengan mukus yang telah disekresi oleh kelenjar bulbouretra untuk membentuk semen. Proses yang berlangsung sampai saat ini disebut *emisi.*

Pengisian uretra interna dengan semen mengeluarkan sinyal sensoris yang dihantarkan melalui nervus pudendus ke regio sakral medula spinalis, yang menimbulkan rasa penuh yang mendadak di organ genitalia interna. Selain itu, sinyal sensoris ini makin merangsang kontraksi ritmis organ genitalia interna dan menyebabkan kontraksi otot-otot iskhiokavernosus dan bulbo kavernosus yang menekan dasar jaringan erektil penis. Keadaan ini menyebabkan peningkatan tekanan yang ritmis dan bergelombang di kedua jaringan erektil penis dan di duktus genital serta uretra, yang "mengejakulasikan" semen dan uretra ke luar. Proses akhir ini disebut *ejakulasi*. Sementara itu, kontraksi ritmis otot pelvis dan bahkan kontraksi beberapa otot penyangga tubuh menyebabkan gerakan mendorong dari pelvis dan penis, yang juga membantu mendorong semen ke bagian terdalam vagina dan bahkan mungkin sedikit ke dalam serviks uterus.

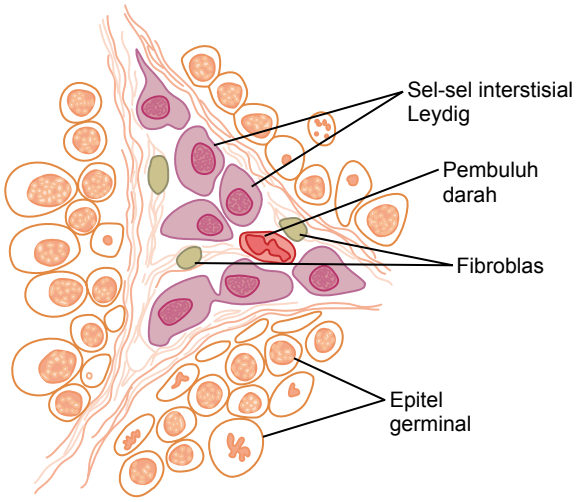
Seluruh periode emisi dan ejakulasi ini disebut *orgasme laki-laki.* Pada akhir proses tersebut, gairah seks laki-laki menghilang hampir sepenuhnya dalam waktu 1 sampai 2 menit, dan ereksi menghilang, suatu proses yang disebut resolusi.

## Testosteron dan Hormon Seks Laki-Laki Lain

### Sekresi, Metabolisme, dan Sifat Kimia Hormon Seks Laki-Laki

**Sekresi Testosteron oleh Sel-Sel Interstisial Leydig di Testes.** Testes menyekresi beberapa hormon seks laki¬laki, yang secara keseluruhan disebut *androgen*, meliputi *testosteron*, *dihidrotestosteron,* dan *androstenedion*. Jumlah testosteron jauh lebih banyak dari yang lain sehingga dapat dianggap sebagai hormon testis utama, walaupun kita akan mengetahui, banyak, bahkan sebagian besar testosteron yang akhirnya diubah menjadi hormon dihidrotestosteron yang lebih aktif di jaringan sasaran.

Testosteron dibentuk oleh sel-sel interstisial Leydig, yang terletak di celah-celah antar-tubulus seminiferus dan kira-kira merupakan 20 persen massa testes dewasa, seperti tampak pada Gambar 80-7. Sel-sel Leydig hampir tidak ditemukan di testes pada masa kanak-kanak, saat testis hampir tidak menyekresi testosteron, tetapi hormon tersebut ada dalam jumlah yang banyak pada bayi laki-laki yang baru lahir selama beberapa bulan pertama kelahiran dan pada laki-laki dewasa




**Gambar 80-7** Sel-sel interstisial Leydig, yaitu sel yang menyekresi testosteron, terletak di interstisium di antara tubulus seminiferus.

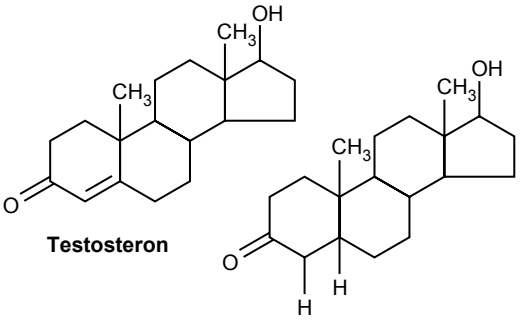
setelah pubertas; pada kedua masa tersebut, testes menyekresi sejumlah besar testosteron. Selanjutnya, ketika tumor berkembang dari sel-sel interstisial Leydig, sejumlah besar testosteron disekresi. Akhirnya, ketika epitel germinativum testes rusak akibat terapi dengan sinar-x atau panas yang berlebihan, sel-sel Leydig yang tidak begitu mudah rusak, sering kali terus membentuk testosteron.

**Sekresi Androgen di Tempat Lain dalam Tubuh.** Istilah "androgen" berarti setiap hormon steroid yang mempunyai efek maskulinisasi, termasuk testosteron; androgen juga mencakup hormon seks laki-laki yang dibentuk di tempat lain selain testes. Contohnya, kelenjar adrenal menyekresi paling tidak lima hormon androgen, walaupun aktivitas maskulinisasi total dari semua hormon ini normalnya sangat sedikit (kecil) (kurang dari 5 persen dari seluruh aktivitas laki-laki dewasa) sehingga pada perempuan sekalipun, hormon-hormon tersebut tidak menyebabkan sifat maskulinisasi, kecuali menyebabkan pertumbuhan rambut pubis dan aksila. Tetapi bila timbul tumor adrenal dari sel-sel penghasil androgen adrenal, jumlah hormon androgen dapat menjadi cukup banyak untuk dapat menyebabkan terbentuknya semua sifat seks sekunder laki-laki bahkan pada perempuan. Pengaruh tersebut telah dibahas terkait sindrom adrenogenital di Bab 77.

Kadang, sel-sel sisa embrionik di ovarium dapat berkembang menjadi tumor yang menghasilkan sejumlah androgen yang berlebihan pada perempuan; salah satu tumor tersebut adalah *arrhenoblastoma.* Ovarium normal juga menghasilkan androgen dalam jumlah amat kecil, tetapi tidak penting.

**Sifat Kimiawi Androgen.** Semua androgen merupakan senyawa steroid, seperti tampak pada formula *testosteron* dan *dihidrotestosteron* pada Gambar 80-8. Baik pada testes maupun adrenal, androgen dapat dibentuk, baik dari kolesterol maupun langsung dari asetil koenzim A.

**Metabolisme Testosteron.** Setelah disekresi oleh testes, kira-kira 97 persen testosteron menjadi terikat longgar dengan albumin plasma atau terikat lebih kuat dengan suatu beta globulin yang disebut *sex hormone-binding globulin* dan bersirkulasi di




**Gambar 80-8** Testosteron dan dihidrotestosteron

darah dalam bentuk ini selama 30 menit sampai beberapa jam. Sementara itu, testosteron tersebut dapat dihantarkan ke jaringan atau dipecah menjadi produk tidak aktif yang selanjutnya dieksresi.

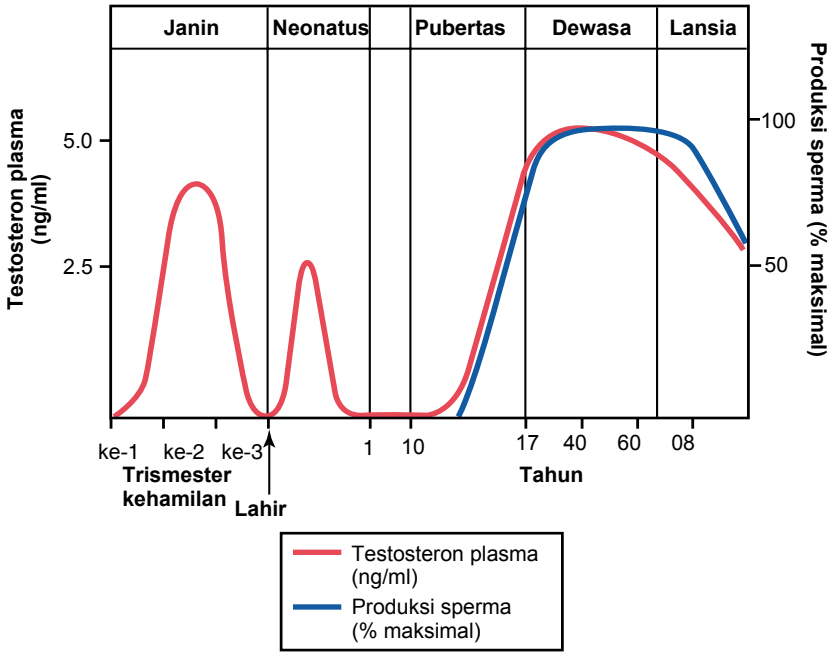
Banyak testosteron yang terikat pada jaringan diubah di dalam sel jaringan menjadi dihidrotestosteron, terutama di organ-organ target khusus seperti kelenjar prostat pada laki-laki dewasa dan genitalia eksterna pada janin. Beberapa kegiatan testosteron bergantung pada perubahan ini, sedangkan kegiatan yang lain tidak. Fungsi intrasel testosteron akan dibahas kemudian di bab ini.

**Pemecahan dan Ekskresi Testosteron.** Testosteron yang tidak terikat pada jaringan dengan cepat diubah, terutama oleh hati, menjadi *androsteron* dan *dehidroepiandrosteron* dan secara serentak dikonjugasikan sebagai glukuronida atau sulfat (terutama glukuronida). Semuanya diekskresi ke dalam usus melalui kanalis biliaris hati atau ke dalam urine melalui ginjal.

**Pembentukan Estrogen pada Laki-Laki.** Selain testosteron, sejumlah kecil estrogen dibentuk pada laki-laki (kira-kira seperlima dari jumlah estrogen pada perempuan tidak hamil), dan jumlah estrogen yang cukup terdapat dalam urine laki-laki. Sumber estrogen yang pasti pada laki-laki belum jelas, tetapi diketahui hal-hal berikut ini. (1) konsentrasi estrogen dalam cairan tubulus seminiferus sangat tinggi dan kemungkinan berperan penting dalam spermiogenesis. Estrogen ini diyakini dibentuk oleh sel-sel Sertoli dengan mengubah testosteron menjadi estradiol. (2) Estrogen dalam jumlah lebih besar dibentuk dari testosteron dan androstanediol di jaringan tubuh lain, terutama hati, yang mungkin membentuk 80 persen dari total produksi estrogen laki-laki.

## Fungsi Testosteron

Pada umumnya, testosteron bertanggung jawab terhadap berbagai sifat maskulin tubuh. Bahkan selama kehidupan janin, testes sudah dirangsang oleh gonadotropin korionik (HCG) plasenta untuk membentuk sejumlah testosteron sepanjang periode perkembangan janin dan selama 10 minggu atau lebih setelah kelahiran; setelah itu, pada dasarnya tidak ada testosteron yang diproduksi selama masa kanak-kanak sampai kira-kira berusia 10 sampai 13 tahun. Kemudian produksi testosteron meningkat dengan cepat akibat rangsangan hormon-hormon gonadotropin hipofisis anterior pada awal pubertas dan berlangsung seumur hidup seperti yang diperlihatkan pada Gambar 80-9, yang menurun dengan cepat di atas usia 50 tahun menjadi 20 sampai 50 persen dari nilai puncak, pada usia 80 tahun.




**Gambar 80-9** Berbagai tahapan fungsi seks laki-laki yang tercermin pada kadar testosteron plasma rata-rata (*garis abu-abu*) dan produksi sperma (*garis hitam*) pada berbagai usia. (Dimodifikasi dari Griffin JF, Wilson JO: *The testis*. Dalam Bondy PK, Rosenberg LE (Ed): *Metabolic Control and* Disease, 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1980.)

## Fungsi Testosteron selama Perkembangan Janin

Testosteron mulai dibentuk oleh testes janin laki-laki sekitar minggu ke tujuh masa embrional. Bahkan, salah satu perbedaan fungsional utama antara kromosom seks laki-laki dan perempuan adalah bahwa kromosom laki-laki memiliki *gen SRY (sex-determining region Y* atau regio penentu-seks Y) yang mengodekan suatu protein bernama *faktor penentu testis* (juga dinamakan *protein SRY*). Protein SRY menginisiasi suatu kaskade pengaktifan gen yang menyebabkan sel-sel tonjolan genitalia berdiferensiasi menjadi sel-sel yang menyekresi testosteron dan akhirnya menjadi testes, sedangkan kromosom perempuan menyebabkan tonjolan ini berdiferensiasi menjadi sel-sel yang menyekresi estrogen.

Injeksi sejumlah besar hormon seks laki-laki pada hewan yang hamil menyebabkan perkembangan organ-organ seksual jantan walaupun janin yang dikandungnya betina. Selain itu, pengangkatan testes pada janin laki-laki yang masih muda akan menyebabkan perkembangan organ seks perempuan.

Jadi, testosteron yang mula-mula disekresi oleh tonjolan genitalia dan kemudian oleh testes janin bertanggung jawab terhadap perkembangan karakteristik tubuh laki-laki, meliputi pembentukan penis dan skrotum dan bukan pembentukan klitoris dan vagina. Testosteron juga menyebabkan pembentukan kelenjar prostat, vesikula seminalis, dan duktus genitalia laki-laki, sementara pada waktu yang sama terjadi penekanan pembentukan organ genitalia perempuan.

**Pengaruh Testosteron yang Menyebabkan Turunnya Testes.** Testes biasanya turun ke dalam skrotum selama 2 sampai 3 bulan terakhir masa kehamilan, ketika testes menyekresi sejumlah testosteron yang cukup. Bila janin laki-laki lahir disertai testes yang tidak turun tetapi testesnya normal, penyuntikan testosteron dapat menyebabkan testes turun dengan cara yang lazim bila kanalis inguinalis cukup besar untuk dilalui testes.

Pemberian hormon gonadotropin, yang merangsang sel-sel Leydig testes anak yang baru lahir untuk menghasilkan testosteron, dapat juga menyebabkan turunnya testes. Jadi, rangsangan untuk turunnya testes adalah testosteron, yang kembali menandakan bahwa testosteron merupakan hormon yang penting untuk perkembangan seks laki-laki selama masa kehidupan janin.

## Pengaruh Testosteron pada Perkembangan Sifat Kelamin Primer dan Sekunder Orang Dewasa

Setelah pubertas, peningkatan sekresi testosteron menyebabkan penis, skrotum, dan testes membesar kira-kira delapan kali lipat sebelum mencapai usia 20 tahun. Selain itu, testosteron menyebabkan "sifat kelamin sekunder" laki-laki berkembang, dimulai saat pubertas dan berakhir pada maturitas. Sifat seks sekunder ini, selain organ seks, membedakan laki-laki dan perempuan sebagai berikut.

**Pengaruh pada Distribusi Rambut Tubuh.** Testosteron menimbulkan pertumbuhan rambut (1) di atas pubis, (2) ke atas di sepanjang linea alba kadang-kadang sampai ke umbilikus dan di atasnya, (3) pada wajah, (4) biasanya pada dada, dan (5) kurang sering pada bagian tubuh yang lain, seperti punggung. Testosteron juga menyebabkan pertumbuhan rambut yang berlebih di bagian tubuh lainnya

**Kebotakan.** Testosteron menurunkan pertumbuhan rambut di puncak kepala; seorang laki-laki dengan testes yang tidak berfungsi, tidak akan menjadi botak. Akan tetapi, banyak laki-laki jantan tidak menjadi botak, karena kebotakan merupakan akibat dari dua faktor; pertama, *latar belakang genetik* untuk mengalami kebotakan dan kedua, memperkuat latar belakang genetik ini, yaitu *banyaknya hormon androgen*. Perempuan dengan latar belakang genetik yang sesuai dan menderita tumor androgenik dalam jangka panjang menjadi botak dengan cara yang sama dengan laki-laki.

**Pengaruh pada Suara.** Testosteron yang disekresi oleh testes atau disuntikkan ke dalam tubuh akan menyebabkan hipertrofi mukosa laring dan pembesaran laring. Pengaruhnya mula-mula berupa suara agak sumbang, "serak", namun secara bertahap berubah menjadi suara maskulin dewasa yang khas.

**Testosteron Meningkatkan Ketebalan Kulit, dan Dapat Memicu Pertumbuhan Jerawat.** Testosteron meningkatkan ketebalan kulit di seluruh tubuh dan meningkatkan kekasaran jaringan subkutan. Testosteron juga meningkatkan kecepatan sekresi beberapa atau mungkin semua kelenjar sebasea tubuh. Hal yang paling penting adalah kelebihan sekresi oleh kelenjar sebasea wajah, karena hal tersebut dapat menyebabkan *jerawat*. Oleh karena itu, jerawat merupakan salah satu gambaran umum laki-laki remaja ketika tubuh pertama kali mengenali peningkatan testosteron. Setelah beberapa tahun mengalami sekresi testosteron, kulit biasanya beradaptasi terhadap testosteron sedemikian rupa sehingga memungkinkan kulit mengatasi jerawat.

**Testosteron Meningkatkan Pembentukan Protein dan Perkembangan Otot.** Salah satu karakteristik laki-laki yang terpenting adalah peningkatan perkembangan otot setelah pubertas, rata-rata peningkatan massa otot sekitar 50 persen lebih dari perempuan. Hal ini juga berkaitan juga dengan peningkatan protein di bagian lain tubuh yang tidak berotot. Banyak perubahan pada kulit disebabkan oleh penumpukan protein di kulit, dan perubahan pada suara juga disebabkan sebagian oleh fungsi anabolik protein testosteron.

Oleh karena pengaruh testosteron dan androgen lain yang besar terhadap otot tubuh, androgen sintesis digunakan secara luas oleh para atlet untuk meningkatkan kinerja otot mereka. Praktik seperti ini harus sangat dicela karena efek berbahaya jangka panjang akibat kelebihan androgen, seperti yang dibahas di Bab 84 terkait fisiologi olahraga. Testosteron atau androgen sintetik kadang-kadang juga digunakan di usia tua sebagai "hormon peremajaan" untuk memperbaiki kekuatan dan tenaga otot, namun hasilnya masih dipertanyakan.

**Testosteron Meningkatkan Matriks Tulang dan Menimbulkan Retensi Kalsium.** Setelah peningkatan besar sirkulasi testosteron yang terjadi saat pubertas (atau setelah penyuntikan testosteron jangka yang panjang), tulang menjadi sangat tebal dan menyimpan sejumlah besar garam kalsium tambahan. Jadi, testosteron meningkatkan jumlah total matriks tulang dan menyebabkan retensi kalsium. Peningkatan matriks tulang diyakini akibat dari fungsi anabolik protein umum testosteron dan penyimpanan garam-garam kalsium sebagai respons terhadap peningkatan protein

Testosteron memberikan pengaruh khusus pada panggul yang menyebabkan (1) penyempitan pintu atas panggul, (2) memanjangkan panggul, (3) menyebabkan panggul berbentuk terowongan dan bukan berbentuk ovoid yang lebar seperti panggul perempuan, dan (4) sangat meningkatkan kekuatan seluruh panggul sebagai penahan beban. Tanpa testosteron, panggul laki-laki berkembang menjadi panggul yang menyerupai panggul perempuan.

Oleh karena kemampuannya untuk meningkatkan ukuran dan kekuatan tulang, testosteron kadang-kadang digunakan pada lansia untuk mengobati osteoporosis.

Bila sejumlah besar testosteron (atau androgen lain) disekresi secara abnormal pada anak yang masih berkembang, kecepatan pertumbuhan tulang meningkat dengan tajam, sehingga menyebabkan penambahan sangat cepat tinggi total tubuh. Akan tetapi, testosteron juga menyebabkan penyatuan epifisis tulang panjang dengan batang tulang pada usia muda. Oleh karena itu, meskipun terjadi pertumbuhan tulang yang cepat, penyatuan dini epifisis ini mencegah orang tersebut tumbuh setinggi yang seharusnya seandainya testosteron tidak disekresi sama sekali. Bahkan pada laki-laki normal, tinggi badan dewasa sedikit lebih rendah daripada tinggi badan laki-laki yang dikastrasi (kebiri) sebelum pubertas.

**Testosteron Meningkatkan Laju Metabolisme Basal.** Penyuntikan sejumlah besar testosteron dapat meningkatkan laju metabolisme basal sampai 15 persen. Selain itu, bahkan jumlah testosteron yang biasa disekresi oleh testes selama masa remaja dan dewasa muda meningkatkan laju metabolisme sekitar 5 sampai 10 persen di atas nilai yang didapat seandainya testes tidak aktif. Peningkatan laju metabolisme tersebut mungkin disebabkan oleh pengaruh tidak langsung testosteron terhadap anabolisme protein, peningkatan kuantitas protein terutama enzim meningkatkan aktivitas semua sel

**Testosteron Meningkatkan Jumlah Sel Darah Merah.** Ketika testosteron dalam jumlah normal disuntikkan kepada orang dewasa yang dikastrasi, jumlah sel darah merah per milimeter kubik meningkat 15 sampai 20 persen. Selain itu, rata-rata laki-laki memiliki 700.000 sel darah merah/$mm^3$ lebih banyak daripada rata-rata perempuan. Meskipun ada hubungan kuat antara testosteron dan peningkatan hematokrit, testosteron tampaknya tidak langsung meningkatkan kadar eritropoetin atau mempunyai efek langsung pada pembentukan sel darah merah. Efek testosteron dalam meningkatkan pembentukan sel darah merah mungkin paling tidak, sebagiannya tidak langsung, disebabkan oleh peningkatan laju metabolisme yang terjadi setelah pemberian testosteron.

**Pengaruh pada Elektrolit dan Keseimbangan Cairan.** Seperti yang telah dfielaskan di Bab 77, banyak hormon steroid dapat meningkatkan reabsorpsi natrium di tubulus distal ginjal. Testosteron juga memiliki efek tersebut tetapi hanya sedikit bila dibandingkan dengan pengaruh mineralokortikoid adrenal. Meskipun demikian, setelah pubertas, darah dan volume cairan ekstraselular pada laki-laki meningkat sesuai penambahan berat badan sebesar 5 sampai 10 persen.

## Mekanisme Intrasel Dasar dari Kerja Testosteron

Sebagian besar efek testosteron pada dasarnya dihasilkan dari peningkatan laju pembentukan protein di sel sasaran. Hal ini telah dipelajari secara mendalam di kelenjar prostat, salah satu organ yang paling dipengaruhi oleh testosteron. Dalam kelenjar ini, testosteron memasuki sel prostat dalam waktu beberapa menit setelah disekresi. Kemudian testosteron paling sering diubah, di bawah pengaruh enzim intrasel 5α-reduktase, menjadi *dihidrotestosteron*, dan zat ini kemudian berikatan dengan sebuah "protein reseptor" sitoplasma. Penggabungan ini bermigrasi ke nukleus, berikatan dengan suatu protein nuklear dan menginduksi transkripsi DNA-RNA.

Dalam waktu 30 menit, RNA-polimerase telah teraktivasi dan konsentrasi RNA mulai meningkat di sel prostat; keadaan ini diikuti oleh penambahan progresif protein sel. Setelah beberapa hari, jumlah DNA di kelenjar prostat juga meningkat dan secara bersamaan terjadi peningkatan jumlah sel-sel prostat.

Testosteron merangsang pembentukan protein hampir di semua bagian tubuh, walaupun lebih spesifik memengaruhi protein di organ "target" atau jaringan yang berperan pada perkembangan ciri seks primer dan sekunder laki-laki.

Penelitian terkini menunjukkan bahwa testosteron, seperti hormon steroid yang lain, dapat juga menimbulkan *efek nongenomik* cepat yang tidak membutuhkan sintesis protein baru. Akan tetapi, peran fisiologis kerja nongenomik testosteron ini masih harus ditentukan.

## Pengaturan Fungsi Seks Laki-Laki melalui Hormon dari Hipotalamus dan Kelenjar Hipofisis Anterior

Andil utama dari pengaturan fungsi seks baik pada laki-laki maupun perempuan dimulai dengan sekresi *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) oleh hipotalamus (Gambar 80-10). Hormon ini selanjutnya merangsang kelenjar hipofisis anterior untuk menyekresi dua hormon lain yang disebut *hormon-hormon gonadotropin*: (1) *hormon luteinisasi* (LH) dan (2) *hormon perangsang-folikel* (FSH). Selanjutnya, LH merupakan perangsang utama untuk sekresi testosteron oleh testes, dan FSH terutama merangsang spermatogenesis.

## GnRH dan Pengaruhnya dalam Meningkatkan Sekresi LH dan FSH

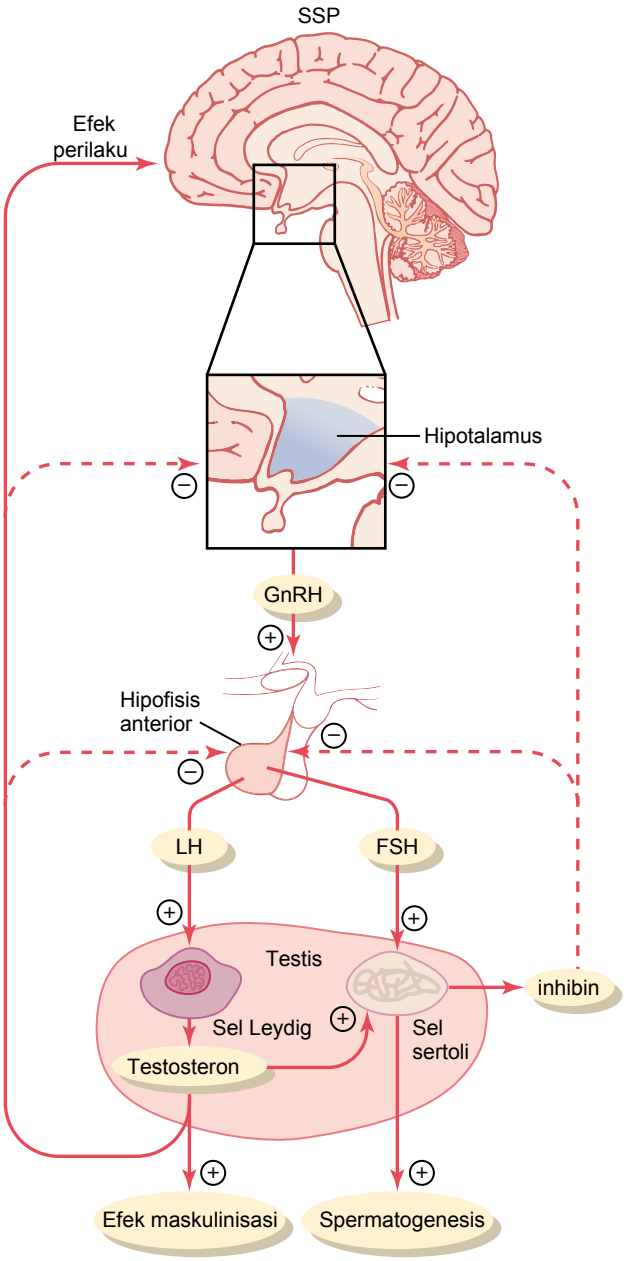
GnRH merupakan suatu peptida dengan 10 asam amino yang disekresi oleh neuron yang badan selnya terletak di *nukleus arkuata hipotalamus*. Bagian ujung neuron ini berakhir terutama di eminensia mediana hipotalamus, tempat neuron-neuron tersebut melepaskan GnRH ke dalam sistem pembuluh portal hipotalamus-hipofisis. GnRH kemudian diangkut ke kelenjar hipofisis anterior dalam darah portal hipofisis dan merangsang pelepasan dua jenis gonadotropin, LH dan FSH.

GnRH disekresi secara intermiten selama beberapa menit setiap 1 sampai 3 jam. Intensitas rangsang hormon ini ditentukan dalam dua cara: (1) oleh frekuensi siklus sekresi dan (2) oleh jumlah GnRH yang dilepaskan pada setiap siklus.

Sekresi LH oleh kelenjar hipofisis anterior juga merupakan suatu siklus, yaitu sekresi LH hampir selalu mengikuti pelepasan bertahap dari GnRH. Sebaliknya, peningkatan dan penurunan sekresi FSH hanya sedikit mengikuti setiap fluktuasi sekresi GnRH; bahkan, sekresi FSH berubah lebih lambat setelah beberapa jam sebagai respons terhadap perubahan jangka panjang GnRH. Oleh karena hubungan antara sekresi GnRH dan sekresi LH yang jauh lebih dekat, GnRH juga dikenal secara luas sebagai *hormon pelepas-LH* atau *LH-releasing hormone*.

## Hormon Gonadotropin: LH dan FSH

Kedua hormon gonadotropin, LH dan FSH, disekresi oleh sel yang sama, yang disebut *gonadotrop*, di kelenjar hipofisis anterior. Tanpa sekresi GnRH dari hipotalamus, gonadotrop di kelenjar hipofisis hampir tidak menyekresi LH atau FSH.




**Gambar 80-10** Pengaturan umpan balik aksis hipotalamus-hipofisis-testis pada laki-laki. Efek perangsangan diperlihatkan dengan tanda ⊕ dan efek inhibisi umpan balik negatif diperlihatkan dengan tanda ⊖, GnRh, *gonadotropin-releasing hormone;* LH, hormon luteinisasi.

LH dan FSH merupakan *glikoprotein.* Keduanya menggunakan pengaruhnya pada jaringan target di dalam testes terutama melalui *aktivasi sistem caraka kedua siklik adenosin monofostat,* yang selanjutnya akan mengaktifkan sistem enzim khusus di sel-sel target berikutnya.

**Pengaturan Produksi Testosteron oleh LH.** *Testosteron* disekresi oleh *sel-sel interstisial Leydig* di testes, namun hanya terjadi bila sel-sel interstisial Leydig dirangsang oleh LH dari kelenjar hipofisis anterior. Selanjutnya, jumlah testosteron yang disekresi meningkat kira-kira sebanding dengan jumlah LH yang ada.

Sel-sel Leydig matang biasanya ditemukan dalam testes anak dalam beberapa minggu setelah kelahiran, namun kemudian menghilang sampai setelah usia kira-kira 10 tahun. Akan tetapi, penyuntikan LH murni pada anak dengan usia berapa pun atau sekresi LH pada masa pubertas akan menyebabkan sel-sel interstisial testis yang menyerupai fibroblas berevolusi menjadi sel interstisial Leydig yang fungsional.

**Inhibisi Sekresi LH dan FSH Kelenjar Hipofisis Anterior oleh Testosteron Pengaturan Umpan Balik Negatif Sekresi Testosteron.** Testosteron yang disekresi oleh testes sebagai respons terhadap LH mempunyai efek timbal balik dalam menghambat sekresi LH (lihat Gambar 80-10). Sebagian besar inhibisi ini kemungkinan disebabkan efek langsung testosteron terhadap hipotalamus untuk menurunkan sekresi GnRH. Keadaan ini selanjutnya menyebabkan penurunan sekresi LH dan FSH oleh hipofisis anterior, dan penurunan LH akan mengurangi sekresi testosteron oleh testes. Jadi, jika sekresi testosteron menjadi terlalu banyak, efek umpan balik negatif otomatis yang beroperasi melalui hipotalamus dan kelenjar hipofisis mengurangi sekresi testosteron kembali ke tingkat yang diharapkan. Sebaliknya, terlalu sedikit testosteron akan menyebabkan hipotalamus menyekresi sejumlah besar GnRH, disertai peningkatan sekresi LH dan FSH oleh hipofisis anterior dan berakibat peningkatan sekresi testosteron testes.

### Pengaturan Spermatogenesis oleh FSH dan Testosteron

FSH berikatan dengan reseptor-reseptor FSH spesifik yang melekat pada sel-sel Sertoli di dalam tubulus seminiferus. Pengikatan ini mengakibatkan sel-sel Sertoli tumbuh dan menyekresi berbagai unsur spermatogenik. Secara bersamaan, testosteron (dan dihidrotestosteron) yang berdifusi ke dalam tubulus seminiferus dan sel-sel Leydig di dalam ruang interstisial, juga mempunyai efek tropis yang kuat terhadap spermatogenesis, Jadi, untuk memulai spermatogenesis, dibutuhkan FSH maupun testosteron.

**Peran Inhibin dalam Kontrol Umpan Balik Negatif Aktivitas Tubulus Seminiferus.** Bila tubulus seminiferus gagal menghasilkan sperma, sekresi FSH oleh kelenjar hipofisis anterior meningkat dengan nyata. Sebaliknya, bila spermatogenesis berlangsung terlalu cepat, sekresi FSH hipofisis akan berkurang. Penyebab efek umpan balik negatif ini pada hipofisis anterior diyakini berupa sekresi hormon lain oleh sel-sel Sertoli, yaitu *inhibin* (lihat Gambar 80-10). Hormon ini mempunyai efek langsung yang kuat terhadap kelenjar hipofisis anterior dalam menghambat sekresi FSH dan mungkin berefek kecil terhadap hipotalamus dalam menghambat sekresi GnRH.

Inhibin merupakan suatu glikoprotein, sama seperti LH dan FSH, dengan berat molekul antara 10.000 dan 30.000. Inhibin telah diisolasi dari sel-sel Sertoli yang dibiakkan. Efek penghambatan umpan balik inhibin yang kuat terhadap kelenjar hipofisis anterior merupakan suatu mekanisme umpan balik negatif yang penting untuk mengatur spermatogenesis, yang bekerja secara bersama-sama dan sejalan dengan mekanisme umpan balik negatif yang mengatur sekresi testosteron.

### Human Chorionic Gonadotropin yang Disekresi oleh Plasenta selama Kehamilan Merangsang Sekresi Testosteron oleh Testis Fetus

Selama kehamilan, hormon *human chorionic gonadotropin* (hCG) disekresi oleh plasenta, dan bersirkulasi pada ibu maupun fetus. Hormon ini mempunyai pengaruh yang hampir sama terhadap organ-organ seks seperti halnya LH.

Selama kehamilan, bila fetus berkelamin laki-laki, hCG dari plasenta akan menyebabkan testes fetus menyekresi testosteron. Testosteron ini sangat penting untuk memacu pembentukan organ kelamin laki-laki, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Kita akan membahas hCG dan fungsinya selama kehamilan secara lebih detail di Bab 82.

### Pubertas dan Pengaturan Awalnya

Awal mula timbulnya pubertas telah menjadi misteri sejak lama. Akan tetapi, kini sudah ditetapkan bahwa *selama masa kanak-kanak hipotalamus tidak menyekresi GnRH dalam jumlah yang bermakna*. Salah satu alasannya adalah bahwa selama masa kanak-kanak, sekresi hormon steroid seks yang terkecil sudah menimbulkan efek penghambat yang kuat terhadap sekresi GnRH oleh hipotalamus. Namun, oleh sebab yang tidak diketahui, pada saat pubertas, sekresi GnRH hipotalamus mampu melawan inhibisi masa kanak-kanak, dan masa seks dewasa pun dimulai.

**Kehidupan Seks Laki-Laki Dewasa dan Klimakterium Laki-Laki.** Setelah pubertas, hormon gonadotropin dihasilkan oleh kelenjar hipofisis laki-laki seumur hidup, dan setidaknya sebagian spermatogenesis biasanya berlanjut sampai ajal tiba. Akan tetapi, kebanyakan laki-laki mulai menunjukkan penurunan lambat fungsi seks pada akhir usia 50-an atau 60-an, dan suatu penelitian menunjukkan bahwa usia rata-rata berakhirnya hubungan seks adalah 68 tahun, walaupun terdapat variasi yang sangat besar. Penurunan fungsi seks ini berhubungan dengan berkurangnya sekresi testosteron, seperti yang terlihat pada Gambar 80-9. Penurunan fungsi seks pada laki-laki disebut *klimakterium laki-laki*. Kadang-kadang, klimakterium pada laki-laki berkaitan dengan gejala rasa kepanasan, rasa tercekik, dan gangguan psikis yang serupa dengan gejala menopause pada perempuan . Gejala-gejala ini dapat dihilangkan dengan pemberian testosteron, androgen sintetik, atau bahkan estrogen yang digunakan untuk mengobati gejala-gejala menopause pada perempuan.

## Kelainan Fungsi Seks Laki-Laki

#### Kelenjar Prostat dan Kelainannya

Kelenjar prostat secara relatif tetap kecil sepanjang masa kanak-kanak dan mulai tumbuh pada masa pubertas di bawah rangsang testosteron. Kelenjar ini mencapai ukuran hampir tetap pada usia 20 tahun dan menetap pada ukuran ini sampai usia sekitar 50 tahun. Pada saat itu, prostat pada sebagian laki-laki mulai berinvolusi, bersamaan dengan penurunan produksi testosteron oleh testes.

Fibroadenoma prostat jinak sering terbentuk di prostat pada banyak laki-laki yang sudah tua dan dapat menyebabkan penyumbatan urine. Hipertrofi tersebut bukan disebabkan oleh per-

pertumbuhan abnormal jaringan prostat yang berlebihan.

Kanker kelenjar prostat merupakan masalah lain dan menyebabkan 2 sampai 3 persen dari seluruh kematian laki-laki. Begitu kanker kelenjar prostat terjadi, sel-sel karsinogen biasanya dirangsang untuk tumbuh lebih cepat lagi oleh testosteron dan dihambat dengan pengangkatan kedua testes, sehingga testosteron tidak terbentuk. Kanker prostat biasanya dapat dihambat dengan pemberian estrogen. Bahkan sebagian penderita kanker prostat yang telah bermetastasis ke hampir semua tulang tubuh berhasil diobati dengan sukses selama beberapa bulan sampai beberapa tahun dengan pengangkatan testes, terapi estrogen, atau keduanya; setelah pengobatan ini, ukuran metastasis biasanya berkurang dan tulang pulih sebagian. Pengobatan ini tidak menghentikan kanker tetapi dapat memperlambat dan kadang sangat mengurangi rasa nyeri pada tulang.

### Hipogonadisme pada Laki-Laki

Saat testes fetus laki-laki tidak berfungsi selama masa janin, tidak ada perkembangan karakteristik seks laki-laki. Bahkan, organ-organ perempuanlah yang akan terbentuk. Alasannya adalah bahwa karakteristik genetik dasar pada janin, baik laki-laki maupun perempuan, adalah membentuk organ seks perempuan bila tidak terdapat hormon-hormon seks. Tetapi dengan adanya testosteron, pembentukan organ seks perempuan tertekan, dan organ laki-laki terangsang.

Bila seorang anak laki-laki kehilangan testesnya sebelum pubertas, terjadi keadaan *eunuchism*, yang menyebabkan si anak tetap memiliki ciri organ seks infantil dan ciri seks infantil lain seumur hidupnya. Tinggi badan *eunuch* dewasa sedikit lebih tinggi daripada laki-laki normal karena epifisis tulang lambat bersatu, walaupun tulang-tulangnya sangat tipis) dan otot-ototnya jauh lebih lemah daripada laki-laki normal. Suaranya seperti suara anak-anak, tidak terjadi kerontokan rambut kepala, dan tidak terjadi penyebaran pertumbuhan rambut normal pada wajah dan tempat lain.

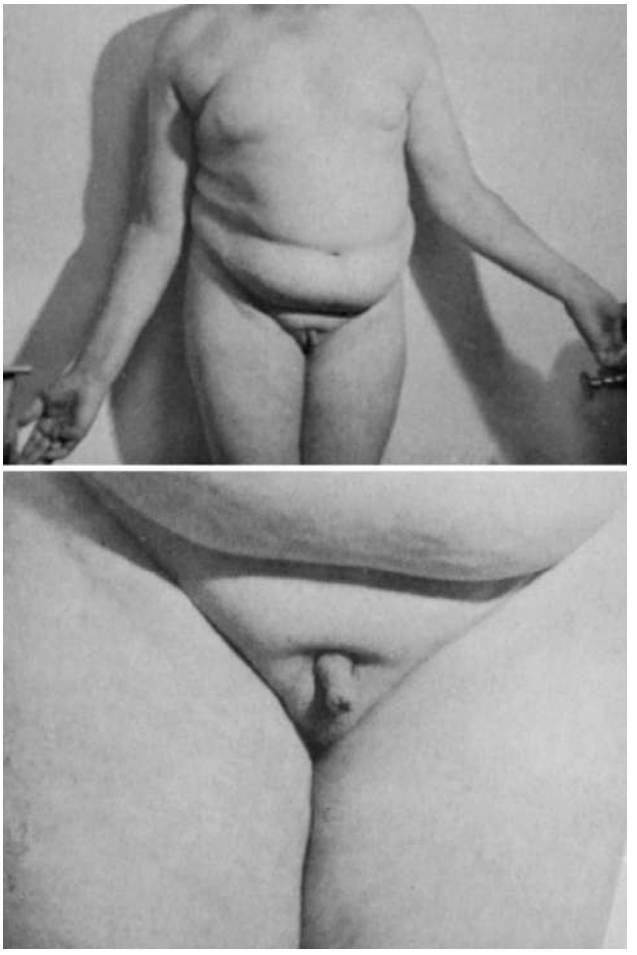
Bila laki-laki dikastrasi setelah pubertas, sebagian sifat kelamin sekunder laki-laki kembali seperti dewasa. Ukuran organ-organ seks sedikit berkurang tetapi bukan seperti kanak-kanak, dan kualitas suara basnya agak berkurang. Tetapi, terjadi kehilangan pertumbuhan rambut maskulin, kehilangan tulang maskulin yang tebal, dan kehilangan otot laki-laki sejati.

Pada laki-laki dewasa yang dikastrasi, gairah seks juga turun tetapi tidak hilang sama sekali, jika aktivitas seks telah dilakukan sebelumnya. Ereksi masih dapat terjadi seperti sebelumnya, walaupun tidak begitu mudah, tetapi jarang terjadi ejakulasi, terutama karena organ yang membentuk semen berdegenerasi, dan hilangnya gairah psikis yang didorong oleh testosteron.

Beberapa kasus hipogonadisme disebabkan oleh ketidakmampuan genetik hipotalamus untuk menyekresi sejumlah normal GnRH. Keadaan ini sering berkaitan dengan kelainan di pusat makan hipotalamus yang terjadi bersamaan, yang menyebabkan orang tersebut makan berlebihan. Akibatnya, terjadi obesitas bersama dengan *eunuchism*. Pasien dengan kondisi seperti ini diperlihatkan pada Gambar 80-11; keadaan ini disehut *sindrom adiposogenital*, *sindrom Froehlich*, atau *eunuchism hipotalamus.*

### Tumor Testis dan Hipergonadisme pada Laki-Laki

*Tumor sel interstisial Leydig* jarang berkembang pada testes, tetapi bila hal tersebut terjadi, tumor tersebut terkadang membentuk testosteron 100 kali lebih banyak dari normal. Bila tumor seperti itu berkembang pada masa kanak-kanak terjadi pertumbuhan cepat otot dan tulang tetapi juga menyebabkan penyatuan epifisis dini, sehingga tinggi badan akhir dewasa sebenarnya jauh lebih rendah dari tinggi badan yang seharusnya. Tumor sel interstisial juga menyebabkan perkembangan berlebihan organ seks laki-laki, semua otot rangka, dan karakteristik seks laki-laki lainnya. Pada laki-laki dewasa, tumor sel interstisial yang kecil sulit didiagnosis karena gambaran maskulin sudah ada.



**Gambar 80-11** Sindrom adiposogenital pada laki-laki dewasa. Perhatikan obesitas dan organ seks yang mirip dengan anak-anak. (Sumbangan Dr. Leonard Posey.)

Tumor sel-sel interstisial Leydig yang lebih umum adalah tumor epitel germinal. Oleh karena sel-sel germinal mampu berdiferensiasi menjadi hampir setiap tipe sel, banyak dari tumor tersebut yang mengandung beraneka ragam jaringan, seperti jaringan plasenta, rambut, gigi, tulang, kulit, dan sebagainya, semua terdapat bersama dalam massa tumor yang disebut *teratoma*. Tumor ini sering kali menyekresi sedikit hormon, tetapi bila sejumlah jaringan plasenta yang mencukupi berkembang di dalam tumor, tumor tersebut dapat menyekresi sejumlah besar hCG dengan fungsi yang mirip dengan LH. Hormon estrogenik juga kadang-kadang disekresi oleh tumor tersebut dan menyebabkan suatu keadaan yang disebut ginekomastia (pertumbuhan payudara yang berlebihan).

## Disfungsi Ereksi pada Laki-Laki

Disfungsi ereksi, juga disebut sebagai "impotensia", ditandai oleh ketidakmampuan laki-laki untuk mengembangkan atau mempertahankan *ereksi* dengan ketegangan yang cukup untuk sanggama yang memuaskan. Gangguan-gangguan neurologis,

seperti cedera saraf parasimpatis akibat operasi prostat, rendahnya kadar testosteron, dan beberapa *obat-obatan (nikotin, alkohol, obat antidepresi)* juga dapat menyebabkan disfungsi ereksi.

Pada laki-laki berusia lebih dari 40 tahun, disfungsi ereksi paling sering disebabkan oleh adanya penyakit vaskular. Seperti telah dibahas sebelumnya, aliran darah yang cukup dan pembentukan oksida nitrat merupakan hal yang esensial untuk ereksi penis. Penyakit vaskular, yang dapat terjadi akibat *hipertensi* yang tidak terkontrol, *diabetes,* dan *aterosklerosis*, mengurangi kemampuan pembuluh-pembuluh darah tubuh, termasuk pembuluh-pembuluh darah dalam penis, untuk berdilatasi. Sebagian penyebab gangguan vasodilatasi ini adalah menurunnya pelepasan oksida nitrat.

Disfungsi ereksi yang disebabkan oleh penyakit vaskuler sering kali dapat berhasil diobati dengan *penghambat fosfodiesterase-5 (PDE-5)* seperti sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) atau tadalafil (Cialis). Obat-obat ini meningkatkan kadar GMP siklik di jaringan erektil dengan cara menghambat enzim *fosfodiesterase-5,* yang menguraikan GMP siklik dengan cepat. Jadi, dengan menghambat penguraian GMP siklik, penghambat-penghambat PDE-5 akan menguatkan dan memperpanjang efek GMP siklik untuk menimbulkan ereksi.

## Kelenjar Pineal-Fungsinya dalam Mengatur Fertilitas Musiman pada Sebagian Hewan

Sejak kelenjar pineal diketahui keberadaannya, sejumlah besar fungsi dianggap merupakan fungsi kelenjar tersebut, meliputi (1) memperkuat seks, (2) mencegah infeksi, (3) memacu tidur, (4) meningkatkan suasana hati, dan (5) memperpanjang umur (sebanyak 10 sampai 25 persen). Telah diketahui dari penelitian anatomi perbandingan bahwa kelenjar pineal merupakan sisa bagian tubuh dan apa yang dikenal sebagai mata ketiga yang terletak jauh di belakang kepala pada beberapa hewan tingkat rendah. Banyak ahli faal menyatakan bahwa kelenjar ini merupakan sisa organ yang tak berfungsi, tetapi yang lainnya mengatakan selama bertahun-tahun bahwa kelenjar tersebut berperan penting dalam mengatur aktivitas seks dan reproduksi.

Tetapi sekarang, setelah penelitian bertahun-tahun tampaknya kelenjar pineal benar-benar berperan dalam pengaturan fungsi seks dan reproduksi. Pada hewan tingkat rendah yang memelihara anaknya pada musim-musim tententu dan yang kelenjar pinealnya telah diangkat atau yang persarafan menuju kelenjar pinealnya dipotong, periode normal dari musim kawinnya hilang. Untuk hewan ini musim kawin sangat penting karena saat itu memungkinkannya untuk menghasilkan keturunan, biasanya saat musim semi atau awal musim panas, ketika kelangsungan hidup paling mungkin terjadi. Mekanisme efek ini masih belum jelas seluruhnya, tetapi tampaknya adalah sebagai berikut.

Pertama, kelenjar pineal diatur oleh jumlah cahaya atau "pola waktu" yang dilihat oleh mata setiap hari. Misalnya, pada hamster, *kegelapan* yang berlangsung lebih dari 13 jam setiap hari dapat mengaktivasi kelenjar pineal, sedangkan tingkat kegelapan yang kurang dari itu, gagal mengaktivasi kelenjar pineal, dengan keseimbangan kritis antara aktivasi dan nonaktivasi. Jaras persarafan melibatkan jalur sinyal cahaya dari mata ke inti suprakhiasma hipotalamus dan kemudian ke kelenjar pineal, mengaktivasi sekresi pineal.

Kedua, kelenjar pineal menyekresi *melatonin* dan beberapa zat lain yang serupa. Baik melatonin maupun zat lain tersebut masuk melalui darah atau melalui cairan ventrikel ketiga ke kelenjar hipofisis anterior untuk *menurunkan* sekresi hormon gonadotropin.

Jadi, dengan adanya sekresi kelenjar pineal, sekresi hormon gonadotropin ditekan pada sebagian spesies hewan, dan gonad terinhibisi bahkan mengalami involusi sebagian. Hal ini agaknya yang terjadi selama awal musim dingin ketika kegelapan memanjang. Tetapi setelah empat bulan tidak berfungsi, sekresi hormon gonadotropin akan melawan efek inhibisi kelenjar pineal, dan gonad berfungsi kembali, siap untuk beraktivitas selama musim semi

Tetapi apakah kelenjar pineal berfungsi serupa untuk mengontrol reproduksi pada manusia? Jawaban pertanyaan ini masih belum diketahui. Akan tetapi, tumor sering tumbuh di daerah kelenjar pineal. Sebagian tumor ini menyekresi hormon pineal dalam jumlah sangat besar, sedangkan sebagian yang lain merupakan tumor yang berasal dari jaringan di sekitarnya dan menekan kelenjar pineal untuk menghancurkannya. Kedua jenis tumor ini sering berkaitan dengan penurunan atau peningkatan fungsi gonad. Jadi, mungkin kelenjar pineal memang berperan, setidaknya sedikit, dalam mengatur dorongan seks dan reproduksi pada manusia.

## Daftar Pustaka


Brennan J, Capel B: One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development, *Nat Rev Genet* 5:509, 2004.

Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.

Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ: Non-genomic actions of androgens, *Front Neuroendocrinol* 29:169, 2008.

Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, et al: Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism, *Endocr Rev* 29:560, 2008.

Kocer A, Reichmann J, Best D, et al: Germ cell sex determination in mammals, *Mol Hum Reprod* 15:205, 2009.

Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K: The human Y chromosome, in the light of evolution, *Nat Rev Genet* 2:207, 2001.

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al: Klinefelter's syndrome, *Lancet* 364:273, 2004.

Matzuk M, Lamb D: The biology of infertility: research advances and clinical challenges, *Nat Med* 14:1197, 2008.

McVary KT: Clinical practice. Erectile dysfunction, *N Engl J Med* 357:2472, 2007.

Michels G, Hoppe UC: Rapid actions of androgens, *Front Neuroendocrinol* 29:182, 2008.

Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer, *N Engl J Med* 349:366, 2003.

Park SY, Jameson JL: Transcriptional regulation of gonadal development and differentiation, *Endocrinology* 146:1035, 2005.

Plant TM, Marshall GR: The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates, *Endocr Rev* 22:764, 2001.

Reckelhoff JF, Yanes LL, Iliescu R, et al: Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal dis-ease, *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F941, 2005.

Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring, *N Engl J Med* 350:482, 2004. Simonneaux V, Ribelayga C: Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters, *Pharmacol Rev* 55:325, 2003.

Walker WH: Molecular mechanisms of testosterone action in spermatogenesis, *Steroids* 74:602, 2009.

Wang RS, Yeh S, Tzeng CR, et al: Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice, *Endocr Rev* 30:119, 2009.

Wilhelm D, Palmer S, Koopman P: Sex determination and gonadal development in mammals, *Physiol Rev* 87:1, 2007.

Yan W: Male infertility caused by spermiogenic defects: lessons from gene knockouts, *Mol Cell Endocrinol* 306:24, 2009.

# Fisiologi Sebelum Kehamilan dan Hormon-Hormon Perempuan



Fungsi reproduksi perempuan dapat dibagi menjadi dua tahapan utama: (1) persiapan tubuh perempuan untuk konsepsi dan kehamilan, dan (2) masa kehamilan. Bab ini akan membahas mengenai persiapan tubuh perempuan untuk kehamilan dan Bab 82 memaparkan fisiologi kehamilan dan kelahiran anak.

## Anatomi Fisiologi Organ-Organ Seks Perempuan

Gambar 81-1 dan 81-2 memperlihatkan organ-organ utama traktus reproduksi perempuan, meliputi *ovarium, tuba fallopi* (juga dinamakan *tuba uterina*), *uterus,* dan vagina. Reproduksi dimulai dengan perkembangan ovum di dalam ovarium. Pada pertengahan setiap siklus seksual bulanan, satu ovum dikeluarkan dari folikel ovarium ke dalam rongga abdomen di dekat ujung-ujung berfimbria yang terbuka pada kedua tuba fallopi. Ovum ini kemudian bergerak melewati salah satu tuba fallopi menuju uterus; jika ovum tersebut sudah dibuahi oleh sperma, akan tertanam dalam uterus, tempat ovum tersebut berkembang menjadi fetus, plasenta, dan membran fetus dan akhir nya menjadi bayi.

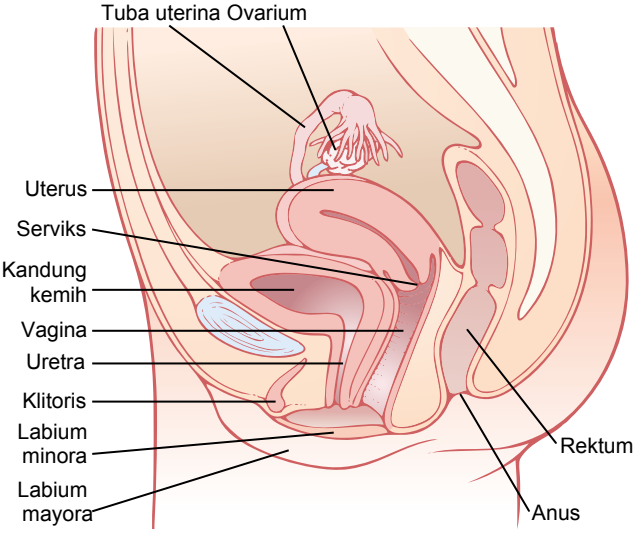
Selama masa kehidupan fetus, permukaan luar ovarium ditutupi oleh *epitel germinativum*, yang secara embriologis berasal dari epitel krista germinativum. Ketika janin perempuan berkembang, *ova primordial* akan berdiferensiasi dari epitel germinativum dan bermigrasi ke dalam substansi korteks ovarium. Masing-masing ovum kemudian mengumpulkan di sekitarnya suatu lapisan terdiri atas sel-sel berbentuk kumparan dari *stroma* ovarium (jaringan penyokong ovarium) dan menyebabkan sel-sel tersebut memiliki ciri-ciri epiteloid; epitel khusus tersebut kemudian dinamakan *sel granulosa*. Ovum yang dikelilingi oleh selapis sel granulosa itu disebut *folikel primordial*. Pada tahap ini ovum masih belum matang, membutuhkan dua pembagian sel lagi sebelum dapat dibuahi oleh sperma. Pada tahap ini, ovum itu disebut *oosit primer*.

Selama tahun-tahun reproduksi manusia dewasa, antara usia sekitar 13 sampai 46 tahun, 400 sampai 500 folikel primordial cukup berkembang untuk melepaskan ova-satu buah setiap bulan; sisanya berdegenerasi (menjadi *atretik*). Pada akhir kemampuan reproduksi (saat *menopause*), hanya tersisa sedikit folikel primordial di dalam ovarium, dan bahkan folikel tersebut kemudian segera berdegenerasi.

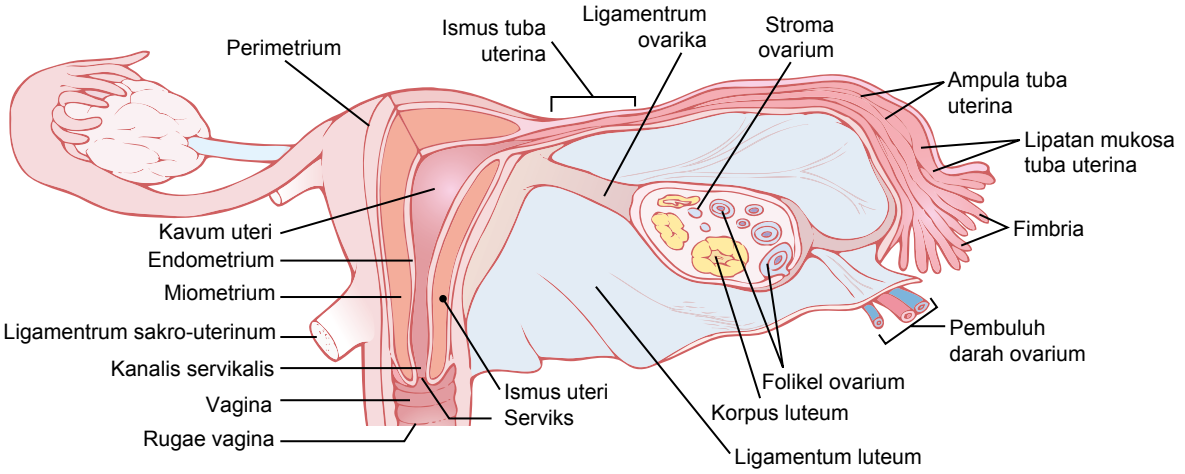
## Sistem Hormon Perempuan

Sistem hormon perempuan, seperti pada laki-laki, terdiri atas tiga hierarki hormon sebagai berikut.

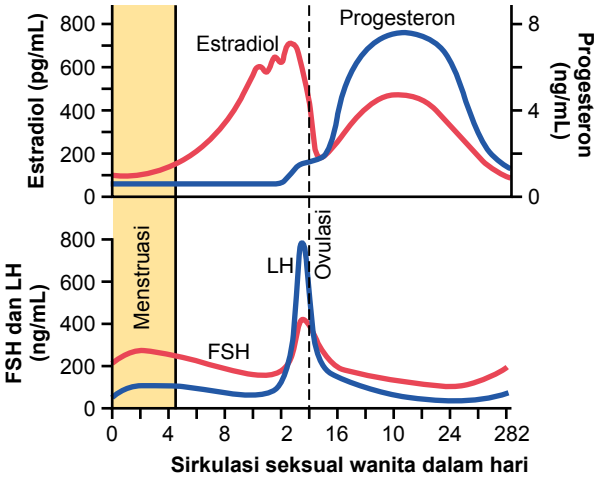
1. Hormon yang dikeluarkan hipotalamus, *hormon pelepas-gonadotropin* (GnRH).
2. Hormon eks hipofisis anterior, *hormon perangsang* folikel (FSH) dan *hormon luteinisasi* (LH), keduanya disekresi sebagai respons terhadap pelepasan GnRH dari hipotalamus.
3. Hormon-hormon ovarium, *estroen Ā*dan *progesteron*, yang disekresi oleh ovarium sebagai respons terhadap kedua hormon seks perempuan dari kelenjar hipofisis anterior.




**Gambar 81-1** Organ-organ perempuan




**Gambar 81-2** Struktur bagian dalam uterus, ovarium, dan tuba uterina. (Digambar ulang dari Guyton AC: *Physiology of the Human Body*, 6' ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)




**Gambar 81-3** Perkiraan konsentrasi gonadotropin plasma dan hormon-hormon ovarium selama siklus seks normal perempuan. FSH, hormon perangsang folikel; LH, hormon luteinisasi.

Berbagai macam hormon ini disekresi dengan kecepatan yang sangat berbeda pada berbagai bagian yang berbeda dari siklus seks bulanan perempuan tersebut. Gambar 81-3 menunjukkan perkiraan perubahan konsentrasi hormon-hormon gonadotropik hipofisis anterior FSH dan LH (dua kurva bawah), serta hormon-hormon ovarium, estradiol (estrogen) dan progesteron (dua kurva atas).

Jumlah GnRH yang dilepaskan dari hipotalamus meningkat dan menurun tidak begitu cepat selama siklus seksual bulanan. GnRH disekresi dalam semburan-semburan pendek rata-rata sekali setiap 90 menit, seperti yang terjadi pada laki-laki.

## Siklus Ovarium Bulanan; Fungsi Hormon-Hormon Gonadotropik

Tahun-tahun reproduksi normal perempuan ditandai dengan perubahan ritmis bulanan pada kecepatan sekresi hormon-hormon perempuan serta perubahan fisik yang sesuai pada ovarium dan organ-organ seks lainnya. Pola ritmis ini disebut *siklus seksual bulanan perempuan* (atau *siklus menstruasi*, walaupun kurang tepat). Durasi siklus rata-rata 28 hari. Pada sebagian perempuan, siklus dapat berlangsung sesingkat 20 hari atau selama 45 hari, walaupun panjang siklus yang abnormal kerap kali berkaitan dengan penurunan kesuburan.

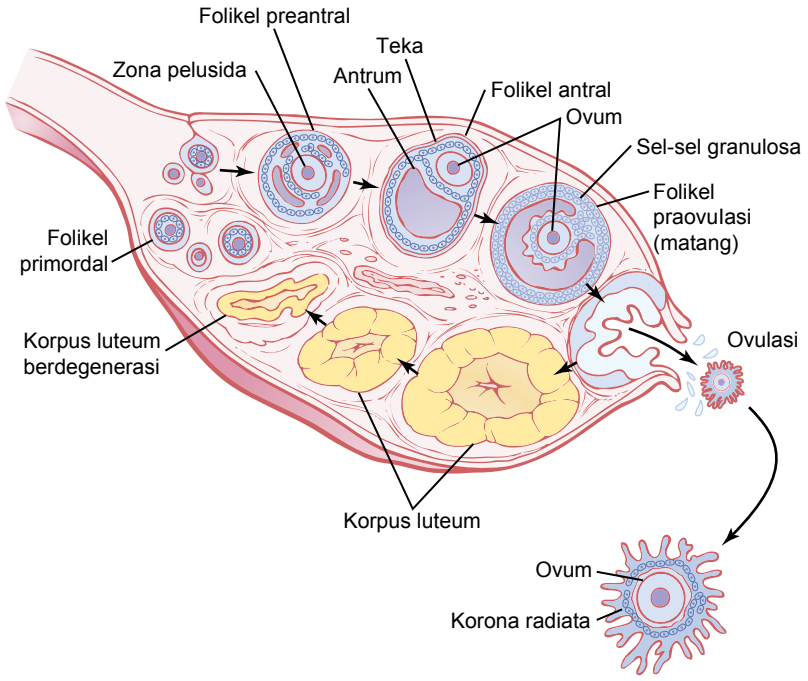
Terdapat dua akibat yang bermakna dari siklus seks perempuan. Pertama, hanya *satu ovum* yang biasanya dilepaskan dari ovarium setiap bulan, sehingga biasanya hanya ada satu janin yang mulai berkembang pada satu waktu. Kedua, endometrium uterus dipersiapkan terlebih dulu untuk implantasi ovum yang telah dibuahi pada saat tertentu dalam bulan tersebut.

### Hormon-Hormon Gonadotropik dan Pengaruhnya pada Ovarium

Perubahan ovarium yang terjadi selama siklus seks bergantung seluruhnya pada hormon-hormon gonadotropik, *FSH* dan *LH*, yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. Tanpa hormon-hormon tersebut ovarium tetap tidak aktif, yaitu pada masa kanak-kanak, ketika hampir tidak ada hormon-hormon gonadotropik hipofisis yang disekresi. Pada usia 9 sampai 12 tahun, hipofisis secara progresif mulai menyekresi lebih banyak FSH dan LH, yang menyebabkan dimulainya siklus seks bulanan normal yang terjadi antara usia 11 dan 15 tahun. Periode perubahan ini disebut *pubertas*, dan saat terjadinya siklus menstruasi pertama disebut *menarke*. FSH maupun LH merupakan glikoprotein kecil dengan berat molekul sekitar 30.000.

Dalam setiap bulan siklus seks perempuan, terjadi peningkatan dan penurunan siklus FSH maupun LH, seperti diperlihatkan pada bagian bawah Gambar 81-3. Variasi siklus ini menyebabkan terjadinya perubahan siklus ovarium, yang akan dijelaskan di bagian berikutnya.

Baik FSH maupun LH merangsang sel target ovarium dengan cara berikatan dengan. reseptor FSH dan LH yang sangat spesifik di membran sel target ovarium. Selanjutnya, reseptor yang diaktifkan tersebut meningkatkan kecepatan sekresi sel dan biasanya sekaligus meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi sel. Hampir semua efek perangsangan ini dihasilkan dari *aktivasi sistem caraka kedua siklus adenosin monofosfat* da-




**Gambar 81-4** Tahap-tahap pertumbuhan folikel dalam ovarium, juga memperlihatkan pembentukan korpus luteum.

lam sitoplasma sel, yang menyebabkan pembentukan *protein kinase* dan berbagai *fosforilasi enzim-enzim kunci* yang merangsang sintesis hormon seks, seperti yang telah dijelaskan di Bab 74.

## Pertumbuhan Folikel—Fase "Folikular" Siklus Ovarium

Gambar 81-4 memperlihatkan tahap-tahap progresif pertumbuhan folikel di ovarium. Ketika seorang anak perempuan dilahirkan, tiap ovum diselubungi oleh selapis sel granulosa; ovum, dengan selubung sel granulosa tersebut, disebut *folikel primordial,* seperti diperlihatkan pada gambar. Sepanjang masa kanak-kanak, sel-sel granulosa diyakini berfungsi memberi makanan untuk ovum dan untuk menyekresi *suatu faktor penghambat pematangan oosit,* yang membuat ovum tetap tertahan dalam keadaan primordial, dalam tahap profase pembelahan meiosis. Kemudian, sesudah pubertas, ketika FSH dan LH dari kelenjar hipofisis anterior mulai disekresi dalam jumlah yang cukup, seluruh ovarium, bersama dengan sebagian folikel di dalamnya, mulai tumbuh.

Tahap pertama pertumbuhan folikel berupa pembesaran sedang dari ovum, yang diameternya meningkat menjadi dua sampai tiga kali lipat. Kemudian diikuti dengan pertumbuhan lapisan sel-sel granulosa tambahan di sebagian folikel; folikel-folikel ini dikenal sebagai *folikel primer*.

**Perkembangan Folikel Antral dan Vesikular.** Selama beberapa hari pertama setiap siklus seks bulanan perempuan, konsentrasi FSH maupun LH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior meningkat sedikit menjadi sedang, dengan peningkatan FSH yang sedikit lebih besar daripada LH dan lebih awal beberapa hari dari LH. Hormon-hormon ini, khususnya FSH, mempercepat pertumbuhan 6 sampai 12 folikel primer setiap bulan. Efek awalnya adalah proliferasi sel-sel granulosa yang berlangsung cepat, sehingga meningkatkan lebih banyak lagi lapisan sel-sel tersebut. Selain itu, sel-sel berbentuk kumparan yang berasal dari interstisium ovarium berkumpul menjadi beberapa lapisan di luar sel granulosa, membentuk massa sel kedua yang disebut *teka*. Teka terbagi menjadi dua lapisan. Di dalam *teka interna*, sel-selnya mempunyai karakteristik epitelium yang mirip dengan sel-sel granulosa dan menjadi mampu untuk menyekresi hormon steroid seks tambahan (estrogen dan progesteron). Lapisan luar, *teka eksterna*, berkembang menjadi kapsul jaringan ikat yang sangat vaskular yang menjadi kapsul folikel yang sedang tumbuh.

Sesudah tahap proliferasi aal Ā pertumbuhan, yang berlangsung selama beberapa hari, massa sel granulosa menyekresi *cairan folikular* yang mengandung estrogen dalam konsentrasi tinggi, salah satu hormon seks perempuan yang penting (akan dibahas kemudian). engumpulan Ā cairan ini menyebabkan munculnya *antrum* di dalam massa sel granulosa, seperti tampak pada Gambar 81-4.

Pertumbuhan Ā aal Ā folikel primer sampai tahap antral dirangsang oleh FSH saja. emudian Ā terjadi pertumbuhan yang sangat cepat, folikel yang lebih besar lagi yang disebut *folikel vesikular*. ercepatan Ā pertumbuhan ini terjadi sebagai berikut Ā () Ā strogen Ā disekresi ke dalam folikel dan menyebabkan sel-sel granulosa membentuk sejumlah reseptor FSH yang semakin banyak Ā keadaan ini menyebabkan efek umpan balik positif karena estrogen membuat sel-sel granulosa makin sensitif terhadap FSH. () Ā FSH dari hipofisis dan estrogen bergabung untuk memacu reseptor L Ā pada sel-sel granulosa, sehingga terjadi rangsangan L Ā di samping rangsangan FSH dan menyebabkan peningkatan sekresi folikular yang lebih cepat lagi. () Ā strogen Ā folikel yang meningkat ditambah dengan L Ā kelenjar hipofisis anterior yang meningkat tersebut bekerjasama menyebabkan proliferasi sel-sel teka folikular disamping meningkatkan sekresinya.

Sejak folikel antral mulai tumbuh, pertumbuhannya terjadi sangat. cepat. Diameter ovum juga membesar tiga sampai empat

kali lipat lagi, menghasilkan peningkatan diameter ovum total menjadi 10 kali lipat, atau peningkatan massa sebesar 1.000 kali lipat. Selama folikel membesar, ovum tetap tertanam di dalam massa sel granulosa yang terletak pada sebuah kutub folikel.

**Hanya Satu Folikel yang Matang Penuh Setiap Bulan, dan Sisanya Mengalami Atresia.** Setelah pertumbuhan selama satu minggu atau lebih tetapi sebelum terjadi ovulasi salah satu folikel mulai tumbuh melebihi yang lain; sisa 5 sampai 11 folikel yang sedang tumbuh berinvolusi (suatu proses yang disebut *atresia*), dan folikel-folikel tersebut dikatakan menjadi *atretik*.

Penyebab atresia masih belum diketahui, tetapi didalilkan sebagai berikut: Jumlah besar estrogen yang berasal dari folikel yang tumbuh paling cepat tersebut bekerja pada hipotalamus untuk menekan peningkatan lebih jauh sekresi FSH oleh kelenjar hipofisis anterior, sehingga menghambat pertumbuhan lebih jauh folikel-folikel yang kurang berkembang. Oleh karena itu, folikel yang paling besar tumbuh terus karena efek-efek umpan balik positif intrinsiknya, sementara semua folikel yang lain berhenti tumbuh dan benar-benar berinvolusi.

Proses atresia tersebut penting, karena biasanya peristiwa tersebut memungkinkan hanya satu folikel tumbuh sampai cukup besar untuk berovulasi setiap bulan; hal ini mencegah lebih dari satu anak yang berkembang dalam setiap kehamilan. Folikel tunggal tersebut mencapai diameter 1 sampai 1,5 cm pada saat ovulasi dan disebut *folikel matang*.

## Ovulasi

Ovulasi pada perempuan dengan siklus seks perempuan normal 28 hari terjadi pada 14 hari sesudah menstruasi dimulai. Tidak lama sebelum ovulasi, dinding luar folikel yang menonjol membengkak dengan cepat, dan daerah kecil pada bagian tengah kapsul folikular, yang disebut *stigma*, menonjol seperti puting. Kira-kira 30 menit kemudian, cairan mulai merembes dari folikel melalui stigma, dan sekitar 2 menit kemudian, stigma akan robek cukup besar, menyebabkan cairan yang lebih kental, yang menempati bagian tengah folikel, mengalami evaginasi keluar. Cairan kental ini membawa bersamanya ovum yang diselubungi oleh massa terdiri dari beberapa ribu sel granulosa kecil, disebut *korona radiata*.

**Lonjakan LH Penting dalam Ovulasi.** LH diperlukan untuk pertumbuhan akhir folikel dan ovulasi. Tanpa hormon ini, walaupun FSH tersedia dalam jumlah besar, folikel tidak akan berkembang ke tahap ovulasi.

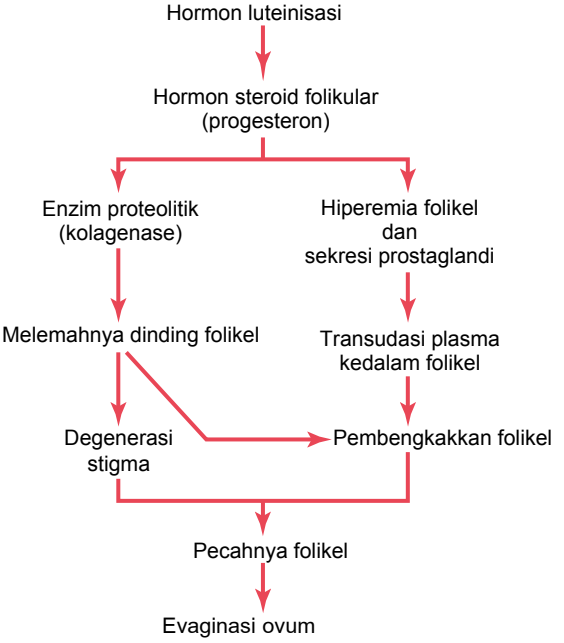
Sekitar 2 hari sebelum ovulasi (karena alasan yang masih belum dimengerti seluruhnya, tetapi akan dibahas lebih detail di bab in, kecepatan sekresi LH oleh kelenjar hipofisis anterior meningkat dengan pesat, menjadi 6 sampai 10 kali lipat dan mencapai puncaknya sekitar 16 jam sebelum ovulasi. FSH juga meningkat kira-kira dua sampai tiga kali lipat pada saat bersamaan,dan FSH dan LH akan bekerja secara sinergistik menyebabkan pembengkakan folikel yang berlangsung cepat selama beberapa hari sebelum ovulasi. LH juga mempunyai efek khusus terhadap sel granulosa dan sel teka, yaitu mengubah kedua jenis sel tersebut terutama menjadi sel penyekresi progesteron. Oleh karena itu, kecepatan sekresi estrogen mulai menurun kira-kira 1 hari sebelum ovulasi, sementara progesteron yang meningkat mulai disekresi

Dalam lingkungan inilah terjadi ovulasi, yaitu (1) pertumbuhan folikel yang berlangsung cepat, (2) berkurangnya sekresi estrogen sesudah fase sekresi estrogen berlebihan yang berlangsung lama, dan (3) dimulainya sekresi progesteron. Tanpa adanya lonjakan hormon LH praovulasi, ovulasi tidak akan berlangsung.

**Permulaan Ovulasi.** Gambar 81-5 memperlihatkan skema permulaan ovulasi, menunjukkan peran jumlah besar LH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. LH tersebut menyebabkan sekresi cepat hormon-hormon steroid folikular yang mengandung progesteron. Dalam waktu beberapa jam akan berlangsung dua peristiwa, keduanya dibutuhkan untuk ovulasi: (1) *Teka eksterna* (kapsul folikel) mulai melepaskan enzim proteolitik dani lisosom, yang mengakibatkan pelarutan dinding kapsul folikular dengan alcibat melemahnya dinding, menyebabkan pembengkakan lebih jauh seluruh folikel dan degenerasi stigma. (2) Secara bersamaan terjadi pertumbuhan cepat pembuluh darah baru ke dalam dinding folikel, dan pada saat yang sama, prostaglandin (hormon setempat yang menyebabkan vasodilatasi) disekresi ke dalam jaringan folikular. Kedua efek ini akan mengakibatkan transudasi plasma ke dalam folikel, yang menambah pembengkakan folikel. Akhirnya, gabungan pembengkakan folikel dan degenerasi stigma yang terjadi bersamaan mengakibatkan pecahnya folikel disertai pengeluaran ovum.

## Korpus Luteum—Fase "Luteal" Siklus Ovarium

Beberapa jam pertama sesudah ovum dikeluarkan dani folikel, sel-sel granulosa dan teka interna yang tersisa berubah dengan cepat menjadi *sel lutein*. Diameter sel-sel ini membesar dua kali atau lebih dan terisi dengan inklusi lipid yang memberi tampi-




**Gambaran 81-5** Postulat mekanisme ovulasi

lan kekuningan. Proses ini disebut *luteinisasi*, dan seluruh massa sel bersama-sama disebut *korpus luteum*, yang diperlihatkan pada Gambar 81-4. Suplai vaskular yang berkembang dengan baik juga tumbuh ke dalam korpus luteum.

Sel-sel granulosa dalam korpus luteum membentuk retikulum endoplasma halus intrasel yang luas, yang menghasilkan sejumlah besar hormon seks perempuan progesteron dan estrogen (lebih banyak progesteron daripada estrogen selama fase luteal). *Sel-sel teka* terutama lebih membentuk hormon androgen, *androstenedion* dan *testosteron* daripada hormon seks perempuan. Akan tetapi, sebagian besar hormon-hormon tersebut juga akan dikonversi oleh enzim *aromatase* di sel-sel granulosa menjadi hormone-hormon estrogen, yaitu hormon-hormon perempuan.

Korpus luteum normalnya tumbuh menjadi berdiameter kira-kira 1,5 cm, yang dicapai dalam waktu 7 sampai 8 hari setelah ovulasi. Kemudian korpus luteum mulai berinvolusi dan akhirnya kehilangan fungsi sekresi juga sifat warna kekuningan lipidnya dalam waktu kira-kira 12 hari setelah ovulasi, menjadi *korpus albikans;* selama beberapa minggu berikutnya, korpus albikans akan digantikan oleh jaringan ikat dan dalam beberapa bulan akan diserap.

**Fungsi Luteinisasi LH.** Perubahan sel granulosa dan sel teka menjadi sel lutein sangat bergantung terutama pada LH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. Pada kenyataannya, fungsi inilah yang menyebabkan LH mendapat julukan "luteinisasi," untuk "kekuningan." Luteinisasi juga bergantung pada pelepasan ovum dani folikel. Suatu hormon setempat yang masih belum diketahui karakternya di cairan folikel, yang disebut *faktor penghambat-luteinisasi*, tampaknya berfungsi menahan proses luteinisasi sampai sesudah ovulasi.

**Sekresi Korpus Luteum: Fungsi Tambahan LH.** Korpus luteum adalah organ yang sangat sekretorik, yang menyekresi sejumlah besar *progesteron* dan *estrogen*. Segera setelah LH (terutama yang disekresi pada lonjakan ovulasi) bekerja pada sel granulosa dan sel teka untuk menyebabkan luteinisasi, maka sel-sel lutein yang baru terbentuk tampaknya diprogram untuk mengikuti tahapan yang sudah diatur yaitu (1) proliferasi, (2) pembesaran, dan (3) sekresi, diikuti oleh (4) degenerasi. Semua itu terjadi dalam waktu 12 hari. Kita akan melihat pada pembahasan mengenai kehamilan di Bab 82 bahwa hormon lain yang bersifat hampir sama dengan LH, yaitu *gonadotropin korionik,* yang disekresi oleh plasenta, dapat bekerja pada korpus luteum untuk memperpanjang kelangsungan hidupnya biasanya dipertahankan untuk sekurang-kurangnya 2 sampai 4 bulan pertama kehamilan.

**Involusi Korpus Luteum dan Timbulnya Siklus Ovarium Berikutnya.** Estrogen khususnya dan progesteron dalam jumlah lebih sedikit, yang disekresi oleh korpus luteum selama tahap luteal siklus ovarium, mempunyai efek umpan balik yang kuat terhadap kelenjar hipofisis anterior untuk mempertahankan kecepatan sekresi FSH maupun LH yang rendah.

Selain itu, sel lutein menyekresi sejumlah kecil hormon *inhibin*, yang sama dengan inhibin yang disekresi oleh sel Sertoli dari testes laki-laki. Hormon ini menghambat sekresi kelenjar hipofisis anterior, khususnya sekresi FSH. Terjadi konsentrasi FSH dan LH dalam darah yang rendah, dan hilangnya hormon-hormon ini akhirnya menyebabkan korpus luteum berdegenerasi secara menyeluruh, suatu proses yang disebut *involusi* korpus luteum.

Involusi terakhir biasanya terjadi pada akhir hampir tepat 12 hari masa hidup korpus luteum, yaitu sekitar hari ke-26 siklus seks perempuan normal, 2 hari sebelum menstruasi dimulai. Pada saat in penghentian tiba-tiba sekresi estrogen, progesteron, dan inhibin dari korpus luteum menghilangkan hambatan umpan balik kelenjar hipofisis anterior, memungkinkan kelenjar meningkatkan sekresi FSH dan LH kembali. FSH dan LH merangsang pertumbuhan folikel baru, memulai sildus ovarium yang baru. Penghentian sementara sekresi progesteron dan estrogen ini juga menyebabkan menstruasi oleh uterus, seperti yang akan dijelaskan kemudian.

### Ringkasan

Kira-kira setiap 28 hari, hormon gonadotropik kelenjar hipofisis anterior menyebabkan sekitar 8 sampai 12 folikel baru mulai berkembang di ovarium. Satu dari folikel ini akhirnya menjadi "matang" dan berovulasi pada hari ke-14 siklus seks. Selama pertumbuhan folikel disekresi terutama estrogen.

Sesudah ovulasi, sel-sel sekretorik pada folikel berovulasi berkembang menjadi korpus luteum yang menyekresi sejumlah besar kedua hormon utama perempuan, progesteron dan estrogen. Dua minggu kemudian, korpus luteum berdegenerasi, sedangkan hormon ovarium yaitu estrogen dan progesteron akan sangat berkurang jumlahnya dan akan terjadi menstruasi. Keadaan ini diikuti dengan siklus ovarium yang baru.

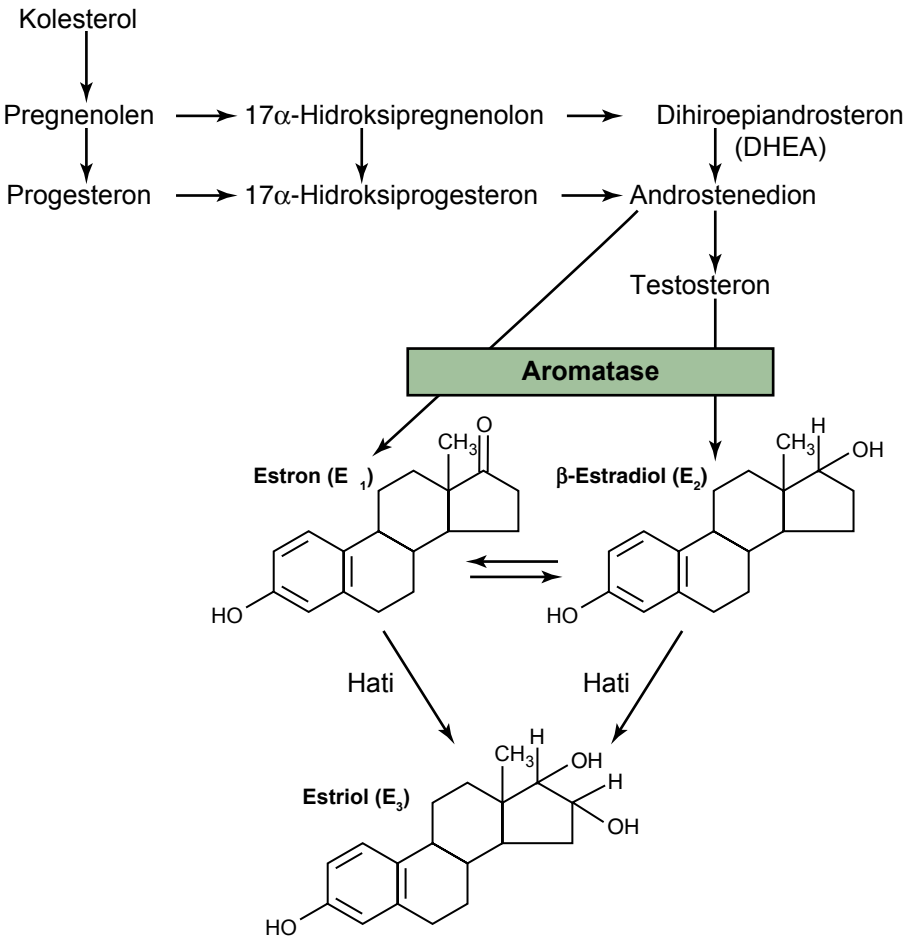
## Fungsi Hormon-Hormon Ovarium-Estradiol dan Progesteron

Kedua jenis hormon seks ovarium adalah estrogen dan progestin. Sejauh ini yang paling penting dari estrogen adalah hormon estradiol dan yang paling penting dari progestin adalah progesteron. Estrogen terutama meningkatkan proliferasi dan pertumbuhan sel-sel khusus di dalam tubuh yang berperan dalam perkembangan sebagian besar karakteristik seks sekunder perempuan. Progestin berfungsi terutama untuk mempersiapkan uterus pada kehamilan dan payudara untuk laktasi.

### Sifat Kimia Hormon-Hormon Seks

**Estrogen.** Pada perempuan normal *yang tidak hamil,* estrogen disekresi dalam jumlah berarti hanya oleh ovarium, walaupun juga disekresi dalam jumlah kecil oleh korteks adrenal. Selama kehamilan, estrogen dalam jumlah yang sangat besar juga disekresi oleh plasenta, seperti yang dibahas di Bab 82.

Hanya tiga jenis estrogen yang ada dalam jumlah bermakna di dalam plasma perempuan: β-estradiol, estron, dan *estriol,* rumusnya dapat dilihat pada Gambar 81-6. Estrogen utama yang disekresi oleh ovarium adalah βestradiol. Estron juga disekresi dalam jumlah kecil tetapi sebagian besar estron




**Gambar 81-6** Sintesis hormon-hormon utama perempuan. Struktur kimia hormon-hormon prekursor, termasuk progesteron, diperlihatkan pada Gambar 77-2.

dibentuk di jaringan perifer dari androgen yang disekresi oleh korteks adrenal dan oleh sel teka ovarium. Estriol adalah estrogen yang lemah; merupakan produk oksidasi yang berasal baik dari estradiol maupun estron, dengan pengubahan yang terjadi terutama di hati.

Potensi estrogenik β–estradiol adalah 12 kali lebih besar dari estron dan 80 kali lebih besar dari estriol. Dengan mengingat potensi relatif in tampak bahwa efek estrogenik total P-estradiol biasanya beberapa kali lipat dari kedua hormon yang lain bersama-sama. Oleh karena itu, β–estradiol dianggap sebagai estrogen utama, walaupun efek estrogenik estron juga tidak dapat diabaikan.

**Progestin.** Sejauh ini yang paling penting dani progestin adalah progesteron. Akan tetapi, sejumlah kecil progestin lain, yaitu I7-*a*-hidroksiprogesteron, disekresi bersama dengan progesteron dan mempunyai efek yang pada dasarnya sama. Namun, untuk praktisnya, biasanya progesteron dianggap sebagai satu-satunya progestin yang penting.

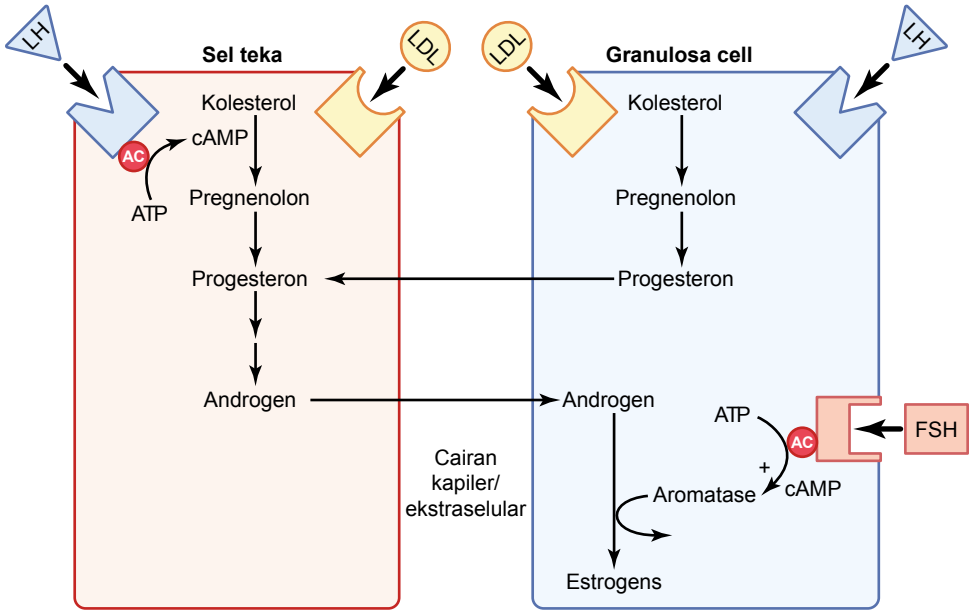
Pada perempuan normal yang tidak hamil, progesteron disekresi dalam jumlah cukup banyak hanya dalam paruh akhir dari setiap siklus ovarium, saat hormon ini disekresi oleh korpus luteum.

Seperti yang akan kita lihat di Bab 82, sejumlah besar progesteron juga disekresi oleh plasenta selama kehamilan, khususnya sesudah bulan keempat kehamilan.

**Sintesis Estrogen dan Progestin.** Perhatikan rumus kimia estrogen dan progesteron pada Gambar 81-6, bahwa keduanya adalah steroid. Keduanya disintesis di ovarium terutama dari kolesterol yang berasal dari darah, tetapi juga dalam jumlah kecil, diperoleh dari asetil koenzim A, yang molekul multipelnya dapat berkombinasi membentuk inti steroid yang cocok.

Selama sintesis, terutama progesteron dan hormon-hormon androgen (testosteron dan androstenedion) akan disintesis lebih dahulu; baru kemudian, selama fase folikular siklus ovarium, sebelum kedua hormon awal ini keluar dari ovarium, hampir semua androgen dan sebagian besar progesteron diubah menjadi hormon-hormon estrogen oleh enzim aromatase di sel-sel granulosa. Oleh karena sel-sel teka tidak memiliki aromatase, sel-sel tersebut tidak dapat mengubah androgen menjadi estrogen. Namun, hormon-hormon androgen berdifusi ke luar sel-sel teka, masuk ke dalam sel-sel granulosa yang berdekatan, tempat hormon-hormon tesebut diubah menjadi hormon-hormon estrogen oleh aromatase, yang aktivitasnya dirangsang oleh FSH (Gambar 81-7).

Selama fase luteal pada siklus, terlalu banyak progesteron yang dibentuk untuk dapat diubah seluruhnya, yang menyebabkan sekresi progesteron yang banyak ke dalam sirkulasi darah pada saat itu. Selain itu, sekitar seperlimabelas jumlah testosteron disekresi ke dalam plasma perempuan oleh ovarium seperti halnya yang disekresi ke dalam plasma laki-laki oleh testes.




**Gambar 81-7** Interaksi sel-sel teka folikular dengan sel-sel granulosa folikular untuk menghasilkan estrogen. Sel-sel teka, di bawah kendali hormon tuteinisasi (*luteinizing hormone* [LHD]), menghasilkan hormon-hormon androgen yang berdifusi masuk ke dalam sel-sel granulosa. Pada folikel-folikel matang hormon perangsang folikel (*follicle stimulating hormone* [FSH]) bekerja pada sel-sel granulosa untuk merangsang aktivitas aromatase yang mengubah hormon- hormon androgen menjadi hormon-hormon estrogen. AC, adenilat siklase; ATP, adenosin trifosfat; cAMP, adenosin monofosfat siklik; LDL, Eipoprotein densitas rendah.

**Estrogen dan Progesteron Diangkut di Dalam Darah Berikatan dengan Protein Plasma.** Estrogen maupun progesteron keduanya diangkut dalam darah berikatan terutama dengan albumin plasma dan dengan globulin khusus pengikat estrogen dan progesteron. Ikatan antara hormon-hormon ini dan protein plasma umumnya kurang erat sehingga dengan cepat hormon ini dilepaskan ke jaringan dalam waktu sekitar 30 menit.

**Fungsi Hati pada Degradasi Estrogen.** Hati mengonjugasi estrogen untuk membentuk glukuronida dan sulfat, dan sekitar seperlima dari produk konjugasi ini diekskresi ke dalam empedu; sebagian besar sisanya diekskresi ke dalam urine. Hati juga mengubah estrogen poten, estradiol, dan estron menjadi estriol estrogen yang sama sekali tidak poten. Oleh karena itu, berkurangnya fungsi hati sesungguhnya meningkatkan aktivitas estrogen dalam tubuh, yang kadang-kadang menimbulkan *hiperestrinisme.*

**Nasib Progesteron.** Dalam waktu beberapa menit sesudah sekresi, hampir semua progesteron didegradasi menjadi steroid lain yang tidak mempunyai efek progestasional. Serupa dengan estrogen, hati sangat penting untuk degradasi metabolik ini.

Produk akhir yang utama dari degradasi progesteron adalah pregnandiol. Sekitar 10 persen progesteron ashi diekskresi dalam urine dalam bentuk in Oleh karena itu, dapat diperkirakan kecepatan pembentukan progesteron dalam tubuh dari kecepatan ekskresi ini.

## Fungsi Estrogen—Efeknya pada Karakteristik Seks Perempuan Primer dan Sekunder

Fungsi primer estrogen adalah untuk menimbulkan proliferasi sel dan pertumbuhan jaringan organ-organ seks serta berbagai jaringan lain yang berkaitan dengan reproduksi

**Efek Estrogen pada Uterus dan Organa Genitalia Eksterna Perempuan.** Selama masa kanak-kanak, estrogen disekresi hanya dalam jumlah kecil, tetapi pada saat pubertas, jumlah yang disekresi pada perempuan di bawah pengaruh hormon-hormon gonadotropin hipofisis meningkat sampai 20 kali lipat atau lebih. Pada saat ini, organ-organ seks perempuan berubah dari organ anak menjadi organ yang dimiliki seorang perempuan dewasa. Ovarium, tuba fallopi, uterus, dan vagina, semuanya bertambah besar beberapa kali. Selain itu, genitalia eksterna membesar, dengan deposisi lemak pada mons pubis dan labia mayora disertai pembesaran labia minora.

Selain itu, estrogen mengubah epitel vagina dani tipe kuboid menjadi bertingkat, yang jauh lebih tahan terhadap trauma dan infeksi daripada epitel sel kuboid sebelum pubertas. lnfeksi vagina pada anak sering dapat disembuhkan dengan pemberian estrogen hanya karena estrogen dapat meningkatkan ketahanan epitel vagina.

Selama beberapa tahun pertama sesudah pubertas, ukuran uterus meningkat menjadi dua sampai tiga kali lipat, tetapi yang lebih penting daripada bertambahnya ukuran uterus adalah perubahan yang berlangsung pada endometrium uterus di bawah pengaruh estrogen. Estrogen menyebabkan terjadinya proliferasi yang nyata pada stroma endometrium dan sangat meningkatkan perkembangan kelenjar endometrium, yang nantinya akan membantu memberi nutrisi bagi ovum yang berimplantasi. Efek ini akan dibahas kemudian di bab yang berkaitan dengan siklus endometrium.

**Efek Estrogen pada Tuba Fallopi.** Pengaruh estrogen pada mukosa yang melapisi tuba fallopi, sama seperti efeknya terhadap endometrium uterus. Estrogen menyebabkan jaringan kelenjar lapisan tersebut berproliferasi, dan yang penting, estrogen menyebabkan jumlah sel-sel epitel bersilia yang melapisi tuba fallopi bertambah banyak. Aktivitas silia juga sangat meningkat. Silia tersebut selalu bergerak ke arah uterus,

yang membantu mendorong ovum yang telah dibuahi ke arah uterus.

**Efek Estrogen pada Payudara.** Payudara primordial, baik pada perempuan maupun laki-laki pada dasarnya sama. Nyatanya, di bawah pengaruh hormon-hormon yang tepat, payudara laki-laki selama 2 dekade pertama kehidupan dapat berkembang sehingga cukup untuk memproduksi susu seperti halnya pada payudara perempuan.

Estrogen menyebabkan (1) perkembangan jaringan stroma payudara, (2) pertumbuhan sistem duktus yang luas, dan (3) deposit lemak di payudara. Lobulus dan alveoli payudara berkembang sedikit di bawah pengaruh estrogen saja, tetapi progesteron dan prolaktinlah yang menyebabkan terjadinya pertumbuhan dan fungsi yang nyata struktur-struktur tersebut.

Ringkasnya, estrogen memulai pertumbuhan payudara dan alat-alat pembentuk air susu payudara. Estrogen juga berperan pada pertumbuhan karakteristik dan penampilan luar payudara perempuan dewasa. Akan tetapi, estrogen tidak menyelesaikan tugasnya dalam mengubah payudara menjadi organ yang memproduksi susu.

**Efek Estrogen pada Tulang Rangka.** Estrogen menghambat aktivitas osteoklastik di tulang sehingga merangsang pertumbuhan tulang. Seperti telah dibahas dalam Bab 79, paling tidak sebagian dari efek ini disebabkan oleh rangsang *osteoprotegerin,* yang juga dinamakan *faktor penghambat genesis,* suatu sitokin yang menghambat resorpsi tulang. Pada masa pubertas, ketika perempuan masuk ke masa reproduksi, laju pertumbuhan tinggi badannya menjadi cepat selama beberapa tahun. Akan tetapi, estrogen mempunyai efek poten lain terhadap pertumbuhan tulang rangka. Estrogen menyebabkan terjadinya penggabungan epifisis dengan batang tulang panjang. Efek estrogen ini pada perempuan jauh lebih kuat dibandingkan dengan efek serupa dari testosteron pada laki-laki. Akibatnya, pertumbuhan perempuan biasanya terhenti beberapa tahun lebih cepat daripada pertumbuhan laki-laki. *Eunuch* (kasim—pent.) perempuan, yang sama sekali tidak memproduksi estrogen biasanya tumbuh beberapa inci lebih tinggi daripada perempuan dewasa normal, karena epifisisnya tidak menyatu pada waktu yang normal.

**Osteoporosis Tulang Akibat Kekurangan Estrogen pada Lansia.** Sesudah menopause, hampir tidak ada estrogen yang disekresi oleh ovarium. Kekurangan estrogen ini dapat menyebabkan (1) meningkatnya aktivitas osteoklastik pada tulang, (2) berkurangnya matriks tulang, dan (3) berkurangnya deposit kalsium dan fosfat tulang. Pada sebagian perempuan, efek ini sangat hebat, sehingga menyebabkan *osteoporosis,* yang meledibahas pada Bab 79. Oleh karena osteoporosis dapat sangat mahkan tulang dan menyebabkan fraktur tulang, khususnya fraktur vertebra, maka banyak perempuan pascamenopause mendapat perawatan profilaksis dengan penggantian estrogen untuk mencegah efek osteoporosis.

**Estrogen Sedikit Meningkatkan Penyimpanan Protein.** Estrogen menyebabkan sedikit peningkatan total protein tubuh yang terbukti dari adanya keseimbangan nitrogen yang sedikit positif apabila diberikan estrogen. Keadaan ini terutama dihasilkan dari efek pemacu pertumbuhan dari estrogen pada organ-organ seks, tulang, dan beberapa jaringan tubuh lain. Peningkatan deposisi protein oleh testosteron lebih bersifat umum dan jauh lebih kuat daripada yang disebabkan oleh estrogen.

**Estrogen Meningkatkan Metabolisme Tubuh dan Penyimpanan Lemak.** Estrogen sedikit meningkatkan laju metabolisme seluruh tubuh, tetapi hanya kira-kira sepertiga dari efek peningkatan yang disebabkan oleh hormon seks laki-laki, yaitu testosteron. Estrogen juga menyebabkan peningkatan jumlah simpanan lemak dalam jaringan subkutan. Akibatnya, persentase lemak tubuh pada perempuan jauh lebih besar dibandingkan pada tubuh laki-laki, yang mengandung lebih banyak protein. Selain simpanan lemak pada payudara dan jaringan subkutan, estrogen menyebabkan simpanan lemak pada bokong dan paha, yang merupakan karakteristik sosok feminin.

**Estrogen Berpengaruh Sedikit pada Distribusi Rambut.** Estrogen tidak terlalu memengaruhi penyebaran rambut. Akan tetapi, rambut memang tumbuh di daerah pubis dan aksila sesudah pubertas. Androgen yang dibentuk dalam jumlah yang meningkat oleh kelenjar adrenal perempuan setelah pubertas adalah hormon yang terutama berperan.

**Efek Estrogen pada Kulit.** Estrogen menyebabkan kulit berkembang membentuk tekstur yang halus dan biasanya lembut, namun demikian, kulit perempuan lebih tebal daripada kulit seorang anak atau kulit perempuan yang dikastrasi. Estrogen juga menyebabkan kulit menjadi lebih vaskular; efek ini sering kali berkaitan dengan meningkatnya kehangatan kulit dan juga menyebabkan lebih banyak perdarahan pada permukaan yang terluka dibandingkan yang terjadi pada laki-laki.

**Efek Estrogen pada Keseimbangan Elektrolit.** Kemiripan sifat kimia hormon-hormon estrogenik dengan hormon-hormon adrenokorteks telah dijelaskan. Estrogen, seperti aldosteron dan beberapa hormon adrenokorteks lain, dapat menyebabkan terjadinya retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal. Efek estrogen ini normalnya ringan dan jarang bermakna, kecuali pada masa kehamilan, pembentukan estrogen dalam jumlah besar oleh plasenta dapat menyebabkan retensi cairan tubuh, seperti dibahas di Bab 82.

## Fungsi-Fungsi Progesteron

**Progesteron Merangsang Berbagai Perubahan Sekretorik di Uterus.** Sejauh ini fungsi progesteron yang paling penting adalah *untuk meningkatkan perubahan sekretorik pada endometrium uterus* selama paruh terakhir siklus seks bulanan perempuan, sehingga menyiapkan uterus untuk menerima ovum yang sudah dibuahi. Fungsi ini akan dibicarakan kemudian dalam kaitannya dengan siklus endometrium uterus.

Selain efek terhadap endometrium tersebut, progesteron juga menurunkan frekuensi dan intensitas kontraksi uterus, sehingga membantu mencegah terlepasnya ovum yang sudah berimplantasi.

**Efek Progesteron pada Tuba Fallopi.** Progesteron juga meningkatkan sekresi pada mukosa yang melapisi tuba fallopi. Sekresi ini dibutuhkan untuk nutrisi ovum yang telah dibuahi, dan sedang membelah, saat ovum bergerak dalam tuba fallopi sebelum berimplantasi.

**Progesteron Merangsang Perkembangan Payudara.** Progesteron meningkatkan perkembangan lobulus dan alveoli payudara, mengakibatkan sel-sel alveolar berproliferasi, membesar, dan menjadi bersifat sekretorik. Akan tetapi, progesteron tidak menyebabkan alveoli menyekresi air susu; seperti yang dibahas di Bab 82, air susu disekresi hanya sesudah payudara yang sudah siap dirangsang lebih lanjut oleh *prolaktin* kelenjar hipofisis anterior.

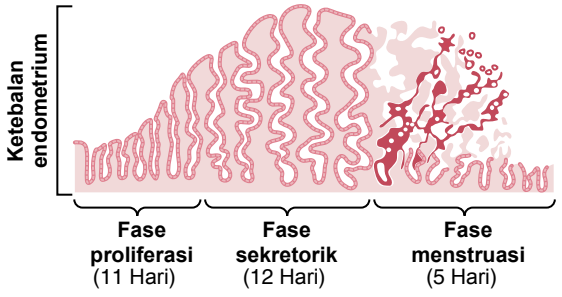
Progesteron juga menyebabkan payudara membengkak. Sebagian dari pembengkakan ini terjadi karena perkembangan sekretorik di lobulus dan alveoli, tetapi sebagian juga dihasilkan oleh peningkatan cairan di dalam jaringan.

## Siklus Bulanan Endometrium dan Menstruasi

Produksi siklus bulanan berulang dari estrogen dan progesteron oleh ovarium berkaitan dengan siklus endometrium pada pelapisan uterus yang bekerja melalui tahapan berikut ini: (1) proliferasi endometrium uterus; (2) perubahan sekretoris pada endometrium, dan (3) deskuamasi endometrium, yang dikenal sebagai *menstruasi*. Berbagai tahapan siklus endometrium diperlihatkan pada Gambar 81-8.

**Fase Proliferasi (Fase Estrogen) Slick's Endometrium, Terjadi Sebelum Ovulasi.** Pada awal setiap siklus seks bulanan, sebagian besar endometrium telah terdeskuamasi akibat menstruasi. Sesudah menstruasi, hanya selapis tipis stroma endometrium yang tertinggal, dan sel-sel epitel yang tertinggal adalah yang terletak di bagian lebih dalam yang tersisa dari kelenjar dan kripta endometrium. Di bawah pengaruh estrogen, yang disekresi dalam jumlah yang meningkat oleh ovarium selama bagian pertama siklus ovarium bulanan, sel-sel stroma dan sel epitel berproliferasi dengan cepat. Permukaan endometrium akan mengalami epitelisasi kembali dalam waktu 4 sampai 7 hari sesudah terjadinya menstruasi.

Kemudian, selama satu setengah minggu berikutnya, yaitu sebelum terjadi ovulasi, ketebalan endometrium sangat meningkat karena jumlah sel stroma bertambah banyak dan karena pertumbuhan kelenjar endometrium serta pembuluh darah baru yang progresif ke dalam endometrium. Pada saat ovulasi, endometrium mempunyai ketebalan 3 sampai 5 mm.




**Gambar 81-8** Fase pertumbuhan endometrium dan menstruasi pada setiap siklus seks bulanan perempuan.

Kelenjar endometrium, khususnya di daerah serviks, menyekresi mukus yang encer mirip benang. Benang mukus menyusun din di sepanjang kanalis servikalis, membentuk saluran yang membantu mengarahkan sperma ke arah yang tepat dari vagina menuju ke dalam uterus.

**Fase Sekretorik (Fase Progestasional) Siklus Endometrium, Terjadi Setelah Ovulasi.** Pada sebagian besar paruh akhir siklus bulanan, setelah ovulasi terjadi, progesteron dan estrogen bersama-sama disekresi dalam jumlah besar oleh korpus luteum. Estrogen menyebabkan sedikit proliferasi sel tambahan pada endometrium pada fase siklus ini, sedangkan progesteron menyebabkan pembengkakan yang nyata dan perkembangan sekretorik dari endometrium. Kelenjar semakin berkelok-kelok; kelebihan substansi sekresinya bertumpuk di dalam sel epitel kelenjar. Selain itu, sitoplasma sel-sel stroma meningkat, simpanan lipid dan glikogen sangat meningkat dalam sel stroma, dan suplai darah ke dalam endometrium meningkat lebih jauh sebanding dengan perkembangan aktivitas sekresi, dengan pembuluh darah yang menjadi sangat berkelok-kelok. Pada puncak fase sekretorik, sekitar 1 minggu setelah ovulasi, ketebalan endometrium sudah mencapai 5 sampai 6 mm.

Maksud keseluruhan semua perubahan endometrium ini adalah untuk menghasilkan endometrium yang sangat sekretorik, yang mengandung sejumlah besar cadangan nutrien untuk menyiapkan kondisi yang cocok untuk implantasi ovum *yang sudah dibuahi* selama paruh akhir siklus bulanan. Sejak sebuah ovum yang sudah dibuahi memasuki kavum uteri dari tuba fallopi (yang terjadi 3 sampai 4 hari setelah ovulasi) sampai saat ovum berimplantasi (7 sampai 9 hari setelah ovulasi), sekret uterus, yang disebut "susu uterus," menyediakan nutrisi bagi pembelahan awal ovum. Kemudian, segera setelah ovum berimplantasi di dalam endometrium, sel-sel trofoblas pada permukaan ovum yang berimplantasi (pada tahap blastokis) mulai mencerna endometrium dan mengabsorbsi zat-zat simpanan endometrium, dengan demikian menyediakan sejumlah besar nutrisi untuk embrio yang berimplantasi.

**Menstruasi.** Jika ovum tidak dibuahi, kira-kira 2 hari sebelum akhir siklus bulanan, korpus luteum di ovarium tiba-tiba berinvolusi, dan hormon-hormon ovarium (estrogen dan progesteron) menurun sampai kadar sekresi yang rendah, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 81-3. Terjadilah menstruasi.

Menstruasi disebabkan oleh berkurangnya estrogen dan progesteron, terutama progesteron, pada akhir siklus ovarium bulanan. Efek pertama adalah penurunan rangsang terhadap sel-sel endometrium oleh kedua hormon in diikuti dengan cepat oleh involusi endometrium menjadi kira-kira 65 persen dari ketebalan semula. Kemudian, selama 24 jam sebelum terjadinya menstruasi, pembuluh darah yang berkelok-kelok, yang mengarah ke lapisan mukosa endometrium, menjadi vasospastik, mungkin disebabkan oleh efek

involusi, seperti pelepasan bahan vasokonstriktor kemungkinan salah satu tipe vasokonstriktor prostaglandin yang terdapat dalam jumlah sangat banyak.

Vasospasme, penurunan zat nutrisi endometrium, dan hilangnya rangsang hormonal memulai proses nekrosis pada endometrium, khususnya pada pembuluh darah. Akibatnya, darah mula-mula merembes ke lapisan vaskular endometrium, dan daerah perdarahan bertambah besar dengan cepat dalam waktu 24 sampai 36 jam. Berangsur-angsur, lapisan luar endomerium yang nekrotik terlepas dari uterus pada daerah perdarahan tersebut, sampai kira-kira 48 jam setelah terjadinya menstruasi, semua lapisan superfisial endometrium sudah terdeskuamasi. Massa jaringan deskuamasi dan darah di dalam kavum uteri, ditambah efek kontraktil prostaglandin atau zat-zat lain dalam deskuamat yang membusuk, seluruhnya bersama-sama merangsang kontraksi uterus yang menyebabkan dikeluarkannya isi uterus.

Selama menstruasi normal, kira-kira 40 ml darah dan tambahan 35 ml cairan serosa hilang. Cairan menstruasi ini normalnya tidak membeku, karena fibrinolisin dilepaskan bersama dengan bahan nekrotik endometrium. Bila terjadi perdarahan yang berlebihan dari permukaan uterus, jumlah fibrinolisin mungkin tidak cukup untuk mencegah pembekuan. Adanya bekuan darah pada menstruasi sering merupakan bukti klinis adanya keadaan patologis uterus.

Dalam waktu 4 sampai 7 hari sesudah dimulainya menstruasi, pengeluaran darah akan berhenti, karena pada saat ini endometrium sudah mengalami epitelisasi kembali.

**Leukore selama Menstruasi.** Selama menstruasi, sangat banyak leukosit dilepaskan bersama dengan bahan nekrotik dan darah. Ada kemungkinan bahwa beberapa zat yang dilepaskan akibat nekrosis endometrium merupakan penyebab pengeluaran leukosit. Akibat pengeluaran leukosit ini dan kemungkinan faktor lain, uterus menjadi sangat resistan terhadap infeksi selama menstruasi, walaupun permukaan endometrium telanjang. Ini merupakan perlindungan yang sangat bernilai.

## Pengaturan Ritme Bulanan Perempuan-Hubungan antara Hormon Ovarium dan Hipotalamus-Hipofisis

Setelah menyampaikan berbagai perubahan siklik utama yang terjadi selama siklus seks bulanan perempuan, kita dapat mencoba menjelaskan mengenai mekanisme ritmik dasar yang menyebabkan terjadinya variasi siklik tersebut.

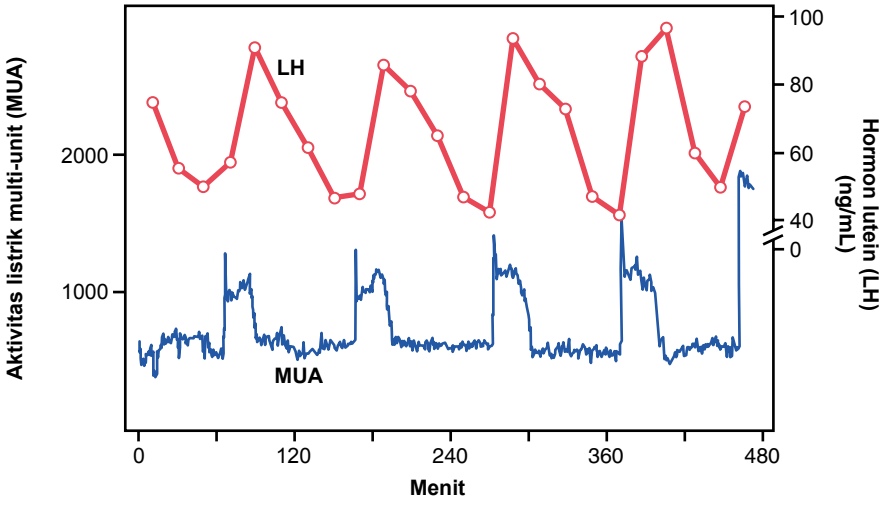
### Hipotalamus Menyekresi GnRH, yang Menyebabkan Kelenjar Hipofisis Anterior Menyekresi LH dan FSH

Seperti sudah disebutkan di Bab 74, sekresi sebagian besar hormon hipofisis anterior diatur oleh "hormon-hormon pelepas" yang dibentuk di hipotalamus dan dibawa ke kelenjar hipofisis anterior melalui sistem portal hipotalamus-hipofisis. Dalam hal gonadotropin, ada satu hormon pelepas yang penting, yaitu *GnRH*. Hormon ini sudah dimurnikan dan telah terbukti merupakan suatu dekapeptida dengan rumus sebagai berikut.

Glu - His - Trp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro - Gly - $NH_2$

**Sekresi GnRH yang Intermiten dan Pulsatil oleh Hipotalamus Merangsang Pelepasan LH yang Pulsatil dari Kelenjar Hipofisis Anterior.** Hipotalamus tidak menyekresi GnRH secara terus-menerus melainkan menyekresi GnRH secara pulsatil selama 5 sampai 25 menit yang terjadi setiap 1 sampai 2 jam. Kurva bagian bawah pada Gambar 81-9 memperlihatkan sinyal pulsasi listrik di hipotalamus yang menyebabkan pengeluaran GnRH secara pulsatil oleh hipotalamus.

Hal yang menarik adalah bahwa saat GnRH diinfuskan secara terus-menerus supaya GnRH terdapat sepanjang waktu, jadi tidak secara pulsatil, maka kemampuannya dalam menyebabkan pelepasan LH dan FSH oleh kelenjar hipofisis anterior hilang. Oleh karena itu, untuk alasan yang tidak diketahui, sifat pulsatil pelepasan GnRH penting untuk fungsi GnRH.




**Gambar 81-9** Kurva atas: perubahan pulsatil pada hormon luteinisasi (LH) di sirkulasi perifer seekor monyet rhesus yang mengalami ovarektomi dengan anestesi pentobarbital. Kurva *bawah*: perekaman menit demi menit aktivitas listrik multi-unit (MUA) di hipotalamus mediobasal. (Data dari Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et at: *Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. Neuroendocrinology* 39:256, 1984.)

Pelepasan GnRH dengan cara pulsatil juga menyebabkan pengeluaran sekresi LH secara intermiten seldtar setiap 90 menit. Ini ditunjukkan oleh kurva atas pada Gambar 81-9.

**Pusat Hipotalamus untuk Pelepasan GnRH.** Aktivitas saraf yang menyebabkan pelepasan GnRH dengan cara pulsatil terutama terjadi di hipotalamus mediobasal, khususnya di nukleus arkuatus daerah ini. Oleh karena itu, diyakini bahwa nukleus arkuatus mengatur sebagian besar aktivitas seks perempuan, walaupun saraf-saraf yang terletak di daerah preoptik hipotalamus anterior juga menyekresi GnRH dalam jumlah yang sedang. Banyak pusat saraf dalam sistem "limbik" otak (sistem untuk pengaturan psikis) menghantarkan sinyal ke dalam nukleus arkuatus untuk memodifikasi intensitas pelepasan GnRH maupun frekuensi pulsasi, sehingga memberikan penjelasan parsial mengenai mengapa faktor-faktor psikis sering memodifikasi fungsi seks perempuan

## Efek Umpan Batik Negatif Estrogen dan Progesteron untuk Menurunkan Sekresi LH dan FSH

Estrogen dalam jumlah kecil mempunyai efek yang kuat untuk menghambat produksi LH maupun FSH. Selain itu, bila terdapat progesteron, efek penghambatan estrogen menjadi berlipat-ganda, walaupun progesteron sendiri hanya mempunyai efek yang kecil (Gambar 81-10).

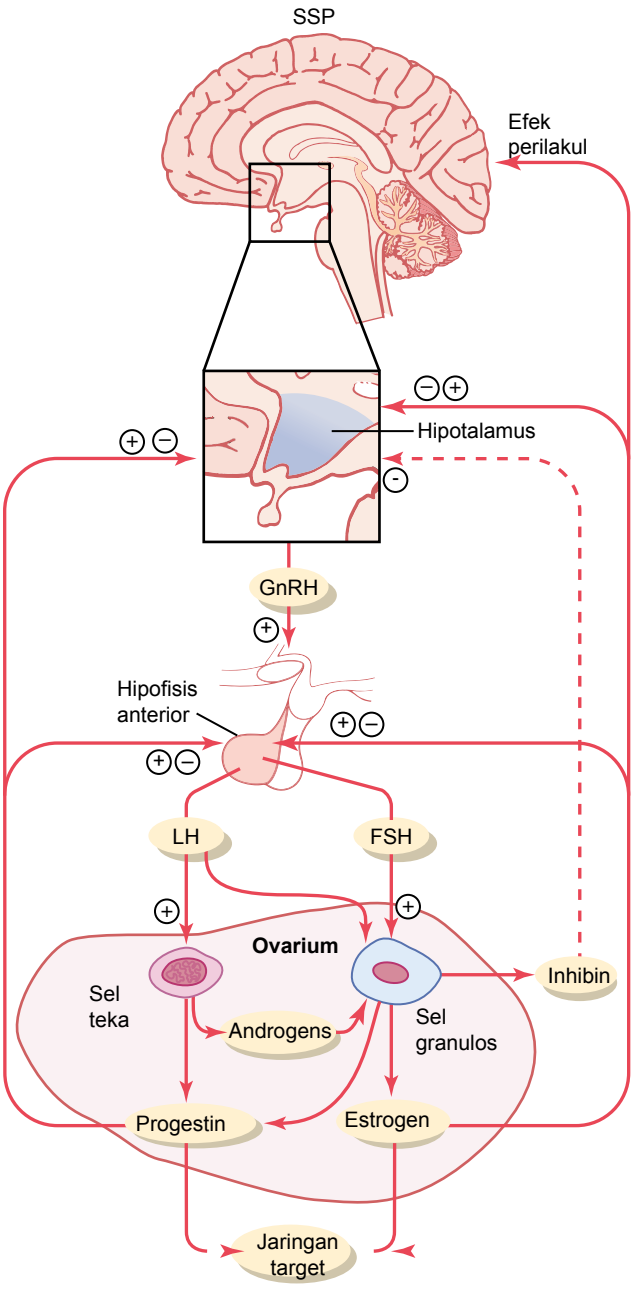
Efek umpan balik ini kelihatannya terutama bekerja langsung pada kelenjar hipofisis anterior namun efek tersebut juga bekerja lebih sedikit pada hipotalamus untuk menurunkan sekresi GnRH, terutama dengan mengubah frekuensi pulsasi GnRH.

**Inhibin dari Korpus Luteum Menghambat Sekresi FSH dan LH.** Selain efek umpan balik estrogen dan progesteron, hormon-hormon lain tampaknya ikut berperan, khususnya inhibin, yang disekresi bersama dengan hormon seks steroid oleh sel-sel granulosa dan korpus luteum ovarium dengan cara yang sama seperti sel-sel Sertoli menyekresi inhibin pada testes laki-laki What Gambar 81-10). Hormon tersebut mempunyai efek yang sama pada perempuan seperti halnya pada laki-laki menghambat sekresi FSH, dan sedikit menghambat LH lewat kelenjar hipofisis anterior. Oleh karena itu, diyakini bahwa hormon inhibin mungkin cukup penting dalam menyebabkan berkurangnya sekresi FSH dan LH pada akhir siklus seks perempuan bulanan.

## Efek Umpan-Balik Positif Estrogen Sebelum Ovulasi—Lonjakan LH Praovulasi

Dengan alasan yang masih belum diketahui seluruhnya, kelenjar hipofisis anterior menyekresi jumlah LH yang sangat meningkat selama 1 sampai 2 hari sejak 24 sampai 48 jam sebelum ovulasi. Efek ini diperlihatkan pada Gambar 81-3. Gambar ini juga memperlihatkan sebuah lonjakan FSH praovulasi yang jauh lebih kecil

Eksperimen telah menunjukkan bahwa pemberian infus estrogen pada perempuan di atas kecepatan kritis selama 2 sampai 3 hari selama bagian terakhir paruh pertama siklus ovarium akan menyebabkan makin cepatnya pertumbuhan folikel




**Gambar 81-10** Pengaturan umpan batik poros hipotalamus-hipofisis-ovarium pada perempuan. Efek stimulatorik diperlihatkan dengan +; dan efek inhibitorik umpan batik negatif diperlihatkan dengan —. Estrogen dan progestin memberikan efek umpan batik negatif dan positif pada hipofisis anterior serta hipotalamus bergantung kepada tahap siklus ovarium. Inhibin mempunyai efek umpan batik negatif pada hipofisis anterior. FSH, hormon perangsang-folikel; GnRh; hormon pelepas-gonadotropin; LH; hormon tuteinisasi.

ovarium, demikian juga semakin cepatnya sekresi estrogen dari ovarium. Selama periode ini, balk sekresi FSH maupun LH oleh kelenjar hipofisis anterior mula-mula sedikit tertekan. Kemudian sekresi LH mendadak meningkat menjadi enam kali lipat sampai delapan kali lipat, dan sekresi FSH meningkat kira-kira dua kali lipat. Peningkatan sekresi LH yang sangat besar ini menyebabkan terjadinya ovulasi.

Penyebab lonjakan yang mendadak sekresi LH masih belum diketahui. Akan tetapi, beberapa penjelasan yang mungkin adalah sebagai berikut: (1) Diperkirakan bahwa estrogen

pada tahap ini mempunyai efek umpan-balik positif khusus untuk merangsang sekresi LH hipofisis, demikian juga sedikit merangsang FSH (lihat Gambar 81-10); ini sangat berbeda dengan efek umpan-balik negatif yang normal, yang berlangsung selama sisa siklus bulanan perempuan. (2) Sel-sel granulosa folikel mulai menyekresi progesteron dalam jumlah sedikit tetapi meningkat, sekitar sehari sebelum terjadi lonjakan LH praovulasi, dan diperkirakan bahwa hal ini merupakan faktor yang merangsang terjadinya kelebihan sekresi LH.

Tanpa lonjakan praovulasi normal LH ini, tidak akan terjadi ovulasi.

## Osilasi Umpan Batik Sistem Hipotalamus-Hipofisis-Ovarium

Sekarang, setelah membahas sebagian besar informasi yang sudah diketahui mengenai hubungan berbagai komponen sistem hormon perempuan yang berbeda, kita dapat menjelaskan osilasi umpan-balik yang mengontrol ritme siklus seks perempuan. Osilasi ini kelihatannya bekerja dalam tiga peristiwa.

1. **Sekresi Hormon Ovarium Pascaovulasi, dan Depresi Gonadotropin Hipofisis.** Bagian siklus yang paling mudah dijelaskan adalah peristiwa yang terjadi selama fase pascaovulasi antara ovulasi dan dimulainya menstruasi. Selama waktu ini, korpus luteum menyekresi sejumlah besar progesteron dan estrogen, demikian juga hormon inhibin. Semua hormon ini bersama-sama mempunyai efek umpan-balik negatif gabungan terhadap kelenjar hipofisis anterior dan hipotalamus, sehingga menyebabkan penekanan FSH maupun LH dan mengurangi hormon ini sampai kadar terendah kira-kira 3 sampai 4 hari sebelum timbulnya menstruasi. Efek ini diperlihatkan pada Gambar 81-3.

2. **Fase Pertumbuhan Fotikel.** Dua sampai 3 hari sebelum menstruasi, korpus luteum mengalami regresi sampai hampir berinvolusi total dan sekresi estrogen, progesteron, serta inhibin dari korpus luteum berkurang menjadi sangat rendah. Hal ini melepaskan hipotalamus dan hipofisis anterior dani efek umpan balik negatif hormon-hormon tersebut. Oleh karena itu, kira-kira satu hari kemudian, sekitar waktu dimulainya menstruasi, sekresi FSH oleh hipofisis mulai meningkat kembali, sebanyak dua kali lipat; selanjutnya, beberapa hari sesudah dimulainya menstruasi, sekresi LH juga sedikit meningkat. Hormon-hormon ini merangsang pertumbuhan folikel ovarium yang baru dan meningkatkan secara progresif sekresi estrogen kira-kira 12,5 sampai 13 hari sesudah dimulainya siklus seks bulanan perempuan yang baru.

   Selama 11-12 hari pertama pertumbuhan folikel ini, kecepatan sekresi gonadotropin, FSH dan LH, akan berkurang sedikit akibat efek umpan balik negatif terutama dari estrogen, pada kelenjar hipofisis anterior. Kemudian, tiba-tiba terjadi peningkatan bermakna sekresi LH, dengan sedikit peningkatan FSH. Ini adalah lonjakan LH dan FSH praovulasi, yang akan diikuti oleh ovulasi.

3. Lonjakan LH dan FSH Praovulasi Menyebabkan Terjadinya Ovulasi. Kurang lebih 11% sampai 12 hari sesudah mulainya siklus bulanan, penurunan jumlah sekresi FSH dan LH terhenti secara mendadak. Diperkirakan bahwa kadar estrogen yang tinggi pada saat ini (atau dimulainya sekresi progesteron oleh folikel) mengakibatkan efek perangsangan umpan-balik positif pada hipofisis anterior, seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, yang menyebabkan terjadinya lonjakan hebat pada sekresi LH dan juga sedikit peningkatan FSH. Apa pun penyebab dari lonjakan FSH dan LH praovulasi ini, kelebihan LH tersebut menyebabkan terjadinya ovulasi dan diikuti perkembangan serta sekresi oleh korpus luteum. Dengan demikian, sistem hormon memulai putaran sekresinya yang baru sampai saat ovulasi yang berikutnya.

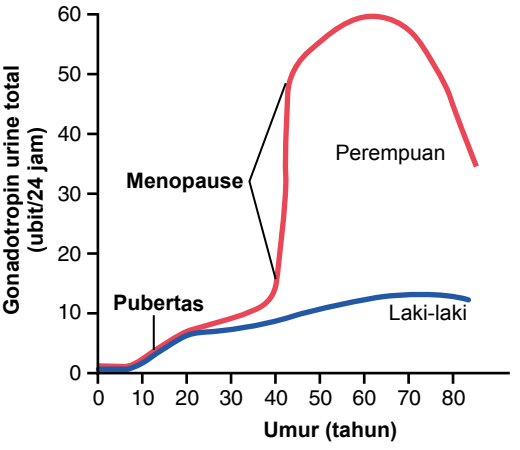
## Siklus Anovulasi—Sildus Seks pada Pubertas

Bila lonjakan LH praovulasi tidak cukup besar, ovulasi tidak akan berlangsung, dan siklus disebut sebagai "anovulatorik." Fase-fase siklus seks terus berlanjut, tetapi berubah dengan cara berikut ini. Pertama, tidak adanya ovulasi menyebabkan korpus luteum gagal berkembang, sehingga hampir tidak ada sekresi progesteron selama bagian akhir sildus. Kedua, siklus memendek beberapa hari, tetapi ritmenya terus berlanjut. Oleh karena itu, mungkin progesteron tidak dibutuhkan untuk mempertahankan siklus itu, walaupun dapat mengubah ritmenya.

Beberapa siklus yang pertama setelah awal pubertas biasanya bersifat anovulatorik, demikian juga siklus yang terjadi beberapa bulan bahkan beberapa tahun sebelum menopause, mungkin karena lonjakan LH tidak cukup kuat pada saat tersebut untuk menyebabkan terjadinya ovulasi.

### Pubertas dan Menarke

*Pubertas* berarti awal kehidupan seks dewasa, sedangkan *menarke* berarti permulaan siklus menstruasi. Periode pubertas terjadi karena peningkatan berangsur-angsur sekresi hormon gonadotropin oleh hipofisis, dimulai pada sekitar tahun kedela-




**Gambar 81-11** Kecepatan total sekresi hormon gonadotropin di sepanjang kehidupan seks perempuan dan laki-laki menunjukkan peningkatan hormon-hormon gonadotropin yang sangat mendadak saat menopause pada perempuan.

lapan kehidupan, seperti diperlihatkan pada Gambar 81-11, dan biasanya mencapai puncak pada awal pubertas dan menstruasi, yaitu antara usia 11 dan 16 tahun pada In the female, anak perempuan (rata-rata 13 tahun).

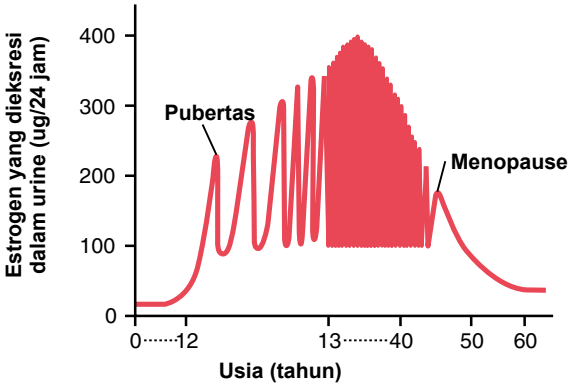
Pada perempuan seperti halnya laki-laki, kelenjar hipofisis dan ovarium infantil mampu menjalankan fungsi penuh apabila dirangsang secara tepat. Akan tetapi, seperti juga pada laki-laki, dan karena alasan yang masih belum diketahui, hipotalamus tidak menyekresi jumlah GnRH yang bermakna selama masa kanak-kanak. Eksperimen menunjukkan bahwa hipotalamus mampu menyekresi hormon ini, tetapi tidak ada sinyal yang tepat dari beberapa daerah otak yang lain yang menyebabkan terjadinya sekresi. Oleh karena itu, kini diyakini bahwa timbulnya pubertas dirangsang oleh berbagai proses pematangan yang berlangsung di tempat lain di otak, kemungkinan di suatu tempat di sistem limbik.

Gambar 81-12 memperlihatkan (1) peningkatan kadar sekresi estrogen pada masa pubertas, (2) variasi siklik selama siklus seks bulanan, (3) peningkatan sekresi estrogen lebih lanjut selama beberapa tahun pertama masa reproduksi, (4) penurunan progresif sekresi estrogen menjelang akhir masa reproduksi (kehidupan seksual), dan, akhirnya, (5) hampir tidak ada sekresi estrogen atau progesteron sesudah menopause.

## Menopause

Pada usia 40 sampai 50 tahun, sildus seks biasanya menjadi tidak teratur dan ovulasi sering tidak terjadi. Sesudah beberapa bulan sampai beberapa tahun, siklus terhenti sama sekali, seperti diperlihatkan pada Gambar 81-12. Periode antara berhentinya siklus dan berkurangnya hormon-hormon seks perempuan sampai hampir tidak ada disebut *menopause.*

Penyebab menopause adalah "matinya" (*burning out*) ovarium. Sepanjang kehidupan seks seorang perempuan, kira-kira 400 folikel primordial tumbuh menjadi folikel matang dan berovulasi, dan ratusan ribu ovum berdegenerasi. Pada usia sekitar 45 tahun, hanya tinggal sedikit folikel primordial yang harus dirangsang oleh FSH dan LH, dan, seperti tampak pada Gambar 81-12, produksi estrogen dari ovarium menurun saat jumlah folikel primordial mendekati nol. Ketika produksi estrogen turun di bawah nilai kritis, estrogen tidak dapat lagi menghambat produksi gonadotropin FSH dan LH. Sebaliknya, seperti diperlihatkan pada Gambar 81-11, gonadotropin FSH dan LH (terutama FSH) diproduksi sesudah menopause dalam jumlah besar dan kontinu, tetapi ketika folikel primordial yang tersisa menjadi atretik, produksi estrogen oleh ovarium benar-benar turun menjadi nol.




Gambar 81-12 Sekresi estrogen sepanjang kehidupan seks perempuan.

Pada saat menopause, seorang perempuan harus menyusaikan kembali kehidupannya dari kehidupan yang secara fisiologis dirangsang oleh produksi estrogen dan progesteron menjadi kehidupan tanpa hormon-hormon tersebut. Hilangnya estrogen sering kali menyebabkan terjadinya perubahan fisiologis yang bermakna pada fungsi tubuh, termasuk (1) "rasa panas" (hot flushes) ditandai dengan kemerahan kulit yang ekstrem, (2) sensasi psikis berupa dispnea, (3) gelisah, (4) letih, (5) ansietas, dan (6) penurunan kekuatan serta kalsifikasi tulang di seluruh tubuh. Gejala-gejala tersebut cukup berat pada sekitar 15 persen perempuan sehingga membutuhkan perawatan. Jika pemberian nasihat gagal, pemberian estrogen harian dalam jumlah kecil biasanya dapat meredakan gejala, dan dengan berangsur-angsur menurunkan dosisnya perempuan pascamenopause tampaknya dapat terhindar dari gejala-gejala yang berat.

## Kelainan Sekresi Ovarium

Hipogonadisme Berkurangnya Sekresi Ovarium. Sekresi ovarium yang kurang dari normal dapat terjadi karena ovarium yang terbentuk kurang sempurna, tidak terbentuk ovarium, atau ovarium yang abnormal secara genetik yang menyekresi hormon -hormon yang keliru karena tidak adanya enzim-enzim di dalam sel-sel sekretoriknya. Jika ovarium tidak ada sejak lahir atau menjadi tidak berfungsi sebelum pubertas, terjadi eunuchisme pada perempuan. Pada kondisi ini, karakteristik seks sekunder yang biasa tidak muncul, dan organ seks akan tetap infantil. Hal yang sangat khas pada kondisi ini adalah pertumbuhan tulang panjang yang lebih lama karena epifisis tidak bersatu dengan batang tulang seawal yang terjadi pada perempuan normal. Akibatnya, perempuan eunuch pada dasarnya sama tinggi atau bahkan mungkin lebih tinggi sedikit dari laki-laki dengan latar belakang genetik yang sama.

Apabila ovarium seorang perempuan yang sudah berkembang sempurna diangkat, organ-organ seks beregresi sampai batas tertentu sehingga ukuran uterus menjadi hampir infantil, vagina mengecil, dan epitelium vagina menipis dan mudah rusak Payu-. dara atrofis dan menggantung, dan rambut pubis menipis. Perubahan yang sama terjadi pada perempuan sesudah menopause.

**Menstruasi yang Tidak Teratur, dan Amenore Akibat Hipogonadisme.** Seperti disebutkan pada pembahasan terdahulu mengenai menopause, jumlah estrogen yang diproduksi ovarium harus meningkat di atas nilai kritis agar dapat menimbulkan siklus seks ritmis. Akibatnya, pada hipogonadisme atau apabila gonad menyekresi estrogen dalam jumlah kecil akibat faktor-faktor lain, seperti hipotiroidisme, sildus ovarium sering tidak berlangsung normal. Sebaliknya, menstruasi mungkin tidak datang selama beberapa bulan, atau menstruasi terhenti sama sekali (amenore). Siklus ovarium yang memanjang, sering kali berkaitan dengan kegagalan ovulasi, kemungkinan disebabkan oleh insufisiensi sekresi LH pada saat lonjakan LH praovulasi, yang diperlukan untuk ovulasi.

**Hipersekresi Ovarium.** Hipersekresi hormon-hormon ovarium yang ekstrem oleh ovarium merupakan kejadian klinis yang langka, karena sekresi estrogen yang berlebihan secara otomatis menurunkan produksi gonadotropin oleh hipofisis, sehingga mem-

membatasi produksi hormon-hormon ovarium. Akibatnya, hipersekresi hormon-hormon feminisasi biasanya terdeteksi secara ldinis hanya apabila terdapat tumor feminisasi.

Suatu tumor langka, *tumor sel granulosa* dapat berkembang dalam ovarium, terjadi lebih sering sesudah menopause daripada sebelumnya. Tumor-tumor ini menyekresi sejurnlah besar estrogen, yang menimbulkan efek estrogenik yang biasa, termasuk hipertrofi endometrium uterus dan perdarahan endometrium yang tidak teratur. Pada kenyataannya, perdarahan sering merupakan petunjuk pertama dan satu-satunya akan keberadaan tumor tersebut.

## Kegiatan Seks Perempuan

**Perangsangan Kegiatan Selcs Perempuan.** Seperti pada kegiatan seks laki-laki, keberhasilan kinerja kegiatan seks perempuan bergantung baik pada rangsang psikis maupun rangsang seks setempat.

Membayangkan pikiran seks dapat membangkitkan hasrat seks perempuan, dan hasrat ini akan sangat membantu dalam kinerja aksi seks perempuan. Hasrat semacam ini didasarkan pada dorongan psikologis dan fisiologisnya, walaupun hasrat seks tidak akan meningkat sebanding dengan kadar hormon-hormon seks yang disekresi. Hasrat juga berubah selama sildus seks bulanan, mencapai puncaknya menjelang ovulasi, mungldn karena kadar sekresi estrogen yang tinggi selama periode praovulasi.

Rangsang seks setempat pada perempuan terjadi kurang lebih sama dengan laki-laki, karena pemijatan dan tipe rangsang lain pada vulva, vagina, dan daerah perineal lainnya dapat menciptakan sensasi seks. Glans *klitoris* sangat peka untuk membangkitkan sensasi seks.

Seperti pada laki-laki, sinyal sensoris seks diteruskan ke segmen sakralis medula spinalis melalui saraf pudendus dan pleksus sakralis. Segera setelah masuk ke medula spinalis, sinyal akan diteruskan ke serebrum. Di samping itu, refleks setempat yang terintegrasi di segmen sakralis dan lumbalis medula spinalis setidaknya bertanggung jawab sebagian terhadap sebagian reaksi di organ seks perempuan.

**Ereksi Perempuan dan Pelumasan.** jaringan erektil yang mirip dengan jaringan erektil penis terletak di seldtar introitus dan meluas ke klitoris. jaringan erektil ini, seperti pada penis, dikendalikan oleh saraf parasimpatis yang melalui saraf erigentes yang keluar dari pleksus sakralis menuju genitalia eksterna. Pada tahap awal rangsang seks, sinyal parasimpatis mendilatasi arteri jaringan erektil mungkin akibat pelepasan asetilkolin, oksida nitrat, dan polipeptida intestinal vasoaktif (VIP) di ujung saraf. Hal ini memungkinkan akumulasi cepat darah di jaringan erektil sehingga introitus mengencang di sekeliling penis; ini sangat membantu laki-laki dalam pencapaian rangsang seks yang cukup untuk terjadinya ejakulasi.

Sinyal parasimpatis juga berjalan ke kelenjar Bartholin bilateral yang terletak di bawah labia minora dan menyebabkan kelenjar tersebut menyekresi mukus tepat di dalam introitus. Mukus ini berperan dalam pelumasan yang banyak selaama hubungan seks, walaupun pelumasan yang banyak juga diperoleh dari mukus yang disekresi oleh epitel vagina dan dalam jumlah kecil disekresi dani kelenjar uretra laki-laki. Pelumasan ini dibutuhkan selama hubungan seks untuk mendapatkan sensasi pijatan yang memuaskan dan bukan sensasi iritasi, yang dapat timbul apabila vagina kering. Sensasi pijatan merupakan rangsang yang optimal untuk membangkitkan refleks yang sesuai, yang berkulminasi pada klimaks yang dialami laki-laki maupun perempuan.

**Orgasme Perempuan.** Ketika rangsang seks setempat mencapai intensitas maksimal, dan terutama jika sensasi setempat didukung oleh sinyal fisik yang tepat dani serebrum, refleks-refleks terpicu yang menyebabkan orgasme pada perempuan, yang juga disebut *klimaks perempuan*. Orgasme perempuan sepadan dengan emisi dan ejakulasi pada laki-laki, serta dapat membantu meningkatkan pembuahan ovum. Memang, perempuan terbukti lebih subur apabila diinseminasi melalui hubungan seks yang normal daripada dengan metode buatan, dengan demikian menunjukkan fungsi penting orgasme prempuan. Alasan yang mungkin adalah sebagai berikut.

Pertama, selama orgasme, otot perineal perempuan berkontraksi secara ritmis, yang berasal dari refleks medula spinalis yang mirip dengan refleks yang menimbulkan ejakulasi pada laki-laki. Terdapat kemungkinan bahwa refleks-refleks ini meningkatkan motilitas uterus dan tuba fallopi selama orgasme, sehingga membantu mengangkut sperma ke atas melalui uterus ke arah ovum; namun, informasi mengenai hal ini hanya sedikit. Di samping itu, orgasme tampaknya juga menyebabkan pelebaran kanalis servikalis selama sampai 30 menit, sehingga memungkinkan transpor sperma yang lebih mudah

Kedua, pada banyak hewan tingkat rendah, kopulasi menyebabkan kelenjar hipofisis posterior menyekresi oksitosin; efek ini mungkin diperantarai melalui inti amigdala otak, dan kemudian melalui hipotalamus ke hipofisis. Oksitosin ini menyebabkan peningkatan kontraksi ritmis uterus, yang diperkirakan menyebabkan peningkatan transpor sperma. Beberapa sperma terbukti dapat melewati seluruh panjang tuba fallopi sapi dalam waktu sekitar 5 menit, suatu kecepatan yang sekurang-kurangnya 10 kali lipat lebih cepat daripada kecepatan renang sperma. Apakah hal ini juga terjadi pada manusia, tidak diketahui.

Selain efek orgasme terhadap pembuahan, sensasi seks yang kuat yang terbentuk selama orgasme juga berjalan ke serebrum, dan menyebabkan ketegangan otot yang kuat di seluruh tubuh. Tetapi sesudah kulminasi kegiatan seks, ketegangan tersebut berakhir dalam beberapa menit berikutnya dan berganti menjadi sensasi kepuasan yang ditandai dengan rasa kedamaian dan relaks, suatu efek yang disebut *resolusi.*

## Kesuburan Perempuan

Periode Subur dari Setiap Sikiln Saks. Ovum akan tetap hidup dan mampu dibuahi sesudah dikeluarkan dani ovarium kemungkinan selama tidak lebih dari 24 jam. Oleh karena itu, sperma ha harus tersedia segera sesudah ovulasi agar terjadi pembuahan. Beberapa sperma dapat tetap subur di dalam saluran reproduksi perempuan sampai 5 hari. Oleh karena itu, agar terjadi pembuahan, hubuhubungan seks harus dilangsungkan pada suatu waktu antara 4 sampai 5 hari sebelum ovulasi sampai beberapa jam sesudah ovulasi. jadi

periode kesuburan perempuan setiap bulan berlangsung singkat, seldtar 4 sampai 5 hari.

**Kontrasepsi Metode Ritmik.** Salah satu metode kontrasepsi yang umum dipraktikkan adalah menghindari hubungan seks menjelang ovulasi. Kendala metode kontrasepsi ini adalah dalam memperkirakan waktu ovulasi dengan tepat. Namun interval dari ovulasi sampai awal menstruasi berikutnya hampir selalu di antara 13 dan 15 hari. Oleh karena itu, jika siklus menstruasi teratur, dengan jangka waktu tepat 28 hari, ovulasi biasanya terjadi dalam 1hari menjelang hari ke-14 siklus. Sebaliknya, apabila periode siklus adalah 40 hari, ovulasi biasanya terjadi dalam 1 hari sebelum hari ke-26 siklus. Akhirnya, jika periode siklus adalah 21 hari, ovulasi biasanya terjadi dalam 1 hari sebelum hari ke-7 dari siklus. Oleh karena itu, biasanya ditetapkan bahwa menghindari hubungan seks antara 4 hari sebelum hari ovulasi yang diperkirakan dan 3 hari sesudahnya, dapat mencegah pembuahan. Tetapi metode kontrasepsi seperti ini hanya dapat digunakan apabila periode siklus menstruasi teratur. Tingkat kegagalan cara kontrasepsi seperti ini, yang menyebabkan kehamilan yang tidak diinginkan, dapat setinggi 20 sampai 25 persen per tahun.

**Penekanan Kesuburan secara Hormonal—"Pil"** Sudah sejak lama diketahui, bahwa pemberian estrogen maupun progesteron dalam jumlah cukup selama paruh pertama siklus bulanan, dapat menghambat ovulasi. Alasannya adalah bahwa pemberian salah satu hormon tersebut dalam jumlah yang sesuai dapat mencegah lonjakan sekresi LH praovulasi dari kelenjar hipofisis, yang penting untuk menimbulkan ovulasi.

Mengapa pemberian estrogen atau progesteron mencegah lonjakan sekresi LH masih belum diketahui dengan jelas. Akan tetapi, eksperimen menunjukkan bahwa tepat sebelum terjadi lonjakan LH, kemungkinan terjadi penekanan mendadak sekresi estrogen oleh folikel ovarium, dan penekanan itu mungkin merupakan sinyal yang dibutuhkan dalam menimbulkan efek umpan-balik selanjutnya pada hipofisis anterior yang menyebabkan lonjakan LH tersebut. Pemberian hormon-hormon seks (estrogen atau progesteron) dapat mencegah awal depresi hormonal ovarium yang mungkin merupakan sinyal pemicu ovulasi.

Tantangan dalam menemukan metode untuk menekan ovulasi secara hormonal terletak pada upaya mengembangkan berbagai kombinasi estrogen dan progestin yang tepat, yang menekan ovulasi tetapi tidak menimbulkan efek lain yang tidak diinginkan. Sebagai contoh, jumlah salah satu hormon tersebut yang terlalu banyak, dapat menyebabkan pola perdarahan menstruasi yang tidak normal. Akan tetapi, pemakaian progestin sintesis tertentu sebagai pengganti progesteron, khususnya 19-nonsteroid, bersama dengan sejumlah kecil estrogen biasanya mencegah ovulasi, namun tetap memungkinkan terbentuknya pola menstruasi yang mendekati normal. Oleh karena itu, hampir semua "pil" yang digunakan untuk mengontrol kesuburan mengandung beberapa kombinasi estrogen sintesis dan progestin sintesis. Alasan utama penggunaan estrogen dan progestin sintesis adalah bahwa hormon alami hampir seluruhnya akan dirusak oleh hati dalam waktu singkat sesudah diabsorbsi dari saluran cerna ke dalam sirkulasi portal. Akan tetapi, banyak hormon-hormon sintesis dapat bertahan terhadao kecenderungan perusakan oleh hati, sehingga memungkinkan pemberian secara oral.

Dua dari estrogen sintesis yang paling sering digunakan adalah *crg l gj cqrp_bgmj* dan *k cqrp_l mJ* Di antara progestin yang paling sering digunakan adalah *l mpcr f g l bpm l c* l mpcrg l mbpcj* crg l mbgmj** dan *l mp+ ecqrpcJ* Obat-obatan ini biasanya mulai diminum pada tahap awal siklus bulanan dan dilanjutkan sampai melampaui waktu saat ovulasi normal mungkin terjadi. Kemudian obat dihentikan, sehingga memungkinkan terjadinya menstruasi dan dimulainya siklus yang baru.

Tingkat kegagalan, yang menyebabkan kehamilan yang tidak diinginkan, untuk penekanan kesuburan dengan hormon menggunakan berbagai bentuk "pi", kurang lebih 8 sampai 9 persen per tahun.

**Kondisi-Kondisi Abnormal yang Menyebabkan Infertilitas pada Perempuan.** Sekitar 5 sampai 10 persen perempuan mengalami infertilitas. Kadang-kadang, tidak ditemukan adanya kelainan pada organ genital perempuan, sehingga pada kasus tersebut, harus dianggap bahwa ketidaksuburan tersebut disebabkan fungsi fisiologis abnormal sistem genitalia atau karena perkembangan genetik abnormal ovum.

Penyebab sterilitas perempuan yang paling umum adalah kegagalan berovulasi. Keadaan ini dapat terjadi akibat hiposekresi hormon-hormon gonadotropin, di mana intensitas rangsang hormonal tidak cukup untuk menimbulkan ovulasi; atau dapat aldbat kelainan ovarium yang tidak memungkinkan terjadinya ovulasi. Sebagai contoh, kapsul ovarium yang tebal kadang-kadang terdapat di bagman luar ovarium, sehingga ovulasi menjadi sulit.

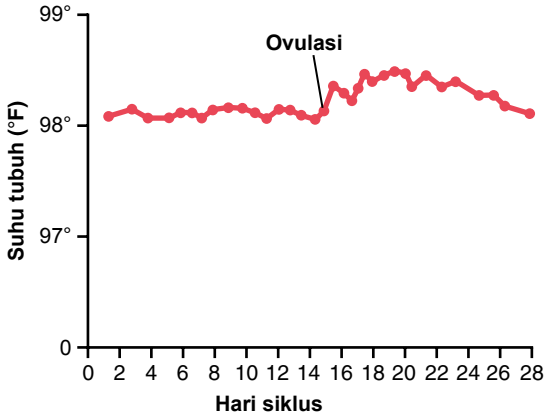
Oleh karena kejadian anovulasi yang tinggi pada perempuan steril, metode-metode khusus sering digunakan untuk menetapkan apakah terjadi ovulasi. Metode-metode ini terutama berdasarkan pada efek progesteron terhadap tubuh, karena peningkatan normal sekresi progesteron biasanya tidak terjadi selama paruh akhir siklus anovulasi. Tanpa efek progestasional, siklus dapat dianggap anovulasi.

Salah satu tes hanya menganalisis urine untuk melihat adanya lonjakan pregnanediol, produk akhir metabolisme progesteron selama paruh akhir siklus seks; ketiadaan zat ini menunjukkan adanya kegagalan ovulasi. Suatu tes lain yang sering digunakan adalah meminta perempuan tersebut mencatat suhu tubuhnya sepanjang siklus. Sekresi progesteron selama paruh akhir siklus meningkatkan suhu tubuh seldtar 0,5° F, dengan kenaikan suhu yang mendadak saat ovulasi. Catatan suhu tersebut, yang menunjukkan saat ovulasi, diperlihatkan pada Gambar 81-13.

Tidak adanya ovulasi yang disebabkan hiposekresi hormon-hormon gonadatropin hipofisis kadang-kadang dapat diobati dengan pemberian korionik gonadotropin manusia yang tepat waktu, suatu hormon (dibahas di Bab 82) yang diekstrak dari plasenta manusia. Hormon ini, walaupun disekresi oleh plasenta, mempunyai efek yang hampir sama dengan LH dan, oleh karena itu, merupakan perangsang ovulasi yang kuat. Akan tetapi, pemakaian berlebihan hormon ini akan menyebabkan terjadinya ovulasi dani beberapa folikel secara bersamaan: hal ini mengakibatkan kelahiran multipel, suatu efek yang menyebabkan sebanyak delapan bayi (banyak di antaranya lahir mati) dilahirkan dari ibu-ibu yang diobati untuk infertilitas menggunakan hormon ini.

Salah satu penyebab paling umum sterilitas perempuan adalah *endometriosis,* suatu kondisi umum ketika jaringan endometrium yang hampir mirip dengan jaringan endometrium uterus normal tumbuh dan bahkan bermenstruasi dalam rongga pelvis di sekeliling uterus, tuba fallopi, dan ovarium. Endometriosis menyebabkan fibrosis di seluruh pelvis; dan fibrosis ini kadang-kadang sangat menyelubungi ovarium sehingga ovum tidak dapat dilepaskan ke dalam kavum abdomen. Sering kali, endometriosis menyumbat tuba fallopi, balk pada ujung fimbria maupun di tempat lain di sepanjang tuba.

Suatu penyebab lain yang sering .ditemukan pada perempuan yang tidak subur adalah *salpingitis,* yaitu, *radang tuba fallopi*: keadaan ini menyebabkan terjadinya fibrosis dalam tuba, sehingga menyumbat tuba tersebut. Pada masa lalu, peradangan seperti




**Gambar 81-13** Peningkatan suhu tubuh segera setelah ovulasi.

itu terutama terjadi akibat infeksi gonokokus. Tetapi dengan terapi mutakhir, keadaan ini sudah makin jarang ditemukan sebagai penyebab infertilitas perempuan.

Penyebab lain lagi dari infertilitas adalah sekresi mukus yang abnormal dari serviks uterus. Biasanya, pada saat ovulasi, lingkungan hormonal estrogen menyebabkan terjadinya sekresi mukus dengan karakteristik khusus yang memungkinkan pergerakan cepat sperma ke dalam uterus dan dengan demikian menuntun sperma di sepanjang "benang-benang" mukus. Kelainan serviks, seperti infeksi atau peradangan ringan, atau rangsang hormonal yang abnormal pada serviks, dapat menyebabkan sumbatan mukus kental yang mencegah pembuahan.

## Daftar Pustaka


Barton M, Meyer MR: Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy, *Hypertension* 54:11, 2009.

Beral V, Banks E, Reeves G: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy, *Lancet* 360:942, 2002.

Blaustein JD: Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones, *Endocrinology* 149:2737, 2008.

Bulun SE: Endometriosis, *N Engl J Med* 360:268, 2009.

Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.

de la Iglesia HO, Schwartz WJ: Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis, *Endocrinology* 147:1148, 2006.

Federman DD: The biology of human sex differences, *N Engl J Med* 354:1507, 2006.

Grady D: Clinical practice. Management of menopausal symptoms, *N Engl J Med* 355:2338, 2006.

Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al: Production and actions of estrogens, *N Engl J Med* 346:340, 2002.

Hamilton-Fairley D, Taylor A: Anovulation, *BMJ* 327:546, 2003.

Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets, *Physiol Rev* 87:905, 2007.

Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, et al: Endocrine regulation of menstruation, *Endocr Rev* 27:17, 2006.

Moriarty K, Kim KH, Bender JR: Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling, *Endocrinology* 147:5557, 2006.

Nadal A, Diaz M, Valverde MA: The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects, *News Physiol Sci* 16:251, 2001.

Nelson HD: Menopause, *Lancet* 371:760, 2008.

Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action, *Physiol Rev* 81:1535, 2001.

Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum, *Physiol Rev* 80:1, 2000. Petitti DB: Combination estrogen-progestin oral contraceptives, *N Engl J Med* 349:1443, 2003.

Riggs BL: The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption, *J Clin Invest* 106:1203, 2000.

Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, et al: History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target, *Endocr Rev* 30:343, 2009.

Smith S, Pfeifer SM, Collins JA: Diagnosis and management of female infertility, *JAMA* 290:1767, 2003.

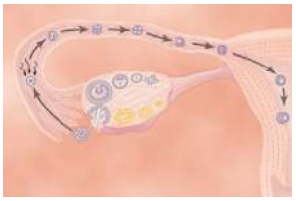
Stocco C, Telleria C, Gibori G: The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression, *Endocr Rev* 28:117, 2007.

Toran-Allerand CD: A plethora of estrogen receptors in the brain: where will it end? *Endocrinology* 145:1069, 2004.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity, *Physiol Rev* 82:923, 2002.

Xing D, Nozell S, Chen YF, et al: Estrogen and mechanisms of vascular protection, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:289, 2009.

# Kehamilan dan Laktasi



Pada Bab 80 dan 81, fungsi seks perempuan dan laki-laki telah dijelaskan sampai tahap pembuahan ovum. Bila ovum dibuahi, terjadi rangkaian peristiwa yang baru disebut *Gestasi* atau *kehamilan*, dan ovum yang telah dibuahi akhirnya berkembang menjadi fetus aterm. Tujuan bab ini adalah membahas stadium awal perkembangan ovum setelah pembuahan dan selanjutnya membahas fisiologi kehamilan. Pada Bab 83 dibahas beberapa aspek khusus fetus dan fisiologi awal masa kanak-kanak.

## Pematangan dan Pembuahan Ovum

Ketika masih di dalam ovarium, ovum dalam stadium *oosit primer*. Sesaat sebelum dilepaskan dari folikel ovarium, nukleusnya membelah dengan cara meiosis dan dari nukleus oosit tersebut dilepaskan *badan polar pertama*. Oosit primer kemudian menjadi *oosit sekunder*. Dalam proses ini, setiap kromosom dari 23 pasang kromosom akan kehilangan satu pasangannya, yang kemudian bergabung menjadi badan polar yang kemudian dilepaskan. Ini menyisakan 23 kromosom yang tidak berpasangan dalam oosit sekunder. Pada saat inilah ovum yang masih dalam stadium oosit sekunder diovulasikan ke dalam rongga perut. Lalu, dengan segera, ovum tersebut masuk ke ujung berfimbria salah satu tuba fallopi.

**Masuknya Ovum ke dalam Tuba Fallopi**. Ketika terjadi ovulasi, ovum, bersama dengan ratusan atau lebih sel granulosa yang melekat padanya, yang membentuk *korona radiata*, dilepaskan langsung ke dalam rongga peritoneum dan selanjutnya harus masuk ke dalam salah satu tuba fallopi (dinamakan juga tuba uteri) untuk mencapai kavum uteri. Ujung berfimbria tiap tuba fallopi secara alami jatuh di sekitar ovarium. Permukaan dalam tentakel berfimbria dilapisi oleh epitel bersilia, dan *silia* tersebut teraktivasi oleh estrogen dari ovarium, yang menyebabkan silia bergerak ke arah pembukaan, atau *ostium*, dari tuba fallopi yang terkait. Dengan jelas terlihat arus cairan yang lambat mengalir ke arah ostium. Dengan cara ini ovum memasuki salah satu tuba fallopi.

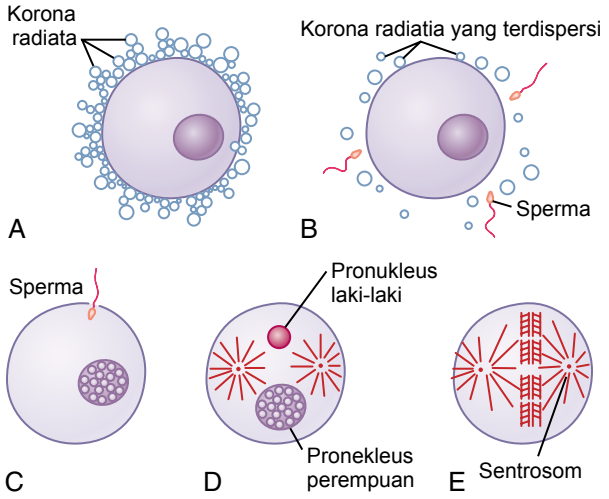
Meskipun tampaknya banyak ovum gagal masuk ke dalam tuba fallopi, berbagai penelitian konsepsi menyatakan bahwa sampai 98 persen ovum berhasil memasuki tuba. Ternyata dalam beberapa kasus yang terekam, perempuan yang satu ovariumnya diangkat dan tuba fallopi sisi yang berlawanan juga diangkat, dapat memiliki beberapa anak dengan konsepsi yang relatif mudah, sehingga menunjukkan bahwa ovum bahkan dapat mencapai tuba fallopi sisi yang berlawanan.

**Pembuah Ovum.** Setelah laki-laki mengejakulasi semen ke dalam vagina saat hubungan seks, beberapa sperma ditranspor dalam 5 sampai 10 menit ke arah atas, dari vagina melalui uterus dan tuba fallopi, ke *ampula* tuba fallopi di dekat ujung ovarium tuba. Transpor sperma tersebut dibantu oleh kontraksi uterus dan tuba fallopi yang dirangsang oleh prostaglandin dalam cairan semen laki-laki, dan juga oleh oksitosin yang dilepaskan dari kelenjar hipofisis posterior perempuan saat orgasme. Dari hampir setengah miliar sperma yang dideposit dalam vagina, beberapa ribu berhasil mencapai setiap ampula.

Pembuahan ovum umumnya terjadi di ampula dari salah satu tuba fallopi, segera setelah sperma dan ovum memasuki ampula. Namun, sebelum sperma dapat memasuki ovum, mula-mula sperma harus menembus lapisan ganda sel granulosa yang melekat di sisi luar ovum (*korona radiata*) lalu berikatan dengan dan menembus zona pelusida yang menyelubungi ovum. Mekanisme yang digunakan oleh sperma untuk keperluan ini disajikan pada Bab 80.

Segera setelah sperma telah masuk ke dalam ovum (yang masih dalam stadium perkembangan oosit sekunder), oosit membelah kembali untuk membentuk ovum matang dan badan polar kedua yang kemudian dilepaskan. Ovum matang tersebut masih membawa dalam nukleusnya (sekarang disebut *pronukleus perempuan*) 23 kromosom. Salah satu dari kromosom itu adalah kromosom perempuan, dikenal sebagai *kromosom X*.

Sementara itu, sperma yang membuahi juga berubah. Ketika memasuki ovum, kepala sperma membengkak membentuk *pronukleus laki-laki*, yang ditunjukkan pada Gambar 82-1D. Kemudian, 23 kromosom yang tidak berpasangan dari pronukleus laki-laki dan 23 kromosom yang tidak berpasangan




**Gambar 82-1** Pembuahan ovum. A, Ovum matang dikelilingi korona radiata. 8, Penyebaran korona radiata. C, Masuknya sperma. D, Pembentukan pronukleus laki-laki dan perempuan. E, Reorganisasi komplemen kromosom yang menyeluruh dan mulainya pembelahan ovum. (Modifikasi dari Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1974.)

dari pronukleus perempuan saling berikatan untuk membentuk kembali komplemen utuh dengan 46 kromosom (23 pasang) dalam *ovum* yang sudah dibuahi (Gambar 82-1*E*).

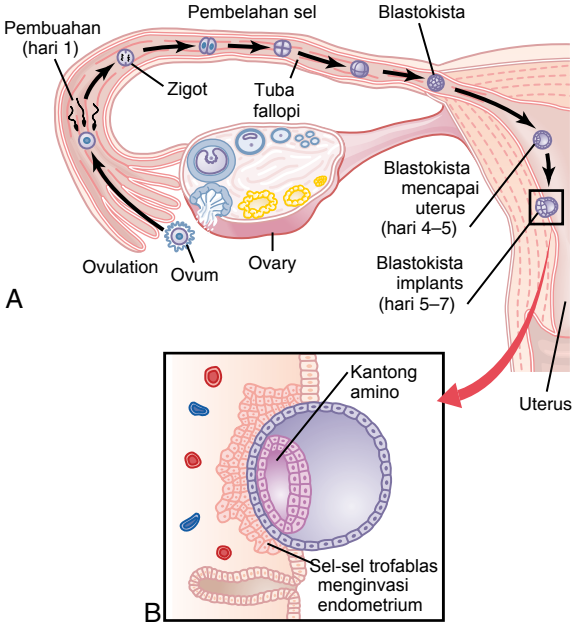
## Apa yang Menentukan Jenis Kelamin Fetus ?

Setelah terbentuknya sperma-sperma matang, separuhnya membawa dalam genomnya sebuah kromosom X (kromosom perempuan) dan separuhnya membawa kromosom Y (kromosom laki-laki). Oleh karena itu, jika sebuah kromosom X dari sperma bergabung dengan sebuah kromosom X dari ovum, membentuk kombinasi XX, seorang anak perempuan akan lahir, seperti telah dijelaskan di Bab 80. Tetapi jika sebuah kromosom Y dari sperma dipasangkan dengan sebuah kromosom X dari ovum, membentuk kombinasi XY anak laki-laki yang akan dilahirkan.

## Transpor Ovum yang Dibuahi di dalam Tuba Fallopi

Setelah pembuahan terjadi, biasanya dibutuhkan 3 sampai S hari lagi untuk mentranspor ovum yang telah dibuahi melalui sisa tuba fallopi ke dalam kavum uteri (Gambar 82-2). Transpor ini terutama dipengaruhi oleh arus cairan yang lemah dalam tuba akibat sekresi epitel dan kerja epitel bersilia yang melapisi tuba; silia tersebut selalu bergerak ke arah uterus. Kontraksi lemah tuba fallopi mungkin juga membantu perjalanan ovum.

Tuba fallopi dilapisi oleh permukaan yang tidak rata dan berlubang-lubang sehingga menghalangi perjalanan ovum walaupun ada arus cairan. Di samping itu, isthmus tuba fallopi (2cm terakhir sebelum masuk ke uterus) tetap berkontraksi secara plastik selama 3 hari pertama setelah ovulasi. Setelah itu,




**Gambar 82-2 A,** Ovulasi, fertilisasi ovum dalam tuba fallopi, dan implantasi blastokista dalam uterus. 8, Kerja sel-sel trofoblas pada implantasi blastokista dalam endometrium uterus.

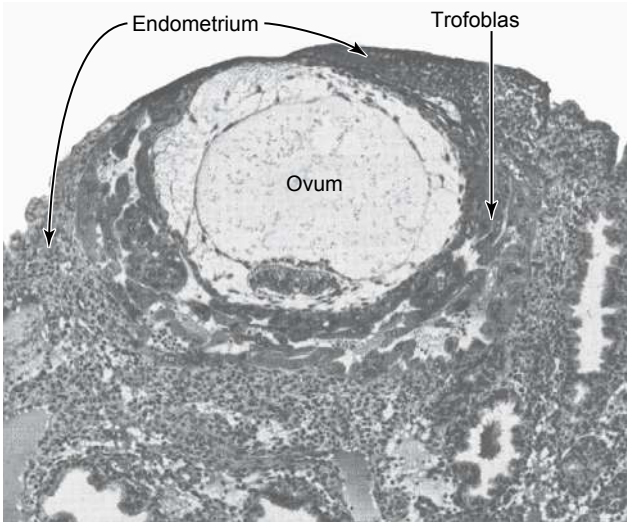
peningkatan cepat progesteron yang disekresi oleh korpus leteum ovarium mula-mula memacu peningkatan reseptor progesteron pada sel-sel fallopi; kemudian progesteron mengaktifkan reseptor- reseptor, menghasilkan efek relaksasi tuba yang memungkinkan masuknya ovum ke dalam uterus.

Transpor yang tertunda pada ovum terbuahi melalui tuba fallopi ini memungkinkan terjadinya beberapa tahap pembelahan sel sebelum ovum yang sudah membelah itu sekarang disebut *blastokista*, mengandung kira-kira 100 sel memasuki uterus. Selama waktu tersebut, sel-sel sekretori tuba fallopi memproduksi sejumlah besar sekret yang digunakan untuk nutrisi bagi perkembangan blastokista.

## Implantasi Blastokista dalam Uterus

Setelah mencapai uterus, blastokista yang sedang berkembang biasanya menetap dalam kavum uteri selama 1 sampai 3 hari lagi sebelum berimplantasi di endometrium; jadi implantasi biasanya terjadi kira-kira pada hari kelima sampai ketujuh setelah ovulasi. Sebelum implantasi, blastokista mendapat makanan dari sekresi endometrium uterus yang disebut "susu uterus"

Implantasi merupakan hasil kerja *sel-sel trofoblas* yang berkembang di permukaan blastokista. Sel-sel ini menyekresi enzim proteolitik yang mencerna dan mencairkan sel-sel endometrium uterus yang berdekatan. Sebagian cairan dan nutrisi yang dilepaskan ditranspor secara aktif oleh sel-sel trofoblas yang sama ke dalam tahap awal implantasi, dengan sebuah embrio kecil. Segera setelah terjadi implantasi, sel-sel trofoblas dan sel-sel lain yang berdekatan (dari blastokista dan endometrium uterus) berproliferasi dengan cepat, membentuk plasenta dan berbagai membran kehamilan.




**Gambar 82-3** Implantasi embrio manusia dini, memperlihatkan pencernaan trofoblastik dan invasi endometrium. (Sumbangan Dr. Arthur Hertig.)

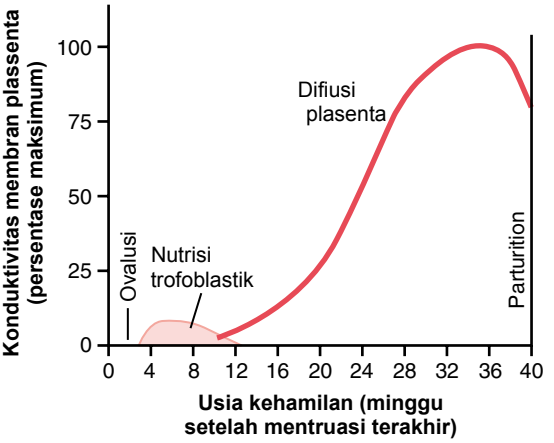
## Nutrisi Awal Embrio

Dalam Bab 81, ditekankan bahwa progesteron yang disekresi oleh korpus luteum ovarium selama separuh akhir tiap siklus seks bulanan berpengaruh terhadap endometrium uterus dalam mengubah sel-sel stroma endometrium menjadi sel-sel besar yang membengkak dan mengandung sejumlah besar glikogen, protein, lipid dan bahkan beberapa mineral yang penting untuk perkembangan *hasil konsepsi* (embrio dan bagian-bagiannya yang berdekatan atau membran yang berkaitan). Kemudian, ketika hasil konsepsi berimplantasi dalam endometrium, progesteron yang terus disekresi menyebabkan sel-sel endometrium makin membengkak dan menyimpan lebih banyak lagi nutrisi. Sel-sel ini sekarang disebut *sel-sel desidua*, dan seluruh massa sel tersebut disebut *desidua*.

Sewaktu sel-sel trofoblas menembus desidua, mencerna dan mengimbibisinya, nutrisi yang disimpan dalam desidua digunakan oleh embrio untuk pertumbuhan dan perkembangan. Selama minggu pertama setelah implantasi, ini merupakan satu-satunya cara bagi embrio untuk memperoleh nutrisi; embrio akan terus memperoleh setidaknya sebagian dari nutrisinya dengan cara ini sampai selama 8 minggu, walaupun plasenta juga mulai memberikan nutrisi kira-kira 16 hari setelah pembuahan 1 minggu setelah implantasi). Gambar 82-4 menunjukkan periode nutrisi trofoblastik, yang secara berangsur digantikan oleh nutrisi plasenta.

## Fungsi Plasenta

**Perkembangan dan Anatomi Fisiologi Plasenta.** Ketika korda trofoblastik dari blastokista melekat pada uterus, kapiler-kapiler darah tumbuh ke dalam korda dari sistem vaskular embrio yang baru terbentuk. Sekitar 21 hari setelah pembuahan, darah juga mulai dipompa oleh jantung embrio manusia. Secara bersamaan, *sinus-sinus darah* yang disuplai oleh darah ibu berkembang di sekitar bagian luar korda trofoblastik. Sel-sel trofoblas menjulurkan semakin banyak penonjolan-penonjolan,




**Gambar 82-4** Nutrisi fetus. Sebagian besar nutrisi dini disebabkan oleh pencernaan trofoblastik dan absorpsi nutrien dari desidua endometrium, dan pada dasarnya, semua nutrisi selanjutnya berasal dari difusi melalui membran plasenta.

yang akan menjadi *vili plasenta*, tempat tumbuhnya kapiler-kapiler fetus. Dengan demikian, vili yang membawa darah fetus dikelilingi oleh sinus-sinus yang mengandung darah ibu.

Struktur akhir plasenta ditunjukkan pada Gambar 82-5. Perhatikan bahwa darah fetus mengalir melalui *dua arteri umbilikalis*, lalu ke kapiler-kapiler vili, dan akhirnya kembali melalui sebuah *vena umbilikalis* menuju fetus. Sementara itu, darah ibu mengalir dari *arteri uterina* ke dalam sinus-sinus maternal besar yang mengelilingi vili dan kemudian kembali ke *vena uterina* ibu. Bagian bawah Gambar 82-5 menggambarkan hubungan antara darah fetus pada setiap vilus plasenta fetus dengan darah ibu yang mengelilingi bagian luar vilus di dalam plasenta yang sudah berkembang sempurna.

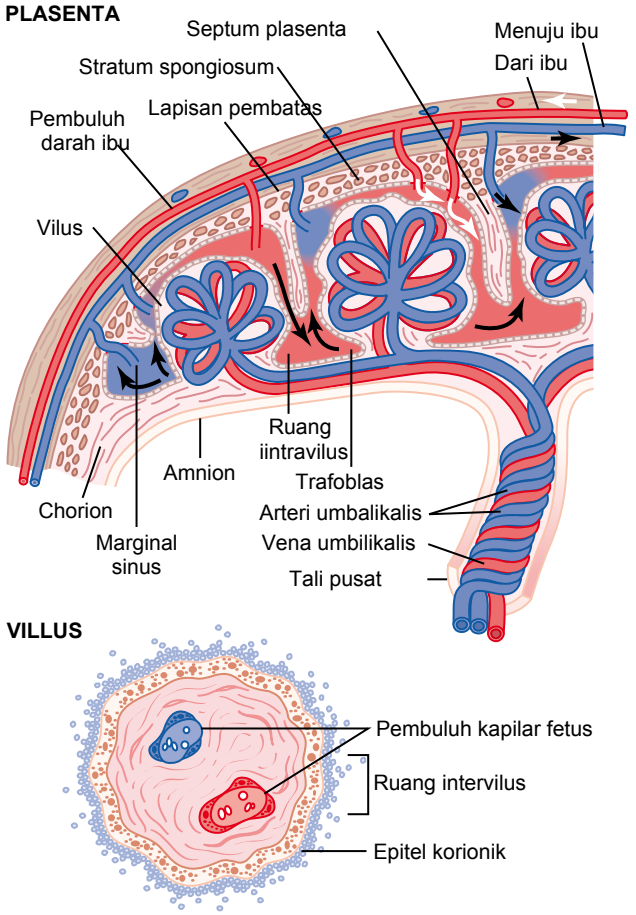
Total daerah permukaan seluruh vili plasenta matang, hanya beberapa meter persegi jauh lebih kecil daripada area membran pulmonal pada paru. Meskipun demikian, bahan nutrisi dan zat-zat lain melewati membran plasenta ini terutama melalui difusi, dengan cara yang hampir sama dengan difusi yang terjadi melalui membran alveolus paru dan membran kapiler mana pun dalam tubuh.

### Permeabilitas Plasenta dan Konduktans Difusi Membran

Fungsi utama plasenta adalah menyiapkan untuk difusi bahan-bahan makanan dan oksigen dari darah ibu ke dalam darah fetus dan difusi produk-produk ekskretoris dari fetus kembali ke ibu.

Pada bulan-bulan awal kehamilan, membran plasenta masih tebal karena belum berkembang sepenuhnya. Oleh karena itu, permeabilitasnya rendah. Selanjutnya, area permukaannya kecil karena plasenta belum tumbuh secara bermakna. Oleh karena itu, mula-mula konduktans difusi total sangat kecil. Sebaliknya, pada kehamilan lebih lanjut, permeabilitas meningkat akibat penipisan lapisan-lapisan difusi membran dan karena area permukaan berkembang makin luas, sehingga menyebabkan peningkatan difusi plasenta yang sangat besar yang tampak pada Gambar 82-4.

Kadang-kadang terjadi "robekan" pada membran plasenta, yang memungkinkan sel-sel darah fetus masuk ke ibu atau




*Gambar 82-5* Atas, Susunan plasenta matang. Bawah, Hubungan darah fetus dalam kapiler-kapiler vili dengan darah ibu datam ruang intervilus. (Dimodifikasi dari Gray H, Goss CM: Anatomy of the Human eody, 25'h ed. Philadetphia: Lea & Febiger, 1948; dan dari Arey LB: Deve(opmenta( Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7ih ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1974.)

yang bahkan lebih tidak biasa, sel-sel darah ibu masuk ke dalam fetus. Untungnya, fetus jarang mengeluarkan banyak darah ke dalam sirkulasi ibu akibat ruptur membran plasenta.

**Difusi Oksigen melatui Membran Plasenta.** Prinsip-prinsip yang hampir sama dengan difusi oksigen melalui membran paru (dibahas lebih detail di Bab 39) diterapkan untuk difusi oksigen melalui membran plasenta. Oksigen yang larut dalam darah sinus-sinus maternal besar masuk ke dalam darah fetus melalui *difusi sederhana*, didorong oleh gradien tekanan oksigen dari darah ibu ke darah fetus. Mendekati akhir usia kehamilan, $PO_2$ rata-rata dalam darah ibu di sinus-sinus plasenta kira-kira 50 mm Hg, dan $PO_2$ rata-rata dalam darah fetus setelah teroksigenasi adalah kira-kira 30 mm Hg. Oleh karena itu, gradien tekanan rata-rata untuk difusi oksigen melalui membran plasenta kira-kira adalah 20 mm Hg.

Orang mungkin bertanya bagaimana mungkin fetus dapat memperoleh oksigen yang cukup bila darah fetus yang meninggalkan plasenta mempunyai $PO_2$ hanya 30 mm Hg. Ada 3 alasan mengapa $PO_2$ yang rendah ini mampu membuat darah fetus mentranspor oksigen ke jaringan fetus hampir sama banyak dengan yang ditranspor oleh darah ibu ke jaringannya.

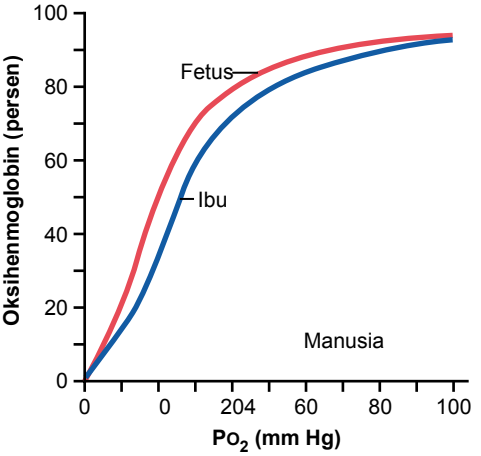
Pertama, hemoglobin pada fetus terutama adalah *hemoglobin fetal*, suatu jenis hemoglobin yang disintesis oleh fetus sebelum kelahiran. Gambar 82-6 menunjukkan perbandingan kurva disosiasi oksigen untuk hemoglobin ibu dengan hemoglobin fetal, tampak bahwa kurva hemoglobin fetal bergeser ke kiri dari hemoglobin ibu. Ini berarti bahwa pada kadar PO, yang rendah di dalam darah fetus, hemoglobin fetal dapat mengangkut oksigen sebesar 20 sampai 50 persen lebih banyak daripada yang dapat diangkut hemoglobin ibu.

Kedua, *konsentrasi hemoglobin darah fetus kira-kira 50 persen lebih besar dari hemoglobin ibu;* ini merupakan faktor yang lebih penting lagi dalam meningkatkan jumlah oksigen yang ditranspor ke jaringan fetus.

Ketiga, *efek Bohr*, yang telah dijelaskan dalam kaitannya dengan pertukaran karbon dioksida dan oksigen dalam paru di Bab 40, merupakan mekanisme lain untuk meningkatkan transpor oksigen oleh darah fetus. Yaitu, hemoglobin dapat membawa oksigen lebih banyak pada $Pco_2$ rendah daripada yang dapat dibawa pada $Pco_2$ tinggi. Darah fetus yang memasuki plasenta membawa sejumlah besar karbon dioksida, tetapi banyak dari karbon dioksida ini berdifusi dari darah fetus ke dalam darah ibu. Hilangnya karbon dioksida membuat darah fetus lebih alkalis, sedangkan peningkatan karbon dioksida dalam darah ibu membuat darah ibu lebih asam.

Perubahan-perubahan ini menyebabkan kapasitas darah fetus untuk bergabung dengan oksigen meningkat dan kapasitas darah ibu menurun. Keadaan ini mendorong lebih banyak oksigen dari darah ibu, sambil meningkatkan ambilan oksigen oleh darah fetus. Jadi, pergeseran Bohr bekerja pada satu arah dalam darah ibu dan pada arah yang lain dalam darah fetus. Kedua efek tersebut membuat pergeseran Bohr di sini dua kali lebih penting daripada dalam pertukaran oksigen paru; oleh karena itu, keadaan ini disebut *efek Bohr ganda*.

Dengan tiga cara ini, fetus mampu menerima oksigen lebih dari cukup melalui membran plasenta, walaupun pada kenyataannya




**Gambar 82-6** Kurva disosiasi oksigen-hemoglobin untuk darah ibu dan fetus, memperlihatkan bahwa darah fetus dapat membawa oksigen lebih banyak daripada darah ibu pada PoZ darah tertentu. (Data dari Metcalfe J, Moli W, Bartels H: *Gas exchange across the placenta*. Fed Proc., 23:775, 1964.)

darah fetus yang meninggalkan plasenta mempunyai Po, hanya sebesar 30 mm Hg.

Kapasitas difusi total keseluruhan plasenta untuk oksigen pada saat aterm adalah sekitar 1,2 mililiter oksigen per menit per milimeter air raksa beda tekanan oksigen di seluruh membran. Kapasitas ini sebanding dengan kapasitas pada paru bayi yang baru lahir.

**Difusi Karbon Dioksida melalui Membran Plasenta.** Karbon dioksida terus-menerus dibentuk dalam jaringan fetus dengan cara yang sama dengan pembentukan karbon dioksida dalam darah ibu, dan satu- satunya cara mengekskresi karbon dioksida dari fetus adalah melalui plasenta ke dalam darah ibu. $Pco_2$ darah fetus besarnya 2 sampai 3 mm Hg lebih tinggi dari $Pco_2$ darah ibu. Gradien tekanan untuk karbon dioksida yang kecil di seluruh membran ini lebih dari cukup untuk memungkinkan difusi karbon dioksida yang adekuat karena kelarutan karbon dioksida yang ekstrem dalam membran plasenta memungkinkan karbon dioksida berdifusi kira-kira 20 kali kecepatan difusi oksigen.

**Difusi Bahan Makanan melalui Membran Plasenta.** Zat-zat metabolisme lain yang diperlukan oleh fetus berdifusi ke dalam darah fetus dengan cara yang sama seperti oksigen. Sebagai contoh, pada stadium akhir kehamilan, fetus sering menggunakan glukosa sebanyak yang dipakai oleh seluruh tubuh ibu. Untuk menyediakan glukosa sebanyak itu, sel-sel trofoblas yang melapisi vili plasenta memperlengkapi untuk *difusi terfasilitasi* glukosa melalui membran plasenta, Artinya, glukosa ditranspor oleh molekul-molekul pembawa dalam sel-sel trofoblas membran. Meskipun demikian, kadar glukosa darah fetus 20 sampai 30 persen lebih rendah dari darah ibu.

Oleh karena daya larut asam lemak yang tinggi di membran sel, zat-zat ini juga berdifusi dari darah ibu ke dalam darah fetus tetapi lebih lambat daripada glukosa sehingga glukosa lebih mudah digunakan oleh fetus sebagai nutrisi. Selain itu, zat-zat seperti benda keton serta ion kalium, natrium, dan klorida juga berdifusi relatif lebih mudah dari darah ibu ke dalam darah fetus.

**Ekskresi Produk-Produk Sisa melalui Membran Plasenta.** Dengan cara yang sama seperti difusi karbon dioksida dari darah fetus ke dalam darah ibu, produk-produk ekskresi lain yang dibentuk fetus juga berdifusi melalui membran plasenta ke dalam darah ibu dan kemudian diekskresi bersama-sama dengan produk-produk ekskresi dari ibu. Produk-produk ini terutama meliputi *nitrogen bukan protein* seperti *ureum, asam urat*, dan *kreatinin*. Kadar ureum dalam darah fetus hanya sedikit lebih besar dari kadar di dalam darah ibu karena ureum berdifusi melalui membran plasenta dengan sangat mudah. Namun, kreatinin yang tidak semudah itu berdifusi mempunyai persentase konsentrasi dalam darah fetus yang lebih tinggi daripada di dalam darah ibu. Oleh karena itu, ekskresi dari fetus bergantung terutama, jika tidak seluruhnya, kepada gradien difusi melewati membran plasenta beserta daya permeabilitasnya. Oleh karena terdapat konsentrasi produk-produk ekskresi dalam darah fetus yang lebih tinggi daripada dalam darah ibu, terjadi difusi terus-menerus bahan-bahan tersebut dari darah fetal ke darah ibu.

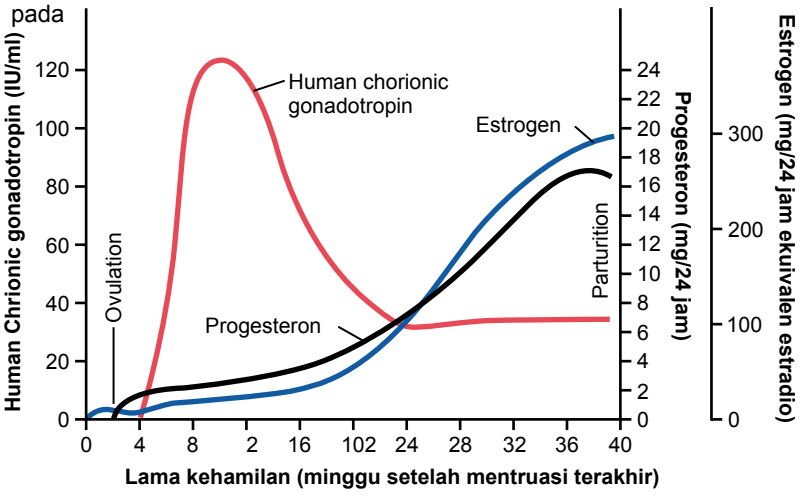
## Faktor-Faktor Hormonal dalam Kehamilan

Pada kehamilan, plasenta membentuk sejumlah besar *human chorionic gonadotropin, estrogen, progesteron, dan human chorionic somatomammotropin*, dengan tiga hormon yang pertama, dan mungkin juga yang keempat, semuanya penting pada kehamilan normal.

### *Human Chorionic Gonadotropin* Menyebabkan Korpus Luteum Bertahan dan Mencegah Menstruasi

Dalam keadaan normal, menstruasiterjadi padaperempuan yang tidak hamil sekitar 14 hari setelah ovulasi, pada saat sebagian besar endometrium uterus terlepas dari dinding uterus dan dikeluarkan. Bila ini terjadi setelah ovum terimplantasi, kehamilan akan terhenti. Akan tetapi, hal ini dicegah oleh sekresi *human chorionic gonadotropin* dari jaringan embrionik yang baru terbentuk dengan cara sebagai berikut.

Bersamaan dengan perkembangan sel-sel trofoblas dari sebuah ovum yang baru dibuahi, hormon *human chorionic gonadotropin* disekresi oleh sel-sel trofoblast sinsitial ke dalam cairan ibu, seperti tampak pada Gambar 82-7. Sekresi hormon ini mula-mula dapat diukur dalam darah 8 sampai 9 hari setelah ovulasi, segera setelah blastokista berimplantasi di endometrium. Kemudian kecepatan sekresi meningkat dengan cepat dan mencapai maksimum pada kira-kira 10 sampai 12




**Gambar 82-7** Kecepatan sekresi estrogen dan progesteron, serta konsentrasi human chorionic gonadotropin pada berbagai stadium kehamilan.

hari kehamilan dan menurun kembali sampai kadar yang lebih rendah pada sekitar 16 sampai 20 minggu. Keadaan ini terus berlanjut pada kadar tinggi ini selama sisa masa kehamilan.

**Fungsi *Human Chorionic Gonadotropin*.** *Human chorionic gonadotropin* merupakan glikoprotein dengan berat molekul sekitar 39.000 dan struktur molekul serta fungsi yang sama dengan hormon luteinisasi yang disekresi oleh kelenjar hipofisis. Sejauh ini, fungsinya yang terpenting adalah mencegah involusi korpus luteum pada akhir siklus seks bulanan perempuan. Bahkan, hormon ini menyebabkan korpus luteum menyekresi lebih banyak lagi hormon-hormon seksnya progesteron dan estrogen untuk beberapa bulan berikutnya. Hormon-hormon seks ini mencegah menstruasi dan menyebabkan endometrium terus tumbuh dan menyimpan sejumlah besar nutrien dan tidak dibuang menjadi darah menstruasi. Akibatnya, *sel-sel yang menyerupai desidua* yang berkembang dalam endometrium selama siklus seks perempuan normal menjadi *sel-sel desidua* sesungguhnya sangat membengkak dan banyak mengandung nutrisi kira-kira pada saat blastokista berimplantasi.

Di bawah pengaruh *human chorionic gonadotropin*, korpus luteum dalam ovarium ibu tumbuh menjadi kira-kira dua kali dari ukuran awalnya sekitar satu bulan atau lebih setelah kehamilan dimulai. Estrogen dan progesteron yang terus-menerus disekresi mempertahankan sifat desidua endometrium uterus, yang diperlukan untuk perkembangan awal fetus.

Bila korpus luteum dikeluarkan sebelum kira- kira minggu ketujuh kehamilan, biasanya hampir selalu terjadi abortus spontan, kadang-kadang bahkan sampai minggu ke-12. Setelah itu, plasenta menyekresi sejumlah progesteron dan estrogen yang cukup untuk mempertahankan kehamilan selama sisa periode kehamilan. Korpus luteum kemudian berinvolusi perlahan setelah minggu ke-13 sampai ke-17 kehamilan.

**Efek Human Chorionic Gonadotropin pada Testes Janin.** *Human chorionic gonadotropin* juga menimbulkan efek perangsangan sel-sel interstisial pada testes fetus laki-laki, sehingga mengakibatkan pembentukan testosteron pada fetus laki-laki sampai waktu lahir. Sekresi testosteron yang sedikit selama kehamilan inilah yang menyebabkan terbentuknya organ-organ seks laki-laki dan bukan organ-organ seks perempuan pada fetus. Mendekati akhir kehamilan, testosteron yang disekresi oleh testes fetus juga menyebabkan testes turun ke dalam skrotum.

## Sekresi Estrogen oleh Plasenta

Plasenta, seperti korpus luteum, menyekresi estrogen maupun progesteron. Penelitian histokimiawi dan fisiologis menunjukkan bahwa kedua hormon ini, seperti kebanyakan hormon plasenta yang lain, disekresi oleh *sel-sel sinsitio trofoblas plasenta.*

Gambar 82-7 menunjukkan bahwa menjelang akhir kehamilan, pembentukan estrogen plasenta harian meningkat meningkat menjadi sekitar 30 kali kadar produksi estrogen ibu yang normal. Akan tetapi, sekresi estrogen oleh plasenta amat berbeda dari sekresi oleh ovarium. Hal yang paling penting, estrogen yang disekresi oleh plasenta tidak disintesis secara de novo dari zat-zat dasar dalam plasenta. Melainkan, estrogen hampir seluruhnya dibentuk dari senyawa steroid androgen, dehidroepiandrosteron dan 16-*hidroksidehidroepiandrosteron* yang dibentuk di kelenjar adrenal ibu dan juga di kelenjar adrenal fetus. Androgen yang lemah ini kemudian ditranspor oleh darah ke plasenta dan diubah oleh sel-sel trofoblas menjadi estradiol, estron, dan estriol. (Korteks kelenjar adrenal fetus sangat besar, dan kira-kira 80 persen terdiri atas apa yang disebut zona fetus, yang fungsi utamanya adalah menyekresi dehidroepiandrosteron selama kehamilan.)

**Fungsi Estrogen dalam Kehamilan.** Pada pembahasan estrogen pada Bab 81, telah ditekankan bahwa hormon ini terutama berfungsi proliferatif pada sebagian besar organ reproduksi dan organ-organ terkait pada ibu. Selama kehamilan, jumlah estrogen yang sangat berlebihan menyebabkan (1) pembesaran uterus ibu, (2) pembesaran payudara dan pertumbuhan struktur duktus payudara ibu, serta (3) pembesaran genitalia eksterna perempuan.

Estrogen juga merelaksasi ligamentum pelvis ibu, sehingga persendian sakroiliaka menjadi relatif lentur dan simfisis pubis menjadi elastis. Perubahan ini mempermudah perjalanan fetus melalui jalan lahir. Banyak anggapan bahwa estrogen juga memengaruhi banyak aspek umum perkembangan fetus selama kehamilan, misalnya, memengaruhi kecepatan reproduksi sel pada embrio muda.

## Sekresi Progesteron oleh Plasenta

Progesteron juga penting untuk berhasilnya kehamilan kenyataannya hormon ini sama pentingnya dengan estrogen. Selain disekresi dalam jumlah sedang oleh korpus luteum pada awal kehamilan, kelak disekresi dalam jumlah sangat banyak oleh plasenta, rata-rata meningkat sekitar 10 kali lipat selama kehamilan, seperti yang tampak pada Gambar 82-7.

Berbagai efek khusus progesteron yang penting untuk perkembangan kehamilan normal adalah sebagai berikut.

1. Progesteron menyebabkan sel-sel desidua tumbuh di endometrium uterus, dan sel-sel ini berperan dalam nutrisi embrio muda.
2. Progesteron menurunkan kontraktilitas uterus gravid (pada kehamilan), sehingga mencegah kontraksi uterus yang menyebabkan abortus spontan.
3. Progesteron membantu perkembangan hasil konsepsi bahkan sebelum implantasi, karena progesteron secara khusus meningkatkan sekresi tuba fallopi dan uterus ibu untuk menyediakan bahan nutrisi yang sesuai untuk perkembangan *morula* (massa sferis terdiri atas 16 sampai 32 blastomer yang terbentuk sebelum blastula) dan *blastokista.* Juga dianggap bahwa progesteron memengaruhi pembelahan sel pada awal perkembangan embrio.

4. Progesteron yang disekresi selama kehamilan membantu estrogen menyiapkan payudara ibu untuk laktasi, yang akan dibahas kemudian pada bab ini.

### *Human Chorionic Somatomammotropin*

Suatu hormon plasenta yang baru ditemukan disebut *human chorionic somatomammotropin*. Hormon ini merupakan protein dengan berat molekul sekitar 22.000 dan mulai disekresi oleh plasenta sekitar minggu kelima kehamilan. Sekresi hormon ini meningkat secara progresif sepanjang sisa masa kehamilan dan berbanding langsung dengan berat plasenta. Walaupun fungsi korionik somatomammotropin masih belum jelas, hormon ini disekresi dalam jumlah beberapa kali lebih besar daripada gabungan semua hormon-hormon kehamilan yang lain. Hormon ini mempunyai beberapa kemungkinan efek penting.

Pertama, bila diberikan pada beberapa jenis hewan tingkat rendah yang berbeda, *human chorionic somatomammotropin* sedikitnya menyebabkan perkembangan sebagian payudara hewan dan pada beberapa keadaan menyebabkan laktasi. Oleh karena ini merupakan fungsi hormon tersebut yang pertama ditemukan, maka hormon ini mula-mula dinamai human placental lactogen dan diyakini mempunyai fungsi yang mirip dengan prolaktin. Akan tetapi, usaha untuk meningkatkan laktasi manusia dengan hormon ini tidak berhasil.

Kedua, hormon ini mempunyai kerja yang lemah yang serupa dengan hormon pertumbuhan, menyebabkan pembentukan jaringan protein dengan cara yang sama seperti hormon pertumbuhan. Hormon ini juga mempunyai struktur kimia yang serupa dengan hormon pertumbuhan, tetapi dibutuhkan human *chorionic somatomammotropin* 100 kali lebih banyak daripada hormon pertumbuhan untuk meningkatkan pertumbuhan.

Ketiga, *human chorionic somatomammotropin* menyebabkan penurunan sensitivitas insulin dan penurunan penggunaan glukosa pada ibu, sehingga membuat jumlah glukosa yang tersedia untuk fetus lebih banyak. Oleh karena glukosa merupakan zat utama yang dipakai fetus untuk memacu pertumbuhannya, maka kemungkinan pentingnya efek hormon ini menjadi jelas. Selanjutnya, hormon ini meningkatkan pelepasan asam lemak bebas dari cadangan lemak ibu, sehingga menyediakan sumber energi pengganti untuk metabolisme ibu selama kehamilan. Oleh karena itu, tampaknya *human chorionic somatomamotropin* merupakan hormon metabolik umum yang mempunyai implikasi nutrisi khusus untuk ibu maupun fetus.

### Faktor-Faktor Hormonal Lain dalam Kehamilan

Hampir semua kelenjar endokrin nonseksual ibu juga bereaksi nyata pada kehamilan. Hal ini terutama akibat peningkatan beban metabolisme pada ibu tetapi juga, sampai taraf tertentu, akibat efek hormon plasenta pada kelenjar hipofisis dan kelenjar-kelenjar lain. Beberapa efek yang paling jelas adalah sebagai berikut.

**Sekresi Hipofisis**. Kelenjar hipofisis anterior ibu membesar paling sedikit 50 persen selama kehamilan dan meningkatkan produksi kortikotropin, tirotropin, dan prolaktin. Sebaliknya, sekresi hormon perangsang folikel dan hormon luteinisasi dari hipofisis hampir secara total ditekan akibat efek inhibisi estrogen dan progesteron plasenta.

**Peningkatan Sekresi Kortikosteroid.** Kecepatan sekresi glukokortikoid korteks adrenal meningkat sedang selama kehamilan. Kemungkinan glukokortikoid membantu mobilisasi asam-asam amino dari jaringan ibu sehingga dapat dipakai untuk sintesis jaringan fetus.

Pada ibu hamil, sekresi *aldosteron* biasanya meningkat sekitar dua kali lipat, mencapai puncaknya pada akhir kehamilan. Keadaan ini, bersama dengan kerja estrogen. menyebabkan kecenderungan ibu hamil normal untuk mereabsorbsi kelebihan natrium dari tubulus ginjalnya, dan, dengan demikian, menahan cairan, yang kadang-kadang menimbulkan *hipertensi yang dipicu kehamilan.*

**Peningkatan Sekresi Kelenjar Tiroid.** Kelenjar tiroid ibu biasanya membesar sampai 50 persen selama kehamilan dan meningkatkan produksi tiroksin dengan jumlah yang sesuai. Peningkatan pembentukan tiroksin disebabkan setidaknya sebagian oleh efek tirotropik *human chorionic gonadotropin* yang disekresi plasenta dan oleh sejumlah kecil hormon perangsang-tiroid khusus, *human chorionic tyrotropin*, yang juga disekresi oleh plasenta.

**Peningkatan Sekresi Kelenjar Paratiroid.** Kelenjar paratiroid ibu biasanya juga membesar selama kehamilan; hal ini khususnya berlaku bila ibu menjalani diet rendah kalsium. Pembesaran kelenjar ini menyebabkan absorpsi kalsium dari tulang ibu, dengan demikian mempertahankan konsentrasi ion kalsium normal dalam cairan ekstraselular ibu, meskipun janin sedang mengambil kalsium untuk osifikasi tulang-tulangnya sendiri. Sekresi hormon paratiroid ini bahkan lebih intensif selama laktasi setelah kelahiran bayi, karena bayi yang tumbuh memerlukan kalsium berkali-kali lebih banyak daripada fetus.

**Sekresi "Relaksin" oleh Ovarium dan Plasenta.** Suatu zat lain di samping estrogen dan progesteron, yaitu hormon yang disebut relaksin, disekresi oleh korpus luteum ovarium dan jaringan plasenta. Sekresinya ditingkatkan oleh rangsang dari *human choriondc gonadotropin* bersamaan dengan sekresi sejumlah besar estrogen dan progesteron oleh korpus luteum dan plasenta.

Relaksin merupakan 48-asam amino polipeptida dengan berat molekul sekitar 9.000. Hormon ini, bila disuntikkan, menyebabkan relaksasi ligamentum-ligamentum simfisis pubis pada tikus dan marmot yang sedang birahi. Efek ini sangat sedikit atau bahkan tidak ada pada ibu hamil. Sebaliknya, hal ini terutama disebabkan oleh estrogen yang juga menyebabkan relaksasi ligamentum-ligamentum pelvis. Telah ditegaskan juga bahwa relaksin melunakkan serviks ibu hamil pada saat persalinan.

## Respons Tubuh Ibu terhadap Kehamilan

Reaksi yang paling nyata di antara berbagai reaksi ibu terhadap fetus dan terhadap hormon kehamilan yang berlebihan adalah peningkatan ukuran berbagai organ seks. Misalnya, uterus membesar dari kira-kira 50 gram sampai 1.100 gram, dan payudara membesar hampir dua kali ukurannya. Pada saat yang sama vagina membesar, dan introitus vagina membuka lebih lebar. Juga,

berbagai hormon dapat menyebabkan berbagai perubahan yang nyata pada penampilan perempuan yang hamil, kadang menyebabkan timbulnya edema, jerawat, dan penampilan maskulin atau akromegalik.

### Penambahan Berat Badan pada Ibu Hamil

Penambahan berat badan rata-rata selama kehamilan adalah sekitar 25 sampai 35 pon, dengan sebagian besar penambahan berat badan terjadi selama dua trimester terakhir. Dari kenaikan berat badan ini, sekitar 8 pon adalah fetus, dan 4 pon adalah cairan amnion, plasenta, dan selaput amnion. Uterus meningkat sekitar 3 pon, payudara 2 pon, serta masih tersisa peningkatan berat badan sekitar 8 sampai 18 pon. Sekitar 5 pon merupakan cairan tambahan dalam darah dan cairan ekstraselular, dan sisanya 3 sampai 13 pon pada umumnya merupakan kumpulan lemak. Cairan tambahan tersebut diekskresi ke dalam urine selama beberapa hari pertama setelah persalinan, yaitu, setelah hilangnya hormon penahan cairan dari plasenta.

Selama kehamilan, seorang perempuan sering mengalami peningkatan nafsu makan yang sangat besar, sebagian disebabkan oleh pemindahan bahan-bahan makanan dari darah ibu ke fetus dan sebagian karena faktor hormonal. Tanpa pengaturan diet antenatal yang baik, penambahan berat badan ibu bisa mencapai 75 pon dibanding biasanya, sekitar 25 sampai 35 pon.

### Metabolisme selama Kehamilan

Akibat peningkatan sekresi berbagai hormon selama kehamilan, termasuk tiroksin. hormon korteks adrenal, dan hormon-hormon seks, kecepatan metabolisme basal ibu hamil meningkat sekitar 15 persen selama paruh akhir kehamilan. Akibatnya, ibu hamil sering merasa kepanasan. Selain itu, karena beban ekstra yang dipikulnya, energi yang dikeluarkan untuk aktivitas otot menjadi lebih banyak dibandingkan normal.

### Nutrisi selama Kehamilan

Sejauh ini, pertumbuhan fetus yang terbesar terjadi selama trimester akhir kehamilan; berat fetus bertambah hampir dua kali lipat selama 2 bulan terakhir kehamilan. Biasanya. ibu tidak mengabsorbsi cukup protein, kalsium, fosfat, dan besi dari dietnya selama bulan-bulan terakhir kehamilan untuk menyuplai kebutuhan ekstra fetus. Akan tetapi, untuk mengantisipasi kebutuhan tambahan tersebut, tubuh ibu sudah menyimpan zat-zat ini sebagian di plasenta, tetapi sebagian besar di tempat penyimpanan normal ibu.

Bila tidak ada elemen-elemen nutrisi yang cukup pada diet seorang ibu hamil, dapat terjadi sejumlah defisiensi pada ibu, terutama pada kalsium, fosfat, besi, dan vitamin. Contohnya, janin membutuhkan sekitar 375 mg besi untuk membentuk darahnya, dan ibu membutuhkan tambahan 600 mg untuk membentuk darah tambahan bagi dirinya sendiri. Simpanan besi bukan hemoglobin normal pada ibu di luar kehamilan sering hanya 100 mg dan hampir tidak pernah lebih dari 700 mg. Oleh karena itu, tanpa besi yang cukup dalam makanannya, ibu hamil biasanya mengalami *anemia hipokrom*. Selain itu, penting bahwa ibu hamil mendapat vitamin D, karena meskipun jumlah total kalsium yang dipakai oleh janin sedikit, kalsium biasanya kurang diabsorpsi oleh saluran pencernaan ibu tanpa adanya vitamin D. Akhirnya, sesaat sebelum bayi lahir, vitamin K sering ditambahkan pada diet ibu sehingga bayi mempunyai cukup protrombin untuk mencegah perdarahan, terutama perdarahan otak akibat proses kelahiran.

### Berbagai Perubahan dalam Sistem Sirkulasi Ibu selama Kehamilan

**Aliran Darah melalui Plasenta dan Curah Jantung** Ibu Meningkat selama Kehamilan. Sekitar 625 ml darah mengalir melalui sirkulasi plasenta ibu setiap menit selama bulan terakhir kehamilan. Keadaan ini, disertai peningkatan umum metabolisme ibu, menyebabkan peningkatan curah jantung ibu 30 sampai 40 persen di atas normal pada minggu ke-27 kehamilan; tetapi selanjutnya, karena sebab yang tidak dijelaskan, curah jantung turun sampai hanya sedikit di atas normal pada 8 minggu terakhir kehamilan, walaupun aliran darah uterus tinggi.

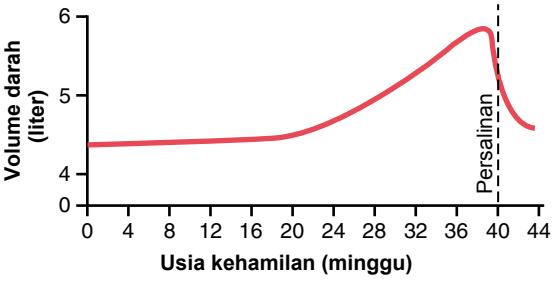
**Volume Darah Ibu Meningkat selama Kehamilan.** Volume darah ibu sesaat sebelum aterm kira-kira 30 persen di atas normal. Peningkatan ini terutama terjadi selama paruh akhir kehamilan, seperti tampak pada kurva pada Gambar 82-8. Penyebab peningkatan volume tampaknya disebabkan, setidaknya sebagian, oleh aldosteron dan estrogen yang sangat meningkat dalam kehamilan, dan karena retensi cairan oleh ginjal. Selain itu, sumsum tulang menjadi sangat aktif dan menghasilkan sel-sel darah merah tambahan mengikuti kelebihan volume cairan. Oleh karena itu, pada saat kelahiran bayi, ibu memiliki kelebihan darah 1 sampai 2 L dalam sirkulasinya. Hanya sekitar seperempat dari jumlah ini yang biasanya hilang melalui perdarahan sewaktu melahirkan bayi, sehingga sangat aman bagi ibu.

### Pernapasan Maternal Meningkat selama Kehamilan

Oleh karena peningkatan metabolisme basal pada perempuan hamil dan karena ukuran tubuhnya yang lebih besar, jumlah total oksigen yang dipakai oleh ibu sesaat sebelum kelahiran bayi sekitar 20 persen di atas normal, dan terbentuk sejumlah karbon dioksida yang sebanding. Efek ini menyebabkan ventilasi semenit ibu meningkat. Selain itu, diyakini bahwa kadar progesteron yang tinggi selama kehamilan lebih meningkatkan ventilasi semenit, karena progesteron meningkatkan sensitivitas pusat pernapasan terhadap karbon dioksida. Hasil akhirnya adalah peningkatan ventilasi semenit sekitar 50 persen dan penurunan $Pco_2$ arteri sampai beberapa milimeter air raksa di bawah nilai pada perempuan yang tidak hamil. Secara bersamaan, uterus yang membesar menekan isi abdomen ke atas, yang mendorong diafragma ke atas, sehingga total pergerakan diafragma berkurang. Akibatnya, frekuensi pernapasan meningkat untuk mempertahankan ventilasi tambahan.

### Fungsi Ginjal Maternal Selama Kehamilan

Kecepatan pembentukan urine pada perempuan hamil biasanya sedikit meningkat karena peningkatan asupan cairan dan peningkatan beban dari produk-produk ekskresi. Tetapi di samping itu, terjadi beberapa perubahan khusus dari fungsi ginjal.




**Gambar 82-8** Pengaruh kehamilan dalm meningkatkan volume darah ibu.

Pertama, kemampuan reabsorpsi tubulus ginjal terhadap natrium, klorida, dan air meningkat sebanyak 50 persen akibat peningkatan produksi hormon-hormon penahan garam dan air, terutama hormon steroid oleh plasenta dan korteks adrenal.

Kedua, aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus meningkat sampai 50 persen selama kehamilan normal akibat vasodilatasi ginjal. Meskipun mekanisme yang menyebabkan vasodilatasi ginjal dalam kehamilan masih belum jelas, beberapa penelitian menyatakan bahwa peningkatan kadar oksida nitrat atau hormon ovarium relaksin mungkin berperan pada berbagai perubahan tersebut. Peningkatan laju filtrasi glomerulus tampaknya terjadi, setidaknya sebagian, sebagai kompensasi terhadap peningkatan reabsorpsi garam dan air di tubulus. Jadi, ibu hamil yang *normal* biasanya mengakumulasi hanya sekitar 5 pon air dan garam tambahan.

### Cairan Amnion dan Pembentukannya

Dalam keadaan normal, volume *cairan amnion* (cairan di dalam uterus tempat fetus mengapung) adalah antara 500 ml dan 1 L, tetapi dapat juga hanya beberapa mililiter atau beberapa liter. Penelitian isotop terhadap kecepatan pembentukan cairan amnion menunjukkan bahwa, rata-rata, air dalam cairan amnion diganti setiap 3 jam sekali, dan elektrolit natrium dan kalium diganti setiap 15 jam sekali. Sebagian besar cairan berasal dari ekskresi ginjal oleh fetus. Demikian juga, absorpsi dalam jumlah tertentu terjadi melalui saluran pencernaan dan paru-paru fetus. Namun, bahkan setelah kematian fetus dalam rahim, masih terdapat pertukaran cairan amnion, yang menunjukkan bahwa sebagian cairan dibentuk dan diabsorbsi langsung melalui membran amnion.

### Preektampsia dan Eklampsia

Sekitar 5 persen dari semua perempuan hamil mengalami peningkatan cepat tekanan darah arteri sampai tingkat hipertensi selama beberapa bulan terakhir kehamilan. Hal itu juga berkaitan dengan bocornya sejumlah besar protein ke dalam urin. Keadaan ini disebut *preeklampsia* atau *toksemia gravidarum*. Hal tersebut sering ditandai dengan retensi garam dan air berlebihan oleh ginjal ibu dan dengan peningkatan berat badan serta timbulnya edema dan hipertensi pada ibu. Selain itu, terdapat gangguan fungsi endotel vaskular dan spasine arteri terjadi pada banyak bagian tubuh ibu, khususnya pada ginjal, otak, dan hati. Aliran darah ginjal maupun laju filtrasi glomerulus menurun, berlawanan dengan perubahan yang terjadi pada perempuan hamil normal. Efek pada ginjal juga termasuk penebalan lempeng glomerulus yang mengandung deposit protein pada membran basalis.

Berbagai upaya telah dilakukan untuk membuktikan bahwa preeklampsia disebabkan oleh kelebihan sekresi hormon-hormon plasenta atau adrenal, tetapi bukti terhadap dasar hormonal belum ada. Teori lain adalah bahwa preeklampsia merupakan akibat dari sejenis reaksi autoimun atau alergi pada ibu yang disebabkan kehadiran fetus. Hal yang mendukung adalah, gejala-gejala akut biasanya menghilang dalam beberapa hari setelah kelahiran bayi.

Juga terdapat bukti bahwa preeklampsia diawali oleh *insufisiensi suplai darah ke plasenta,* yang mengakibatkan pelepasan substansi plasenta yang menyebabkan disfungsi endotel vaskular ibu yang meluas. Selama perkembangan plasenta normal, trofoblas menginvasi arteriol endometrium uterus dan sepenuhnya mengubah arteriol ibu menjadi pembuluh darah besar dengan resistansi yang rendah terhadap aliran darah. Pada pasien preeklampsia, arteriol ibu gagal beradaptasi terhadap perubahan tadi, dengan penyebab yang belum jelas, dan terdapat insufisiensi suplai darah plasenta. Hal tersebut, selanjutnya, menyebabkan plasenta melepaskan berbagai bahan yang memasuki sirkulasi ibu dan menyebabkan gangguan fungsi endotel vaskular, penurunan aliran darah ke ginjal, retensi kelebihan garam dan air, dan peningkatan tekanan darah.

Walaupun faktor-faktor yang menghubungkan penurunan suplai darah plasenta dengan disfungsi endotel maternal masih belum pasti, beberapa penelitian eksperimen mengindikasikan adanya peran peningkatan kadar *sitokin inflamasi seperti tumor necrosis factor-a dan interleukin-6.* Berbagai faktor plasenta yang mengganggu angiogenesis (pertumbuhan pembuluh darah) juga dibuktikan berperan dalam peningkatan sitokin inflarnasi dan preeklampsia. Misalnya, protein antiangiogenik *soluble fms-related tyrosine kinase 1*(s-Fltl) dan *soluble endoglin* meningkat dalam darah perempuan dengan preeklampsia. Zat-zat ini dilepaskan oleh plasenta ke dalam darah maternal sebagai respons terhadap iskemia dan hipoksia plasenta. Soluble endoglin dan s-Fltl menimbulkan efek multipel yang dapat mengganggu fungsi endotel vaskular maternal dan mengakibatkan hipertensi, proteinuria, dan berbagai manifestasi sistemik lain preeklampsia. Meskipun demikian, peran yang tepat berbagai faktor yang dilepaskan dari plasenta yang iskemik dalam menyebabkan kelainan multipel kardiovaskular dan renal pada perempuan dengan preeklampsia masih belum jelas.

*Eklampsia* merupakan derajat ekstrem preeklampsia, ditandai oleh spasme vaskular di seluruh tubuh; kejang klonik pada ibu, kadang diikuti dengan koma; penurunan hebat pada keluaran ginjal; malfungsi hati; sering kali hipertensi berat; dan keadaan toksik umum tubuh. Biasanya eklampsia terjadi saat mendekati kelahiran bayi. Tanpa pengobatan, persentase ibu eklampsia yang meninggal sangat tinggi. Akan tetapi, dengan penggunaan optimal dan segera obat-obat vasodilator untuk menurunkan tekanan arteri menjadi normal, diikuti dengan terminasi kehamilan dengan segera melalui operasi cesar bila perlu meskipun pada ibu dengan eklampsia, angka kematian dapat dikurangi sampai 1 persen atau lebih rendah.

## Persalinan

### Peningkatan Eksitabilitas Uterus Menjelang Aterm

Persalinan berarti kelahiran bayi. Menjelang akhir kehamilan, uterus secara progresif inenjadi makin peka sampai akhirnya terbentuk kontraksi ritmis sehingga bayi dilahirkan. Penyebab pasti peningkatan aktivitas uterus tidak diketahui, tetapi setidaknya ada dua kategori efek utama yang menyebabkan timbulnya kontraksi yang sangat kuat, berperan dalam persalinan: (1) perubahan hormonal progresif yang menyebabkan peningkatan eksitabilitas otot-otot uterus, dan, (2) perubahan mekanik yang progresif.

### Faktor-Faktor Hormonal yang Meningkatkan Kontraktilitas Uterus

**Peningkatan Rasio Estrogen terhadap Progesteron.** Progesteron menghambat kontraksi uterus selama kehamilan, sehingga membantu mencegah keluarnya fetus. Sebaliknya, estrogen mempunyai kecenderungan yang pasti untuk meningkatkan derajat kontraktilitas uterus, sebagian karena estrogen meningkatkan jumlah taut imbas (*gap junction*) antara sel-sel otot polos uterus yang berdekatan, namun juga karena

pengaruh lain yang masih belum dimengerti. Baik progesteron maupun estrogen disekresi dalam jumlah yang secara progresif makin bertambah selama kehamilan, tetapi sejak kehamilan bulan ketujuh dan seterusnya, sekresi estrogen terus meningkat sedangkan sekresi progesteron tetap konstan atau mungkin sedikit menurun. Oleh karena itu, diduga bahwa *rasio estrogen-terhadap progesteron* cukup meningkat menjelang akhir kehamilan, sehingga paling tidak berperan sebagian dalam peningkatan kontraktilitas uterus.

**Oksitosin Menyebabkan Kontraksi pada Uterus.** Oksitosin merupakan suatu hormon yang disekresi oleh neurohipofisis yang secara khusus menyebabkan kontraksi uterus (lihat Bab 75). Ada empat alasan yang diyakini bahwa oksitosin mungkin penting dalam meningkatkan kontraktilitas uterus menjelang persalinan. (1) Otot uterus meningkatkan jumlah reseptor-reseptor oksitosin dan, oleh karena itu, meningkatkan responsnya terhadap dosis oksitosin yang diberikan selama beberapa bulan terakhir kehamilan. (2) Kecepatan sekresi oksitosin oleh neurohipofisis sangat meningkat pada saat persalinan. (3) Walaupun hewan yang telah menjalani hipofisektomi masih dapat melahirkan anak aterm, persalinan berlangsung lama. (4) Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa iritasi atau regangan pada serviks uteri, seperti yang terjadi selama persalinan, dapat menimbulkan refleks neurogenik melalui nukleus paraventrikular dan supraoptik hipotalamus yang menyebabkan kelenjar hipofisis posterior (neurohipofisis) meningkatkan sekresi oksitosin.

**Pengaruh Hormon Fetus pada Uterus.** Kelenjar hipofisis fetus menyekresi sejumlah oksitosin yang meningkat, yang mungkin berperan dalam merangsang uterus. Kelenjar adrenal fetus juga menyekresi sejumlah besar kortisol, mungkin merupakan stimulan uterus juga. Selain itu, membran fetus melepaskan prostaglandin dalam konsentrasi tinggi saat persalinan. Prostaglandin ini juga dapat meningkatkan intensitas kontraksi uterus.

## Faktor-Faktor Mekanis yang Meningkatkan Kontraktilitas Uterus

**Regangan Otot-Otot Uterus.** Hanya dengan meregangkan organ-organ berotot polos biasanya meningkatkan kontraktilitas otot-otot tersebut. Selanjutnya, regangan intermiten, seperti yang terjadi berulang-ulang pada uterus karena pergerakan fetus, juga dapat meningkatkan kontraksi otot polos. Perhatikan khususnya bahwa bayi kembar lahir, rata-rata, *l9 hari* lebih awal daripada anak tunggal, yang menekankan pentingnya regangan mekanik dalam menimbulkan kontraksi uterus.

**Regangan atau Iritasi Serviks.** Diyakini bahwa meregangkan atau mengiritasi serviks uteri khususnya penting dalam menimbulkan kontraksi uterus. Sebagai contoh, ahli obstetri sering menginduksi persalinan dengan memecahkan ketuban sehingga kepala bayi meregangkan serviks lebih kuat daripada biasanya atau mengiritasi serviks dengan cara lain.

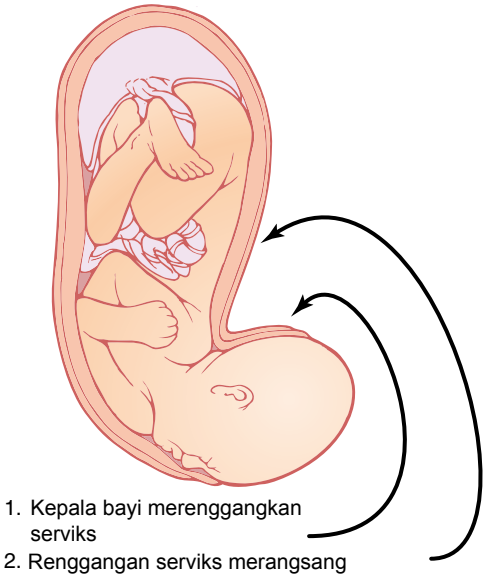
Mekanisme bagaimana iritasi serviks dapat merangsang korpus uteri tidak diketahui. Diduga bahwa regangan atau iritasi saraf pada serviks mengawali timbulnya refleks menuju korpus uteri, tetapi efek ini juga dapat terjadi hanya akibat transmisi miogenik sinyal-sinyal dari serviks ke korpus uteri.

## Mulainya Persalinan—Mekanisme Umpan Balik Positif untuk Menimbulkan Persalinan

Pada sebagian besar masa kehamilan, uterus mengalami episode periodik kontraksi ritmis yang lemah dan lambat yang disebut *kontraksi Braxton Hicks*. Kontraksi ini secara progresif bertambah kuat menjelang akhir kehamilan; kemudian berubah tiba-tiba, dalam beberapa jam, menjadi kontraksi yang sangat kuat sehingga mulai meregangkan serviks dan selanjutnya mendorong bayi melalui jalan lahir, dengan demikian menyebabkan pengeluaran bayi. Proses ini disebut *persalinan*, dan kontraksi kuat yang akhirnya menyebabkan persalinan disebut *kontraksi persalinan*.

Kita tidak mengetahui apa yang secara tiba-tiba mengubah irama lambat dan lemah uterus menjadi kontraksi persalinan yang kuat. Akan tetapi, berdasarkan pengalaman dengan berbagai sistem pengaturan fisiologis yang lain, suatu teori telah diajukan untuk menjelaskan mulainya persalinan. Teori *umpan balik positif* mengatakan bahwa regangan serviks oleh kepala fetus akhirnya menjadi cukup kuat untuk menimbulkan suatu peningkatan refleks yang kuat pada kontraktilitas korpus uteri. Kontraksi ini mendorong bayi maju, sehingga lebih meregangkan serviks dan memulai umpan balik positif yang lebih kuat pada korpus uteri. Demikian, proses ini berulang terus sampai bayi dilahirkan. Teori ini ditunjukkan pada Gambar 82-9, dan pengamatan yang menyokongnya adalah sebagai berikut.

Pertama, kontraksi persalinan mengikuti semua prinsip umpan balik positif. Yaitu, segera setelah kekuatan kontraksi menjadi lebih besar dari nilai kritis, setiap kontraksi akan menimbulkan kontraksi-kontraksi berikutnya yang menjadi semakin kuat sampai efek maksimum tercapai. Mengacu pada pembahasan di Bab 1 mengenai umpan balik positif dalam sistem pengaturan,




**Gambar 82-9** Teori mengenai mulainya kontraksi yang sangat kuat selama persalinan

tampak bahwa inilah tepatnya sifat semua mekanisme umpan balik positif ketika peningkatan umpan balik menjadi lebih besar dari nilai kritis.

Kedua, dua jenis umpan balik positif diketahui meningkatkan kontraksi uterus selama persalinan: (1) Regangan serviks menyebabkan seluruh korpus uteri berkontraksi, dan kontraksi ini makin meregangkan serviks karena dorongan kepala bayi ke bawah. (2) Regangan serviks juga menyebabkan kelenjar hipofisis menyekresi oksitosin yang merupakan cara lain untuk meningkatkan kontraktilitas uterus.

Kesimpulannya dapat diperkirakan bahwa banyak faktor meningkatkan kontraktilitas uterus menjelang akhir kehamilan. Akhirnya, kontraksi uterus menjadi cukup kuat untuk mengiritasi uterus, khususnya pada serviks, dan kontraksi ini makin meningkatkan kontraktilitas uterus akibat umpan balik positif, menghasilkan kontraksi uterus kedua yang lebih kuat dari yang pertama, yang ketiga lebih kuat dari yang kedua, dan seterusnya. Begitu kontraksi ini menjadi cukup kuat untuk menimbulkan umpan balik ini, di mana kontraksi berikutnya lebih besar dari yang sebelumnya, proses ini akan berlangsung hingga selesai semuanya *karena umpan balik positif inemulai timbulnya suatu lingkaran setan ketika kekuatan umpan balik lebih besar dari tingkat kritis.*

Mungkin timbul pertanyaan tentang banyaknya persalinan palsu, ketika kontraksi makin lama semakin kuat dan kemudian berangsur menghilang. Ingat bahwa agar lingkaran setan ini tetap terus berlangsung, setiap siklus umpan balik baru harus lebih kuat dari sebelumnya. Bila pada setiap saat setelah dimulainya persalinan sejumlah kontraksi gagal untuk merangsang kembali uterus dengan cukup, umpan balik positif dapat membalik kembali dan kontraksi persalinan akan berangsur menghilang.

## Kontraksi Otot Abdomen selama Persalinan

Segera setelah kontraksi uterus menjadi kuat selama persalinan, sinyal nyeri timbul dari uterus dan jalan lahir. Sinyal-sinyal ini, selain menyebabkan rasa nyeri, juga memunculkan refleks neurogenik di medula spinalis ke otot-otot abdomen, mengakibatkan kontraksi kuat otot-otot tersebut. Kontraksi abdomen tersebut sangat memperbesar kekuatan yang menyebabkan pengeluaran bayi.

### Mekanisme Persalinan

Kontraksi uterus selama persalinan dimulai terutama di puncak fundus uteri dan menyebar ke bawah ke seluruh korpus uteri. Selain itu, intensitas kontraksi kuat di puncak dan korpus uteri, tetapi lemah di segmen bawah uterus di dekat serviks. Oleh karena itu, setiap kontraksi uterus cenderung mendorong bayi ke bawah ke arah serviks.

Pada awal persalinan, kontraksi mungkin hanya terjadi sekali setiap 30 menit. Dengan majunya persalinan, kontraksi akhirnya timbul sekali setiap 1 sampai 3 menit, dan intensitasnya sangat meningkat, dengan periode relaksasi yang singkat di antara kontraksi. Gabungan kontraksi uterus dan otot-otot abdomen selama persalinan menyebabkan tekanan ke bawah pada fetus sebesar sekitar 25 pon pada tiap kontraksi yang kuat.

Untungnya, kontraksi persalinan terjadi secara intermiten karena kontraksi yang kuat menghalangi atau kadang-kadang bahkan menghentikan aliran darah melalui plasenta dan dapat menyebabkan kematian fetus bila kontraksi terus berlangsung. Memang, pada pemakaian berlebihan berbagai zat perangsang uterus seperti oksitosin, dapat menyebabkan spasme uterus, bukan kontraksi ritmis, dan dapat mengakibatkan kematian fetus.

Pada lebih dari 95 persen persalinan, kepala merupakan bagian pertama bayi yang dikeluarkan, dan pada sebagian besar sisanya, bokong dikeluarkan pertama kali. Bila bayi memasuki jalan lahir dengan bokong atau kaki terlebih dahulu, ini dinamakan *sungsang*.

Kepala bertindak sebagai baji untuk membuka struktur-struktur jalan lahir ketika fetus didorong ke bawah. Hambatan utama yang pertama pada pengeluaran fetus adalah serviks uteri. Menjelang akhir kehamilan serviks menjadi lunak, yang memungkinkannya untuk meregang saat kontraksi persalinan terjadi di uterus. *Kala satu persalinan* adalah periode dilatasi serviks yang progresif, berlangsung sampai pembukaan serviks sebesar kepala fetus. Stadium ini biasanya berlangsung selama 8 sampai 24 jam pada kehamilan pertama, tetapi sering hanya berlangsung beberapa menit pada kehamilan yang sudah berkali-kali.

Segera setelah serviks berdilatasi sempurna, ketuban biasanya pecah dan cairan ketuban tiba-tiba hilang melalui vagina. Kemudian kepala fetus bergerak dengan cepat masuk jalan lahir, dan dengan kekuatan tambahan dari atas, kepala terus turun melalui jalan lahir sampai akhirnya terjadi kelahiran. Keadaan ini disebut *kala dua persalinan*, dan dapat berlangsung paling cepat 1 menit pada multipara sampai 30 menit atau lebih pada primigravida.

### Pelepasan dan Pengeluaran Plasenta

Selama 10 sampai 45 menit setelah kelahiran bayi, uterus terus berkontraksi menjadi semakin mengecil, yang menyebabkan efek pelepa.san antara dinding uterus dan plasenta, sehingga memisahkan plasenta dari tempat implantasinya. Pemisahan plasenta membuka sinus-sinus plasenta dan menyebabkan perderahan. Jumlah perdarahan dibatasi sekitar 350 ml melalui mekanisme berikut ini: Serat-serat otot polos jaringan otot uterus tersusun dalam bentuk angka delapan sekeliling pembuluh-pembuluh darah saat pembuluh menembus dinding uterus. Oleh karena itu, kontraksi uterus setelah persalinan bayi menimbulkan konstriksi pembuluh darah yang sebelumnya menyuplai darah ke plasenta. Selain itu, diyakini bahwa vasokonstriktor prostaglandin yang terbentuk di tempat pemisahan plasenta menyebabkan tambahan spasme pembuluh darah.

### Nyeri Persalinan

Pada setiap kontraksi uterus, ibu mengalami rasa nyeri yang sangat hebat. Rasa nyeri pada permulaan persalinan mungkin terutama disebabkan oleh hipoksia otot-otot uterus akibat kompresi pembuluh darah di uterus. Nyeri ini tidak terasa bila *saraf hipogastrikus*, yang membawa serat-serat sensorik viseral yang berasal dari uterus telah dipotong.

Akan tetapi, selama kala dua persalinan, ketika fetus dikeluarkan melalui jalan lahir, rasa nyeri yang lebih hebat terjadi karena regangan serviks, regangan perineum, dan regangan atau robekan struktur-struktur dalam saluran vagina. Rasa nyeri ini dihantarkan ke medula spinalis dan otak ibu oleh saraf somatik, bukan oleh saraf sensoris viseral.

### Involusi Uterus Setelah Persalinan

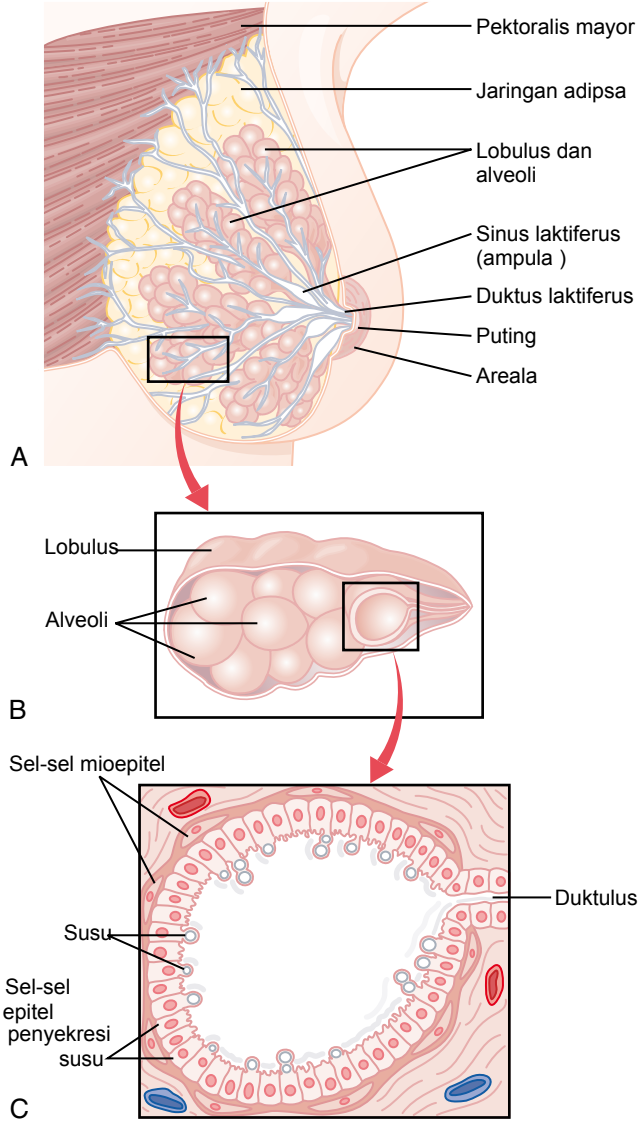
Selama 4 sampai 5 minggu pertama setelah persalinan, uterus mengalami involusi. Beratnya dalam 1 minggu menjadi kurang dari setengah beratnya saat pascapersalinan, dan dalam 4 minggu, bila

ibu menyusui, uterus menjadi sekecil sebelum kehamilan. Efek menyusui ini disebabkan oleh penekanan sekresi hormon gonadotropin hipofisis dan ovarium selama beberapa bulan pertama laktasi, seperti yang akan dibahas kemudian. Pada permulaan involusi uterus, tempat plasenta pada permukaan endometrium mengalami autolisis, menghasilkan sekret vagina yang dikenal sebagai "lokia;" yang mula-mula berupa darah dan selanjutnya bersifat serosa, terus berlangsung sampai sekitar 10 hari. Setelah itu, permukaan endometrium mengalami epitelisasi kembali dan siap untuk kehidupan seks nongravid yang normal kembali.

## Laktasi

### Perkembangan Payudara

Payudara, tampak pada Gambar 82-10, mulai berkembang saat pubertas. Perkembangan ini dirangsang oleh estrogen yang berasal dari siklus seks bulanan perempuan; estrogen yang merangsang pertumbuhan *kelenjar mammae* payudara dan deposit lemak membentuk tnassa payudara. Selain itu, pertumbuhan yang jauh lebih besar terjadi selama keadaan estrogen tinggi pada kehamilan, dan pada saat itulah jaringan kelenjar berkembang sempurna untuk pembentukan air susu.




**Gambar 82-10** Payudara dan lobulus sekretoriknya, alveoli, dan duktus laktiferus (duktus susu) yang membentuk kelenjar mamaria (A). Pembesaran menunjukkan satu lobulus (8) dan sel- sel penyekresi susu sebuah alveolus (C).

**Estrogen Merangsang Pertumbuhan Sistem Duktus Payudara.** Sepanjang masa kehamilan, sejumlah besar estrogen yang disekresi oleh plasenta menyebabkan sistern duktus payudara tumbuh dan bercabang. Secara bersamaan, jumlah stroma payudara meningkat dan sejumlah besar lemak terbentuk dalam stroma.

Sedikitnya terdapat empat hormon lain yang juga penting untuk pertumbuhan sistem duktus: *hormon pertumbuhan, prolaktin, glukokortikoid adrenal,* dan insulin. Masing-masing hormon ini diketahui setidaknya sedikit berperan dalam metabolisme protein, yang agaknya menjelaskan fungsi hormon-hormon tersebut dalam perkembangan payudara.

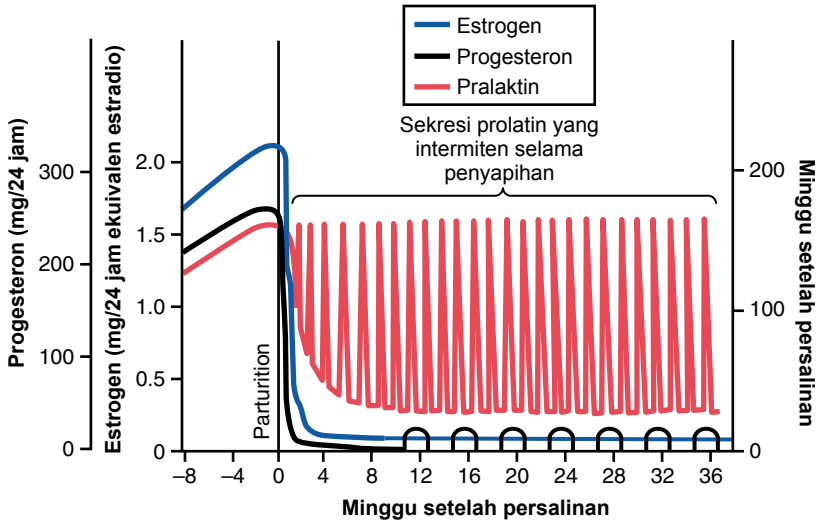
**Progesteron Dibutuhkan untuk Perkembangan Lengkap Sistem Lobulus-Alveolus.** Perkembangan akhir payudara menjadi organ penyekresi air susu juga memerlukan progesteron. Segera setelah sistem duktus berkembang, *progesteron* bersinergi dengan estrogen, juga dengan semua hormon-hormon lain tersebut di atas menyebabkan pertumbuhan lebih lanjut lobulus payudara, dengan pertunasan alveolus, dan perkembangan sifat-sifat sekresi sel-sel alveoli. Perubahan-perubahan ini analog dengan efek sekretorik progesteron pada endometrium uterus selama paruh akhir siklus seks perempuan.

### Prolaktin Merangsang Laktasi

Walaupun estrogen dan progesteron penting untuk perkembangan fisik payudara selama kehamilan, pengaruh khusus dari kedua hormon ini adalah menghambat *sekresi air susu yang sesungguhnya*. Sebaliknya, hormon prolaktin mempunyai efek yang berlawanan pada sekresi air susu yaitu merangsangnya. Hormon ini disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior ibu, dan konsentrasinya dalam darah ibu meningkat secara tetap dari minggu kelima kehamilan sampai kelahiran bayi, meningkat menjadi 10 sampai 20 kali dari kadar normal saat tidak hamil. Konsentrasi prolaktin yang tinggi pada akhir kehamilan ini digambarkan pada Gambar 82-11.

Di samping itu, plasenta menyekresi sejumlah besar *human chorionic somatomammotropin*, yang mungkin mempunyai sifat laktogenik, jadi menyokong prolaktin dari hipofisis ibu selama kehamilan. Meskipun demikian, karena efek supresi dari estrogen dan progesteron, hanya beberapa mililiter cairan yang disekresi setiap hari sampai bayi dilahirkan. Cairan yang disekresi selama beberapa hari terakhir sebelum dan beberapa hari pertama setelah persalinan disebut kolostrum; kolostrum terutama mengandung protein dan laktosa dalam konsentrasi yang sama seperti air susu, tetapi hampir tidak mengandung lemak, dan kecepatan maksimum produksinya adalah sekitar 1/100 kecepatan produksi air susu berikutnya.

Segera setelah bayi dilahirkan, hilangnya tiba-tiba sekresi estrogen maupun progesteron dari plasenta memungkinkan efek




**Gambar 82-11** Perubahan kecepatan sekresi estrogen, progesteron, dan prolaktin selama 8 minggu sebelum persalinan dan 36 minggu setelahnya. Perhatikan khususnya penurunan sekresi prolaktin kembali ke kadar basal dalam beberapa minggu setelah persalinan, tetapi juga perhatikan periode intermiten sekresi prolaktin yang bermakna (setiap sekitar 1 jam ) selama dansetelah periode menyusui.

laktogenik prolaktin dari kelenjar' hipofisis ibu untuk berperan dalam memproduksi air susu secara alami, dan setelah 1 sampai 7 hari kemudian, payudara mulai menyekresi air susu dalam jumlah sangat besar sebagai pengganti kolostrum. Sekresi air susu ini juga memerlukan sekresi pendahuluan yang adekuat dari sebagian besar hormon-hormon ibu lainnya, tetapi yang paling penting adalah *hormon pertumbuhan*, *kortisol, hormon paratiroid*, dan *insulin*. Hormon-hormon ini dibutuhkan untuk menyediakan asam amino, asam lemak, glukosa, dan kalsium yang diperlukan untuk pembentukan air susu.

Setelah kelahiran bayi, *kadar basal* sekresi prolaktin kembali ke kadar sewaktu tidak hamil, seperti yang tampak pada Gambar 82-11. Namun, setiap kali ibu menyusui bayinya, sinyal saraf dari puting susu ke hipotalamus menyebabkan lonjakan sekresi prolaktin sebesar 10 sampai 20 kali lipat yang berlangsung kira-kira 1 jam, yang juga ditunjukkan pada Gambar 82-11. Prolaktin ini bekerja pada payudara ibu untuk mempertahankan *kelenjar mammae* agar menyekresi air susu ke dalam alveoli untuk periode laktasi berikutnya. Bila lonjakan prolaktin ini tidak ada atau dihambat karena kerusakan hipotalamus atau hipofisis, atau bila laktasi tidak berlanjut, payudara akan kehilangan kemampuannya untuk memproduksi air susu dalam waktu sekitar 1 minggu. Akan tetapi, produksi air susu dapat berlangsung selama beberapa tahun bila anak terus mengisap, walaupun kecepatan pembentukan air susu biasanya jauh berkurang setelah 7 sampai 9 bulan.

### Hipotalamus Menyekresi Hormon Penghambat Prolaktin.

Hipotalamus berperan penting dalam mengatur sekresi prolaktin, seperti pada hampir semua hormon-hormon hipofisis anterior lain. Akan tetapi, pengaturan ini berbeda dalam satu aspek: Hipotalamus terutama *merangsang* pembentukan semua hormon yang lain, tetapi terutama *menghambat* pembentukan prolaktin. Akibatnya, kerusakan pada hipotalamus atau penghambatan pada sistem portal hipotalamus-hipofisis sering meningkatkan pembentukan prolaktin tetapi menekan sekresi hormon-hormon hipofisis anterior lain.

Oleh karena itu, diyakini bahwa sekresi prolaktin oleh hipofisis anterior diatur seluruhnya atau hampir seluruhnya oleh suatu suatu faktor penghambat yang dibentuk di hipotalamus dan diangkut ke hipofisis anterior melalui sistem portal hipotalarnus-hipofisis. Faktor ini disebut *hormon penghambat prolaktin*. Hampir dapat dipastikan bahwa hormon ini sama dengan katekolamin *dopamin*, yang diketahui disekresi oleh nukleus arkuatus dari hipotalamus dan dapat menurunkan sekresi prolaktin sebanyak 10 kali lipat.

### Penekanan Siklus Ovarium Perempuan pada Ibu Menyusui Beberapa Bulan Setelah Persalinan.

Pada sebagian besar ibu yang inenyusui, siklus ovarium (dan ovulasi) tidak kembali seperti semula sampai beberapa minggu setelah penyapihan. Keadaan ini tampaknya disebabkan sinyal-sinyal saraf yang sama dari payudara ke hipotalamus yang menyebabkan sekresi prolaktin selama pengisapan baik karena sinyal-sinyal saraf tersebut sendiri atau karena efek peningkatan prolaktin menghambat sekresi hormon-hormon pelepas gonadotropin oleh hipotalamus. Hal ini selanjutnya menekan pembentukan hormon-hormon gonadotropik hipofisis hormon luteinisasi, dan hormon perangsang folikel. Namun. setelah beberapa bulan menyusui, pada beberapa ibu, khususnya yang menyusui hanya sementara waktu, hipofisis mulai menyekresi hormon-hormon gonadotropik cukup untuk mengembalikan siklus seks bulanan, walaupun menyusui dilanjutkan.

### Proses Ejeksi (atau "*Let-Down*") dalam Sekresi Air Susu —Fungsi Oksitosin

Air susu secara kontinu disekresi ke dalam alveoli payudara, tetapi air susu tidak dapat mengalir dengan mudah dari alveoli ke dalam sistem duktus dan, oleh karena itu, tidak bocor secara kontinu dari puting susu. Sebaliknya, air susu harus *disemprotkan* (*diejeksikan*) dari alveoli ke dalam duktus sebelum bayi dapat memperolehnya. Proses ini disebabkan oleh gabungan refleks neurogenik dan hormonal yang melibatkan hormon hipofisis posterior *oksitosin*, yaitu sebagai berikut.

Ketika bayi mengisap, bayi sebenarnya tidak menerima susu untuk sekitar setengah menit pertama. Mula-mula impuls sensorik harus ditransmisi melalui saraf somatik dari puting

susu ke medula spinalis ibu lalu ke hipotalamusnya, sehingga menyebabkan sinyal-sinyal saraf yang meningkatkan sekresi oksitosin pada saat yang bersamaan yang menyebabkan sekresi prolaktin. Oksitosin kemudian dibawa dalam darah ke payudara, untuk menyebabkan sel-sel mioepitel (yang mengelilingi dinding luar alveoli) berkontraksi, dengan demikian mengalirkan air susu dari alveoli ke dalam duktus pada tekanan +10 sampai 20 mm Hg. Pada saat itu isapan bayi menjadi efektif dalam mengalirkan air susu, Jadi, dalam waktu 30 detik sampai 1 menit setelah bayi mulai mengisap payudara, air susu mulai mengalir. Proses ini disebut *ejeksi air susu atau pengaliran* (*let-down*) *air susu*.

Pengisapan pada satu sisi payudara tidak hanya menyebabkan aliran air susu pada payudara tersebut melainkan juga pada payudara sisi yang lain. Yang cukup menarik ialah bahwa dengan ibu membelai bayi atau mendengar bayi menangis sering memberi cukup sinyal emosional ke hipotalamus ibu untuk menyebabkan penyemprotan air susu.

**Penghambatan Ejeksi Air Susu**. Masalah khusus dalam menyusui bayi adalah kenyataan bahwa banyak faktor psikogenik atau bahkan perangsangan sistem saraf simpatis umum di seluruh tubuh ibu dapat menghambat sekresi oksitosin dan akibatnya menekan ejeksi air susu. Oleh karena alasan ini, banyak ibu harus mendapat masa penyesuaian setelah melahirkan yang tidak boleh terganggu jika ibu ingin berhasil menyusui bayinya

## Komposisi Air Susu dan Pengeluaran Metabolik pada Ibu yang Disebabkan oleh Laktasi

Tabel 82-1 mencantumkan kandungan air susu manusia dan air susu sapi. Konsentrasi laktosa pada air susu manusia kira-kira 50 persen lebih banyak daripada air susu sapi, tetapi konsentrasi protein dalam air susu sapi biasanya dua kali lebih besar daripada dalam air susu manusia. Akhirnya, hanya sepertiga abu, yang mengandung kalsium dan mineral-mineral lain ditemukan pada air susu manusia jika dibandingkan air susu sapi.

Pada puncak laktasi seorang ibu, 1,5 liter air susu dapat terbentuk setiap hari (dan bahkan lebih lagi bila ibu mempunyai anak kembar). Dengan derajat laktasi ini, sejumlah besar energi dialirkan dari ibu; sekitar 650 sampai 750 Kal/L (atau 19 sampai 22 Kal/ons) terkandung dalam air susu ibu, meskipun komposisi dan kandungan kalori air susu tersebut bergantung kepada diet ibu dan berbagai faktor seperti kemontokan payudara. Sejumlah besar zat metabolik sekitar 100 gram laktosa, yang harus diperoleh melalui konversi glukosa ibu. Selain itu, 2 sampai 3 gram kalsium fosfat mungkin hilang setiap hari; pengeluaran kalsium dan fosfat oleh payudara yang menyusui sering akan jauh lebih besar dari pada asupan zat-zat ini kecuali bila ibu minum susu dalam jumlah besar dan mendapat asupan vitamin D yang cukup. Untuk memenuhi kebutuhan kalsium dan fosfat, kelenjar paratiroid menjadi sangat membesar, dan tulang secara progresif inengalami dekalsifikasi. Dekalsifikasi tulang ibu biasanya bukan masalah besar selama kehamilan, tetapi dapat menjadi lebih penting selama laktasi.

Tabel 82-1 Komposisi Air Susu

| Konstituen | Susu Manusia (%) | Susu Sapi (%) |
|---|---|---|
| Air | 88.5 | 87.0 |
| Lemak | 3.3 | 3.5 |
| Laktosa | 6.8 | 4.8 |
| Kasein | 0.9 | 2.7 |
| Laktalbumin dan protein tain | 0.4 | 0.7 |
| Abu | 0.2 | 0.7 |

**Antibodi dan Agen Anti-Infeksi Lain dalam Air Susu.** Air susu tidak hanya memberikan zat gizi bagi bayi baru lahir, namun juga memberikan perlindungan penting terhadap infeksi. Contohnya, berbagai jenis *antibodi* dan agen anti-infeksi disekresi dalam air susu bersama zat-zat gizi. Demikian juga, beberapa jenis sel darah putih disekresi, termasuk neutrofil maupun makrofag, beberapa di antaranya terutama bersifat mematikan bakteri yang dapat menyebabkan infeksi mematikan pada bayi baru lahir. Antibodi dan makrofag terutama penting untuk menghancurkan bakteri *Escherichia coli*, yang kerap menyebabkan diare mematikan pada bayi baru lahir.

Jika air susu sapi digunakan untuk mencukupi nutrisi bayi menggantikan air susu ibu, agen pelindung di dalamnya biasanya tidak berarti karena biasanya dihancurkan dalam beberapa menit di dalam tubuh manusia.

## Daftar Pustaka


Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA, et al: Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction, *News Physiol Sci* 16:282, 2001.

Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR: From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during preg-nancy, *J Physiol* 586:387, 2008.

Barnhart KT: Clinical practice. Ectopic pregnancy, *N Engl J Med* 361:379, 2009.

Ben-Jonathan N, Hnasko R: Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor, *Endocr Rev* 22:724, 2001.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion, *Physiol Rev* 80:1523, 2000.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiol Rev* 81:629, 2001.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371:75, 2008.

Khalaf Y: ABC of subfertility: tubal subfertility, *BMJ* 327:610, 2003. Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource, *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.

LaMarca HL, Rosen JM: Hormones and mammary cell fate—what will I become when I grow up? *Endocrinology* 149:4317, 2008.

Murphy VE, Smith R, Giles WB, et al: Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus, *Endocr Rev* 27:141, 2006.

Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy, *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.

Roberts JM, Gammill HS: Preeclampsia: recent insights, *Hypertension* 46:1243, 2005.

Shennan DB, Peaker M: Transport of milk constituents by the mammary gland, *Physiol Rev* 80:925, 2000.

Sherwood OD: Relaxin's physiological roles and other diverse actions, *Endocr Rev* 25:205, 2004.

Simhan HN, Caritis SN: Prevention of preterm delivery, *N Engl J Med* 357:477, 2–7.

Smith R: Parturition, *N Engl J Med* 356:271, 2007.

Wang A, Rana S, Karumanchi SA: Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis, *Physiology (Bethesda)* 24:147, 2009.

Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al: Maternal nutrition and fetal development, *J Nutr* 134:2169, 2004.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Fisiologi Fetus dan Neonatus



Pembahasan lengkap mengenai perkembangan fetus, berfungsinya organ-organ anak segera setelah lahir, serta pertumbuhan dan perkembangan sepanjang tahun-tahun pertama kehidupan merupakan bagian dari pelajaran formal pada pediatri dan obstetri. Akan tetapi, banyak prinsip fisiologis bersifat khusus pada bayi dan bab ini membahas pentingnya hal-hal khusus tersebut.

## Pertumbuhan dan Perkembangan Fungsi Janin

Perkembangan awal plasenta dan membran fetus terjadi jauh lebih cepat daripada perkembangan fetus. Sesungguhnya, dalam 2 sampai 3 minggu pertama setelah implantasi blastokista, fetus masih berukuran hampir mikroskopik, tetapi sesudah itu, seperti tampak pada Gambar 83-1, panjang fetus meningkat hampir sebanding dengan usianya. Pada minggu ke-12, panjang fetus sekitar 10 cm; pada minggu ke-20, menjadi 25 cm: dan pada saat aterm (minggu ke-40), 53 cm (sekitar 21 inci). Oleh karena berat fetus kira-kira sebanding dengan kubik volume panjang tubuhnya, maka berat badannya meningkat hampir sebanding dengan kubik volume usianya.

Perhatikan dalam Gambar 83-1 bahwa berat badan fetus tetap kecil sekali selama 12 minggu pertama dan baru mencapai 1 pon pada kehamilan 23 minggu ($5^1/_2$ bulan). Kemudian, pada trimester terakhir kehamilan, berat badan fetus sangat meningkat, sehingga 2 bulan sebelum lahir, berat badan rata-rata 3 pon, 1 bulan sebelum lahir 4,5 pon, dan saat lahir 7 pon—berat badan akhir waktu lahir ini bervariasi dari paling rendah 4,5 pon sampai setinggi 11 pon pada fetus normal dengan periode kehamilan normal.

## Perkembangan Sistem Organ

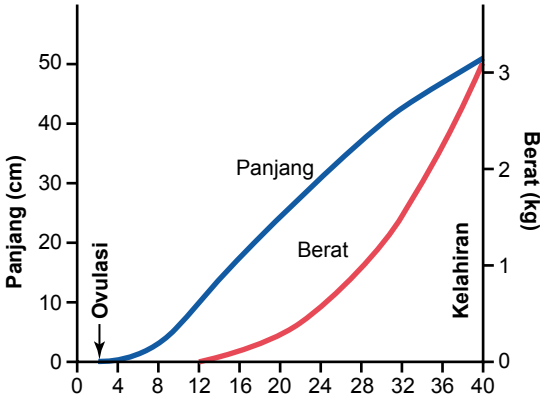
Dalam waktu 1 bulan setelah pembuahan ovum, karakteristik umum berbagai organ fetus telah mulai berkembang, dan selama 2 sampai 3 bulan berikutnya, sebagian besar detail berbagai bagian organ telah terbentuk. Setelah bulan keempat, organ-organ pada fetus secara kasar sama dengan yang terdapat pada neonatus. Akan tetapi, perkembangan selular setiap organ biasanya jauh dari sempurna, dan membutuhkan sisa waktu 5 bulan kehamilan untuk perkembangan lengkap. Bahkan pada saat lahir, struktur-struktur tertentu, terutama sistem saraf, ginjal, dan hati, belum berkembang penuh, seperti yang akan dibahas lebih detail pada bab ini.

**Sistem Sirkulasi**. Jantung manusia mulai berdenyut pada minggu ke-4 setelah fertilisasi, berkontraksi dengan kecepatan sekitar 65 denyut/menit. Kecepatan ini terus meningkat menjadi sekitar 140 denyut/menit sesaat sebelum lahir.

**Pembentukan Sel-Sel Darah**. Sel-sel darah merah berinti mulai dibentuk di kantong kuning telur (*yolk sac*) dan lapisan mesotelium plasenta sekitar minggu ketiga perkembangan fetus. Diikuti 1 minggu kemudian (minggu ke-4 sampai ke-5) dengan pembentukan sel-sel darah merah tidak berinti oleh mesenkim fetus dan juga oleh endotel pembuluh darah fetus. Kemudian, pada 6 minggu, hati mulai membentuk sel-sel darah, dan dalam bulan ketiga, limpa dan jaringan limfoid tubuh lainnya juga mulai membentuk sel-sel darah. Akhirnya, sejak bulan ketiga, sumsum tulang berangsur-angsur menjadi sumber utama sel darah merah dan sebagian besar sel darah putih, kecuali pembentukan limfosit dan sel plasma yang terus berlanjut di jaringan limfoid.

**Sistem Pernapasan**. Pernapasan tidak dapat berlangsung selama kehidupan fetus karena tidak ada udara untuk bernapas dalam kantong amnion. Akan tetapi, upaya gerak pernapasan pertama kali terjadi pada akhir trimester pertama kehamilan. Stimulus taktil dan asfiksia fetus terutama yang menyebabkan upaya gerak pernapasan ini.

Pada akhir bulan ke-3 sampai ke-4 kehamilan, gerak pernapasan fetus sebagian besar terhambat, dengan alasan yang tidak diketahui, dan paru masih hampir kempis seluruhnya. Hambatan pernapasan selama bulan-bulan akhir kehidupan fetus mencegah terisinya paru dengan cairan dan kotoran dari *mekonium* yang diekskresi oleh saluran pencernaan fetus ke




**Gambar 83-1** Pertumbuhan fetus.

dalam cairan amnion. Selain itu, sejumlah kecil cairan disekresi ke dalam paru oleh epitel alveolar sampai saat kelahiran, sehingga paru hanya terisi cairan yang bersih.

**Sistem Saraf**. Sebagian besar refleks fetus yang melibatkan medula spinalis dan bahkan batang otak terbentuk pada sekitar bulan ketiga sampai keempat kehamilan. Akan tetapi, fungsi-fungsi susunan saraf tersebut yang mencakup korteks serebri masih pada tahap perkembangan awal bahkan pada saat lahir. Sesungguhnya, mielinisasi beberapa traktus utama otak baru menjadi sempurna setelah sekitar 1 tahun kehidupan postnatal.

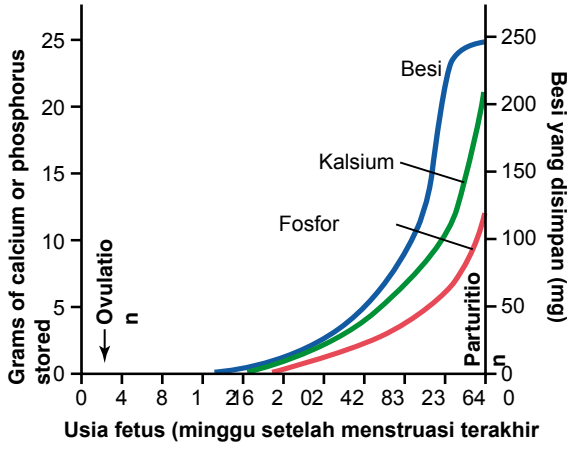
**Traktus Gastrointestinal**. Sekitar pertengahan masa kehamilan, fetus mulai mencerna dan mengabsorbsi sejumlah besar cairan amnion, dan selama 2 sampai 3 bulan terakhir, fungsi gastrointestinal mendekati fungsi pada neonatus normal. Pada saat itu, sejumlah kecil *mekonium* secara terus-menerus dibentuk di dalam traktus gastrointestinal dan diekskresi dari anus ke dalam cairan amnion. Mekonium sebagian terdiri atas sisa cairan amnion yang tertelan dan sebagian dari *mukus*, sel-sel epitel, serta sisa lain produk-produk ekskretoris dari mukosa dan kelenjar-kelenjar gastrointestinal.

**Ginjal**. Ginjal fetus mulai mengekskresi urine pada trimester kedua kehamilan, dan urine fetus menyumbang sekitar 70 sampai 80 persen cairan amnion. Perkembangan ginjal yang abnormal atau kerusakan berat fungsi ginjal pada fetus akan sangat menurunkan pembentukan cairan amnion (*oligohidramnion)* dan dapat mengakibatkan kematian fetus.

Walaupun ginjal fetus membentuk urine, sistem kontrol ginjal dalam mengatur keseimbangan antara volume cairan ekstraselular dan elektrolit fetus, khususnya keseimbangan asam-basa, hampir tidak ada sampai akhir kehidupan fetus dan tidak mencapai perkembangan sempurna sampai beberapa bulan setelah lahir.

**Metabolisme Fetus**. Fetus terutama menggunakan glukosa untuk energi, dan fetus memiliki kemampuan yang tinggi untuk menyimpan lemak dan protein, banyak bahkan mungkin sebagian besar lemak tersebut disintesis dari glukosa, dan bukan diabsorbsi langsung dari darah ibu. Di samping keadaan yang umum ini, terdapat masalah-masalah khusus pada metabolisme fetus berkaitan dengan kalsium, fosfat, besi, dan beberapa vitamin.

**Metabolisme Kalsium dan Fostat**. Gambar 83-2 menunjukkan kecepatan penyimpanan kalsium dan fosfat pada fetus, memperlihatkan bahwa sekitar 22,5 gram kalsium dan 13,5 gram fosfat disimpan pada fetus umumnya selama masa gestasi. Sekitar setengahnya terkumpul dalam 4 minggu terakhir kehamilan, bersamaan dengan periode osifikasi cepat tulang-tulang fetus dan dengan periode peningkatan cepat berat badan fetus.




**Gambar 83-2** Penyimpanan kalsium, fosfor, dan besi pada fetus pada berbagai tahap kehamilan.

Selama awal kehidupan fetus, tulang-tulang relatif belum terosifikasi dan terutama memiliki matriks kartilaginosa. Memang, gambar foto rontgen tidak memperlihatkan osifikasi sampai setelah bulan keempat kehamilan.

Perhatikan khususnya bahwa jumlah total kalsium dan fosfat yang dibutuhkan oleh fetus selama masa kehamilan hanya merupakan sekitar 2 persen dari jumlah zat tersebut pada tulang ibu. Oleh karenanya, zat tersebut hanya diberikan sedikit dari ibu. Pemberian yang lebih banyak terjadi setelah lahir selama masa laktasi.

Perhatikan khususnya bahwa jumlah total kalsium dan fosfat yang dibutuhkan oleh fetus selama masa kehamilan hanya merupakan sekitar 2 persen dari jumlah zat tersebut pada tulang ibu. Oleh karenanya, zat tersebut hanya diberikan sedikit dari ibu. Pemberian yang lebih banyak terjadi setelah lahir selama masa laktasi.

Sejumlah kecil besi terkonsentrasi di dalam endometrium progestasional uterus ibu bahkan sebelum implantasi ovum; besi ini diserap ke dalam embrio oleh sel-sel trofoblas dan digunakan untuk pembentukan sel-sel darah merah tahap yang sangat awal. Sekitar sepertiga besi pada fetus yang berkembang sempurna biasanya disimpan dalam hati. Zat besi ini kemudian dapat digunakan beberapa bulan setelah lahir oleh neonatus untuk pembentukan tambahan hemoglobin.

**Penggunaan dan Penyimpanan Vitamin.** Fetus membutuhkan vitamin dalam jumlah yang sama dengan yang dibutuhkan oleh orang dewasa dan pada beberapa keadaan membutuhkan lebih banyak. Secara umum, vitamin berfungsi sama, baik pada fetus maupun pada orang dewasa, seperti yang telah dibahas di Bab 71. Namun, fungsi khusus beberapa vitamin harus disampaikan.

Vitamin B, terutama vitamin B12, dan asam folat, penting bagi pembentukan sel-sel darah merah dan jaringan saraf, serta untuk pertumbuhan fetus secara keseluruhan.

Vitamin C penting untuk pembentukan substansi intersel yang sesuai, terutama matriks tulang dan serat-serat jaringan penunjang.

Vitamin D dibutuhkan untuk pertumbuhan tulang normal pada fetus, tetapi yang lebih penting, ibu membutuhkannya untuk absorpsi kalsium dalam jumlah yang cukup dari saluran pencernaannya. Bila ibu memiliki banyak vitamin D dalam cairan tubuhnya, sejumlah besar vitamin ini akan disimpan oleh hati fetus yang akan digunakan oleh neonatus selama beberapa bulan setelah kelahiran.

Vitamin E, walaupun mekanisme fungsinya belum seluruhnya jelas, penting untuk perkembangan normal embrio muda. Ketiadaannya pada hewan percobaan, biasanya menyebabkan terjadinya abortus spontan pada tahap awal kehamilan.

Vitamin K digunakan oleh hati fetus untuk pembentukan Faktor VII, protrombin, dan beberapa faktor koagulasi darah lain. Bila terjadi insufisiensi vitamin K pada ibu, maka terjadi defisiensi Faktor VII dan protrombin pada fetus serta ibu. Oleh karena sebagian besar vitamin K dibentuk oleh kerja bakteri dalam usus besar ibu, neonatus tidak memiliki sumber vitamin K yang cukup pada sekitar minggu pertama setelah lahir sampai flora bakteri normal kolon terbentuk pada bayi yang baru lahir. Oleh karena itu, penyimpanan prenatal sejumlah kecil vitamin K yang diperoleh dari ibu dalam hati fetus sangat membantu dalam mencegah perdarahan fetus, khususnya perdarahan otak saat kepala mengalami trauma akibat menyelip melalui jalan lahir.

## Penyesuaian Bayi terhadap Kehidupan Ekstrauterin

### Awal Bernapas

Pengaruh kelahiran yang paling jelas pada bayi adalah hilangnya hubungan plasenta dengan ibu, yang berarti hilangnya dukungan metabolisme. Salah satu penyesuaian segera yang paling penting yang dibutuhkan bayi adalah untuk memulai bernapas.

**Penyebab Bernapas Saat Lahir.** Setelah persalinan normal seorang ibu yang tidak terdepresi oleh anestesi, biasanya anak akan mulai bernapas dalam beberapa detik dan memiliki irama pernapasan yang normal dalam kurang dari 1 menit setelah lahir. Ketepatan waktu fetus untuk mulai bernapas menandakan bahwa pernapasan dipicu oleh paparan tiba-tiba terhadap dunia luar, yang mungkin disebabkan oleh (1) keadaan asfiksia ringan pada proses kelahiran, tetapi juga oleh (2) impuls sensorik yang timbul karena pendinginan kulit yang tiba-tiba. Bayi yang tidak segera bernapas, tubuhnya secara progresif menjadi lebih hipoksik dan hiperkapnik, yang memberikan stimulus tambahan terhadap pusat pernapasan dan biasanya menyebabkan bernapas dalam beberapa menit kemudian setelah lahir.

**Bernapas Terlambat atau Abnormal saat Lahir—Bahaya Hipoksia.** Bila ibu terdepresi oleh anestesi umum selama persalinan, yang setidaknya juga akan menganestesi fetus sebagian, onset pernapasan kemungkinan terlambat selama beberapa menit, sehingga menggambarkan pentingnya penggunaan anestesi dalam jumlah sedikit mungkin. Selain itu, banyak bayi yang mengalami trauma kepala selama persalinan atau mengalami persalinan yang lama, lambat bernapas atau terkadang tidak bernapas sama sekali. Hal ini dapat disebabkan dua kemungkinan: Pertama, pada beberapa bayi, perdarahan intrakranial atau kontusio otak menyebabkan sindrom gegar otak disertai depresi berat pusat pernapasan. Kedua, dan yang mungkin lebih penting, hipoksia fetus yang lama selama persalinan dapat menyebabkan depresi pusat pernapasan yang serius.

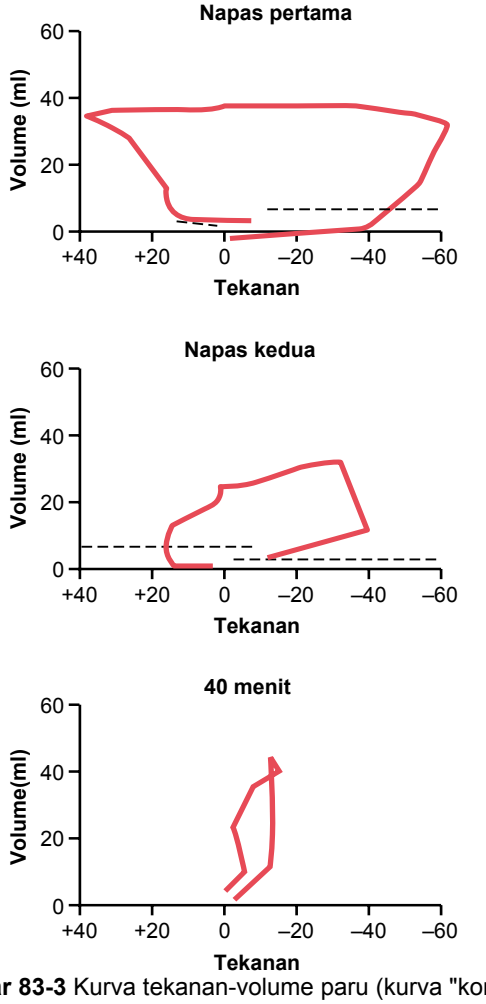
Hipoksia sering terjadi selama persalinan akibat (1) kompresi tali pusat; (2) pemisahan prematur plasenta; (3) kontraksi uterus berlebihan, yang dapat memutus aliran darah ibu ke plasenta; atau (4) anestesi berlebihan pada ibu, yang mendepresi oksigenasi termasuk pada darahnya sendiri.

**Derajat Hipoksia yang Dapat Ditoleransi oleh Bayi.** Pada orang dewasa, kegagalan bernapas hanya selama 4 menit sering menyebabkan kematian, tetapi neonatus sering kali bertahan 10 menit gagal bernapas setelah lahir. Kerusakan otak yang permanen dan serius sering terjadi bila bernapas terlambat lebih dari 8 sampai 10 menit. Dengan demikian, lesi nyata yang berkembang terutama di talamus, kolikulus inferior, dan area batang otak lain, memengaruhi secara permanen berbagai fungsi motorik tubuh.

**Ekspansi Paru Saat Lahir.** Saat lahir, dinding alveoli mula-mula kolaps akibat tekanan permukaan cairan kental yang memenuhi alveoli. Biasanya dibutuhkan lebih dari 25 mm Hg tekanan negatif inspiratorik dalam paru untuk melawan pengaruh tekanan permukaan ini dan untuk membuka alveoli pertama kali. Tetapi segera setelah alveoli terbuka, pernapasan selanjutnya dapat berhasil dengan gerakan pernapasan yang relatif lemah. Untungnya, inspirasi pertama pada neonatus normal sangat kuat, sehingga biasanya mampu menimbulkan tekanan negatif sebesar 60 mm Hg dalam ruang intrapleura.

Gambar 83-3 menunjukkan tekanan negatif intrapleura yang sangat besar, yang dibutuhkan untuk membuka paru pada awal bernapas. Di bagian atas diperlihatkan kurva tekanan-volume (kurva "komplians") saat bernapas pertama kali setelah lahir. Perhatikan, pertama, bagian kurva yang lebih rendah, *mulai pada titik tekanan nol* dan bergerak ke kanan. Kurva menunjukkan bahwa volume udara di dalam paru hampir tepat tetap nol sampai tekanan negatif mencapai –40 cm $H_2O$ (-30 mm Hg). Kemudian, ketika tekanan negatif meningkat sampai –60 cm $H_2O$, sekitar 40 mililiter udara masuk ke paru. Untuk mengempiskan paru, dibutuhkan tekanan positif yang besar, kira-kira +40 cm $H_2O$, karena adanya resistansi kental akibat cairan dalam bronkioli.

Perhatikan bahwa napas yang kedua jauh lebih mudah, tekanan negatif dan positif yang dibutuhkan jauh lebih kecil. Bernapas belum seluruhnya normal sampai sekitar 40 menit setelah lahir, seperti tampak pada kurva komplians ketiga, yang bentuknya sangat menyerupai bentuk pada orang dewasa, seperti yang diperlihatkan pada Bab 38.




**Gambar 83-3** Kurva tekanan-volume paru (kurva "komplians") dari seorang neonatus segera setelah lahir, memperlihatkan tekanan ekstrem yang dibutuhkan untuk bernapas selama dua kali pernapasan pertama kehidupan dan perkembangan kurva komplians yang mendekati normal dalam waktu 40 menit setelah lahir (digambar ulang oleh Smith CA: *The first breath. Sci Am* 209:32, 1963, © 1963 oleh Scientific American, inc. Hak cipta dilindungi undang-undang.)

**Sindrom Gawat Napas Terjadi Akibat Defisiensi Sekresi Surfaktan.** Sejumlah kecil bayi, terutama bayi prematur dan bayi yang dilahirkan dari ibu diabetes, mengalami gawat napas yang berat pada beberapa jam sampai beberapa hari pertama setelah kelahiran, dan beberapa meninggal pada hari-hari berikutnya. Alveoli bayi-bayi ini saat meninggal mengandung sejumlah besar cairan yang mirip protein, hampir seperti plasma murni yang bocor dari kapiler yang masuk ke dalam alveoli. Cairan ini juga mengandung sel epitel alveolus yang berdeskuamasi. Keadaan ini juga disebut penyakit membran hialin karena preparat mikroskopik paru memperlihatkan alveoli terisi oleh bahan seperti membran hialin.

Penemuan khas pada sindrom gawat napas adalah kegagalan epitel pernapasan untuk menyekresi surfaktan dalam jumlah adekuat, suatu substansi yang normal disekresi ke dalam alveoli yang menurunkan tegangan permukaan cairan alveoli, sehingga memungkinkan alveoli membuka dengan mudah pada inspirasi. Sel-sel penyekresi-surfaktan (sel-sel epitel alveolus tipe II) baru mulai menyekresi surfaktan pada 1 sampai 3 bulan terakhir kehamilan. Oleh karena itu, banyak bayi prematur dan beberapa bayi cukup bulan dilahirkan tanpa kemampuan menyekresi cukup surfaktan, yang menyebabkan kecenderungan kolapsnya alveoli dan terjadinya edema paru. Peran surfaktan dalam mencegah keadaan tersebut dibahas dalam Bab 37.

### Penyesuaian Kembali Sirkulasi Darah pada Saat Kelahiran

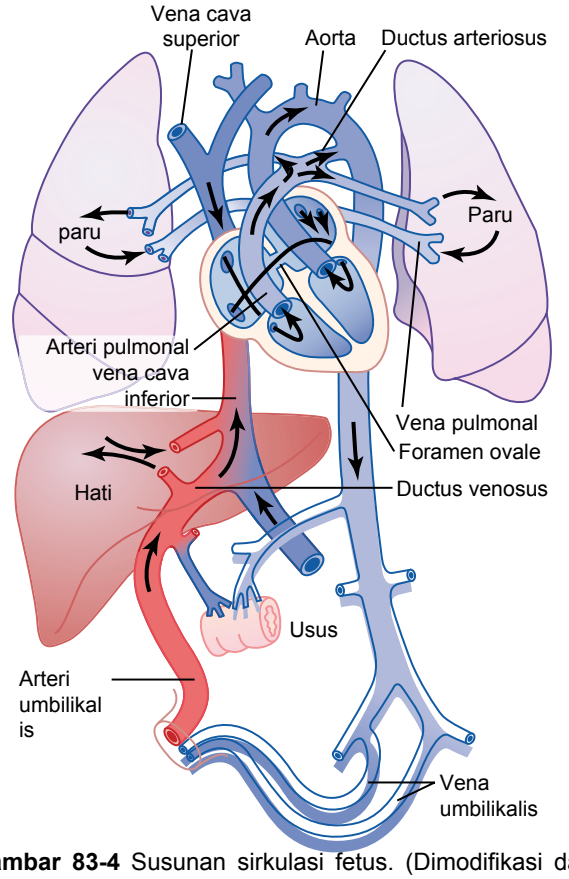
Hal yang sama pentingnya dengan mulainya bernapas pada saat lahir adalah penyesuaian segera sirkulasi yang memungkinkan aliran darah yang adekuat melalui paru. Selain itu, penyesuaian sirkulasi selama beberapa jam pertama kehidupan menyebabkan makin banyak darah mengalir ke hati bayi, yang sampai saat itu memiliki aliran darah sedikit. Untuk menjelaskan penyesuaian kembali ini, mula-mula kita harus mempertimbangkan struktur anatomi sirkulasi fetus.

**Struktur Anatomi Khusus Sirkutasi Fetus.** Oleh karena paru pada dasarnya tidak berfungsi selama kehidupan fetus dan karena hati hanya berfungsi sebagian, maka jantung fetus tidak perlu memompa banyak darah melalui paru atau hati. Namun, jantung fetus harus memompa sejumlah besar darah melalui plasenta. Oleh karena itu, susunan anatomi khusus menyebabkan sistem sirkulasi fetus bekerja sangat berbeda dengan bayi baru lahir.

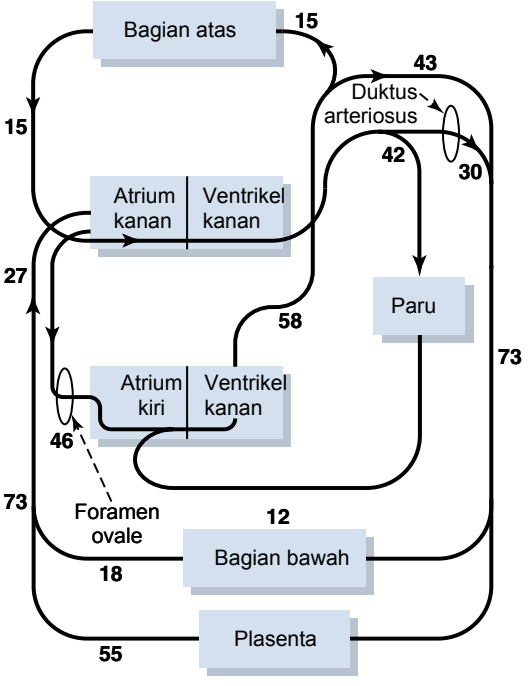
Pertama, seperti tampak pada Gambar 83-4, darah yang kembali dari plasenta melalui vena umbilikalis melewati duktus venosus, terutama melewati hati. Kemudian, sebagian besar darah yang memasuki atrium kanan dari vena cava inferior dialirkan dalam suatu jalur langsung yang melewati bagian posterior atrium kanan dan melalui foramen ovale langsung masuk ke atrium kiri. Jadi, darah yang mengandung cukup oksigen dari plasenta terutama masuk ke jantung kiri, bukan jantung kanan, dan dipompa oleh ventrikel kiri terutama ke dalam arteri di kepala dan anggota tubuh atas.

Darah yang memasuki atrium kanan dari vena cava superior dialirkan langsung ke bawah melalui katup trikuspidalis ke ventrikel kanan. Darah ini terutama adalah darah kurang oksigen dari regio kepala fetus, dan dipompa oleh ventrikel kanan ke arteri pulmonalis, kemudian terutama melalui *duktus arteriosus* masuk ke aorta desenden, lalu melalui kedua arteri umbilikalis masuk ke plasenta, tempat darah yang kurang oksigen tersebut mendapat oksigen.

Gambar 83-5 menunjukkan persentase relatif total darah yang dipompa oleh jantung, yang melewati berbagai pembuluh darah fetus. Gambar ini memperlihatkan bahwa 55 persen darah mengalir melalui




**Gambar 83-4** Susunan sirkulasi fetus. (Dimodifikasi dari Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1974.)




**Gambar 83-5** Diagram sistem sirkulasi fetus, menunjukkan distri busi relatif aliran darah ke berbagai daerah vaskular. Angka-angka menunjukkan jumlah persentase total curah dari kedua sisi jantung yang mengalir ke setiap daerah tertentu.

plasenta, menyisakan hanya 45 persen untuk mengalir ke seluruh jaringan fetus. Selanjutnya, selama kehidupan fetus, hanya 12 persen darah mengalir ke paru; sesungguhnya segera setelah lahir, semua darah mengalir ke paru.

**Perubahan Sirkulasi Fetus saat Lahir.** Perubahan mendasar sirkulasi fetus saat lahir telah dibahas di Bab 23 terkait anomali duktus arteriosus dan foramen ovale kongenital yang menetap seumur hidup pada beberapa orang. Secara singkat, perubahan-perubahan tersebut adalah sebagai berikut.

**Penurunan Resistansi Paru dan Peningkatan Resistansi Vaskular Sistemik saat Lahir.** Perubahan utama sirkulasi saat lahir adalah, pertama, hilangnya aliran darah yang amat besar melalui plasenta, yang kurang lebih melipatgandakan resistansi pembuluh sistemik saat lahir. Hal ini meningkatkan tekanan aorta, demikian juga tekanan di ventrikel kiri dan atrium kiri.

Kedua, *resistansi vaskular paru sangat menurun* sebagai akibat pengembangan paru. Pada paru fetus yang tidak berkembang, pembuluh darah tertekan oleh volume kecil paru. Segera setelah berkembang, pembuluh tersebut tidak lagi tertekan dan resistansi terhadap aliran darah menurun beberapa kali lipat. Selain itu, pada kehidupan fetus, hipoksia paru sangat menyebabkan vasokonstriksi tonik pembuluh darah paru, tetapi terjadi vasodilatasi ketika pengudaraan paru menghilangkan hipoksia. Semua perubahan ini bersama-sama menurunkan resistansi terhadap aliran darah melalui paru sebanyak lima kali lipat, *sehingga mengurangi tekanan arteri pulmonalis, tekanan ventrikel kanan, dan tekanan atrium kanan.*

**Penutupan Foramen Ovale.** *Tekanan atrium kanan yang rendah dan tekanan atrium kiri yang tinggi*, yang terjadi sekunder terhadap perubahan resistansi paru dan resistansi sistemik pada saat lahir menyebabkan darah mencoba mengalir balik melalui foramen ovale; yaitu, dari atrium kiri ke atrium kanan, dan bukan sebaliknya, seperti yang terjadi pada kehidupan fetus. Akibatnya, katup kecil yang terletak pada foramen ovale di sebelah kiri septum atrium akan menutup ostium ini, dengan demikian mencegah aliran lebih lanjut melalui foramen ovale.

Pada dua pertiga orang, katup melekat pada foramen ovale dalam beberapa bulan sampai beberapa tahun dan membentuk penutupan yang permanen. Tetapi, meskipun bila penutupan permanen ini tidak terjadi, biasanya tekanan atrium kiri seumur hidup tetap 2 sampai 4 mm Hg lebih tinggi dari tekanan atrium kanan, dan tekanan balik tersebut menjaga katup tetap tertutup.

**Penutupan Duktus Arteriosus.** Duktus arteriosus juga menutup, tetapi dengan alasan yang berbeda. Pertama, peningkatan resistansi sistemik meningkatkan tekanan aorta sedangkan penurunan resistansi paru menurunkan tekanan arteri pulmonalis. Akibatnya, setelah lahir, darah mulai mengalir balik dari aorta ke arteri pulmonalis melalui duktus arteriosus, dan bukan ke arah sebaliknya seperti pada kehidupan fetus. Akan tetapi, hanya dalam beberapa jam, dinding otot duktus arteriosus berkonstriksi secara bermakna, dan dalam waktu 1 sampai 8 hari, konstriksi tersebut cukup untuk menghentikan semua aliran darah. Hal ini disebut *penutupan fungsional* duktus arteriosus. Kemudian, dalam 1 sampai 4 bulan berikutnya, duktus arteriosus biasanya secara anatomis tertutup oleh penumbuhan jaringan fibrosa ke dalam lumen duktus.

Penyebab penutupan duktus arteriosus berkaitan dengan peningkatan oksigenasi darah yang mengalir melalui duktus. Pada kehidupan fetus, $PO_2$ darah duktus hanya 15 sampai 20 mm Hg, tetapitekanan ini meningkat sampai sekitar 100 mm Hg dalam beberapa jam setelah lahir. Selanjutnya, berbagai percobaan menunjukkan bahwa derajat kontraksi otot polos dinding duktus sangat berkaitan dengan ketersediaan oksigen.

Pada satu dari beberapa ribu bayi, duktus gagal menutup, mengakibatkan terjadinya *duktus arteriosus paten*, yang akibatnya telah dibahas pada Bab 23. Kegagalan penutupan diduga berasal dari dilatasi duktus yang berlebihan yang disebabkan oleh efek vasodilatasi prostaglandin pada dinding duktus. Kenyataannya, pemberian obat *indometasin*, yang menghambat sintesis prostaglandin, acap kali menyebabkan penutupan duktus.

**Penutupan Duktus Venosus.** Dalam kehidupan fetus, darah portal dari abdomen fetus bergabung dengan darah dari vena umbilikalis, dan bersama-sama mengalir melalui *duktus venosus* langsung ke vena cava tepat di bawah jantung tetapi di atas hati, jadi melewati (*bypassing*) hati.

Segera setelah lahir, aliran darah melalui vena umbilikalis berhenti, tetapi sebagian besar darah portal masih mengalir melalui duktus venosus, dan hanya sedikit yang melalui saluran-saluran di hati. Akan tetapi, dalam waktu 1 sampai 3 jam, dinding otot duktus venosus akan berkontraksi dengan kuat dan menutup aliran yang deras ini. Akibatnya, tekanan vena porta meningkat dari hampir 0 sampai 6 menjadi 10 mm Hg, yang cukup untuk mendorong aliran darah vena porta melalui sinus-sinus hati. Walaupun duktus venosus jarang sekali gagal menutup, kita hampir sama sekali tidak mengetahui apa yang menyebabkan penutupan tersebut.

### Nutrisi pada Neonatus

Sebelum lahir, fetus memperoleh hampir semua energi dari glukosa yang didapat dari darah ibu. Setelah lahir, jumlah glukosa yang disimpan dalam tubuh bayi dalam bentuk glikogen hati dan glikogen otot hanya cukup untuk menyuplai kebutuhan bayi beberapa jam saja. Sewaktu lahir, hati neonatus masih jauh dari fungsi yang adekuat, yang menghambat glukoneogenesis yang bermakna. Oleh karena itu, konsentrasi glukosa darah bayi sering kali turun pada hari pertama menjadi serendah 30 sampai 40 mg/ dl plasma, kurang dari setengah nilai normal. Walaupun demikian, untungnya tersedia mekanisme yang sesuai bagi bayi untuk menggunakan simpanan lemak dan proteinnya untuk metabolisme sampai air susu ibu tersedia 2 sampai 3 hari kemudian.

Masalah khusus juga sering kali berkaitan dengan pemberian suplai cairan yang adekuat untuk neonatus, karena kecepatan pertukaran cairan pada tubuh bayi rata-rata tujuh kali lebih besar daripada orang dewasa, dan suplai air susu ibu membutuhkan beberapa hari untuk pembentukannya. Biasanya, berat badan bayi turun 5 sampai 10 persen dan kadang sampai 20 persen dalam 2 sampai 3 hari pertama kehidupan. Sebagian besar kehilangan berat badan ini merupakan akibat kehilangan cairan tubuh dan bukan kehilangan massa padat tubuh.

## Masalah Fungsional Khusus pada Neonatus

Karakteristik penting neonatus adalah instabilitas berbagai sistem pengaturan hormonal dan neurogenik. Keadaan ini sebagian disebabkan oleh perkembangan imatur berbagai organ tubuh dan sebagian berdasarkan kenyataan bahwa sistem pengaturan belum sesuai dengan cara hidup yang baru.

### Sistem Pernapasan

Frekuensi pernapasan normal neonatus sekitar 40 kali/ menit, dan udara tidal pada tiap alun napas rata-rata 16 ml. Sehingga volume total pernapasan semenit menjadi 640 ml/menit, yang kira-kira dua kali lebih besar dari orang dewasa bila dibandingkan dengan berat badan. *Kapasitas residu fungsional pada paru bayi hanya setengah dari orang dewasa bila dibandingkan dengan berat badan*. Perbedaan ini menyebabkan peningkatan dan penurunan siklik konsentrasi gas darah neonatus yang berlebihan jika frekuensi pernapasan melambat, karena udara residu dalam parulah yang meratakan variasi gas darah.

### Sirkulasi

**Volume Darah**. Volume darah neonatus segera setelah lahir rata-rata sekitar 300 ml, tetapi bila bayi tetap berhubungan dengan plasenta selama beberapa menit setelah lahir atau bila tali pusat dikosongkan untuk mendorong darah keluar dari pembuluh masuk ke dalam tubuh bayi, tambahan darah sekitar 75 ml akan masuk ke dalam tubuh bayi sehingga total volume darah menjadi 375 ml. Kemudian, beberapa jam berikutnya, cairan dari darah ini hilang masuk ke dalam ruang-ruang jaringan neonatus, yang meningkatkan hematokrit, tetapi mengembalikan lagi volume darah ke volume normal sekitar 300 ml. Beberapa ahli pediatri yakin bahwa volume darah ekstra akibat) pengosongan tali pusat dapat menyebabkan edema paru ringan dengan berbagai tingkat gawat napas, namun sel-sel darah merah ekstra sering kali bermanfaat bagi bayi.

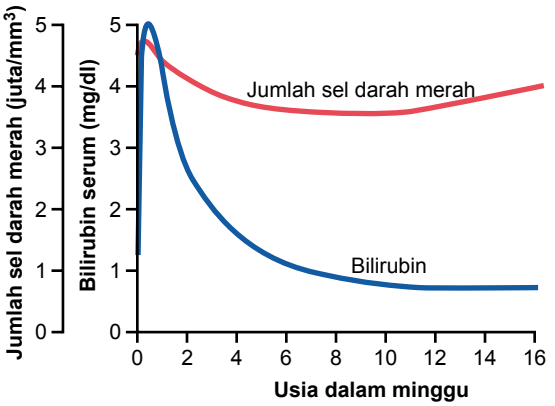
**Curah Jantung.** Curah jantung pada neonatus rata-rata 500 ml/ menit, yang, seperti halnya pernapasan dan metabolisme tubuh, sekitar dua kali lebih besar dari orang dewasa bila dibandingkan dengan berat badan. Kadang anak lahir dengan curah jantung yang sangat rendah akibat perdarahan yang banyak dari plasenta saat lahir.

**Tekanan Arteri**. Tekanan arteri pada hari pertama setelah lahir rata-rata sekitar 70 mm Hg sistolik dan 50 mm Hg diastolik; tekanan ini meningkat lambat selama beberapa bulan berikutnya menjadi sekitar 90/60. Kemudian terjadi peningkatan lebih lambat pada tahun-tahun berikutnya sampai tekanan orang dewasa 115/70 tercapai saat pubertas.

**Karakteristik Darah**. Jumlah sel-sel darah merah pada neonatus rata-rata sekitar 4 juta/mm3. Bila darah dari tali pusat dikosongkan masuk ke tubuh bayi, jumlah sel-sel darah merah meningkat 0,5 sampai 0,75 juta selama beberapa jam pertama kehidupan, menghasilkan jumlah sel-sel darah merah sekitar 4,75 juta/mm3, seperti yang digambarkan pada Gambar 83-6. Namun, berikutnya, sejumlah sel-sel darah merah baru di bentuk di dalam tubuh bayi selama beberapa minggu pertama kehidupan, kemungkinan karena tidak ada lagi rangsang hipoksia dari kehidupan fetus untuk merangsang pembentukan sel-sel darah merah. Dengan demikian, seperti yang tampak pada Gambar 83-6, jumlah rata-rata sel-sel darah merah turun sampai kurang dari 4 juta/mm3 pada usia sekitar 6 sampai 8 minggu. Sejak saat itu, peningkatan aktivitas bayi akan merupakan rangsang yang sesuai untuk mengembalikan jumlah sel darah merah menjadi normal dalam waktu 2 sampai 3 bulan berikutnya. Segera setelah lahir, jumlah sel-sel darah putih neonatus sekitar 45.000/mm3, yang kira-kira lima kali jumlah pada orang dewasa normal.

### Ikterik Neonatus dan Eritroblastosis Fetalis.

Bilirubin yang terbentuk pada fetus dapat menembus plasenta masuk ke ibu dan diekskresi melalui hati ibu, tetapi segera setelah lahir, satu-satunya cara menghilangkan bilirubin neonatus adalah melalui hati neonatus sendiri, yang sekitar minggu pertama kehidupan tidak begitu berfungsi dan tidak mampu untuk mengonjugasikan jumlah




**Gambar 83-6** Perubahan jumlah sel darah merah dan konsentrasi bilirubin serum selama 16 minggu pertama kehidupan, memperlihatkan anemia fisiologis pada minggu ke-6 sampai 12 kehidupan, dan hiperbilirubinemia fisiologis selama 2 minggu pertama kehidupan.

bilirubin secara bermakna dengan asam glukuronat untuk diekskresi ke dalam empedu. Akibatnya, konsentrasi bilirubin plasma meningkat dari nilai normal kurang dari 1 mg/dl menjadi rata-rata 5 mg/dl selama 3 hari pertama kehidupan, dan kemudian secara berangsur turun kembali ke nilai normal saat hati mulai berfungsi. Efek ini, disebut hiperbilirubinemia fisiologis, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 83-6, dan keadaan ini berkaitan dengan ikterik ringan (kekuningan) pada kulit bayi dan terutama pada sklera mata selama satu atau dua minggu.

Namun, sejauh ini penyebab abnormal ikterik neonatus berat yang paling penting adalah eritroblastosis fetalis, yang telah dibahas di Bab 32 terkait inkompatibilitas faktor Rh antara fetus dan ibu. Secara singkat, bayi dengan eritroblastosis mewarisi sel-sel darah merah Rh-positif dari ayahnya, sementara ibunya memiliki Rh negatif. Ibu kemudian menjadi imun terhadap faktor Rh-positif (suatu protein) sel darah fetus, dan antibodi ibu menghancurkan sel-sel darah merah fetus, melepaskan sejumlah besar bilirubin ke dalam plasma fetus dan sering kali menyebabkan kematian fetus akibat kekurangan sel darah merah yang adekuat. Sebelum ditemukan terapi obstetri modern, keadaan ini terjadi baik dalam tingkat sedang maupun berat pada 1 dari setiap 50 sampai 100 neonatus.

### Keseimbangan Cairan, Keseimbangan Asam-Basa, dan Fungsi Ginjal

Kecepatan asupan dan ekskresi cairan pada bayi baru lahir adalah tujuh kali lebih besar dari orang dewasa dibandingkan dengan berat badannya, yang berarti bahwa perubahan persentase asupan dan pengeluaran cairan yang kecilpun sudah dapat menimbulkan abnormalitas yang berkembang dengan cepat.

Laju metabolisme pada bayi juga dua kali lebih besar dari orang dewasa dibandingkan dengan massa tubuh, yang berarti bahwa biasanya dibentuk asam dua kali lebih banyak, yang menimbulkan kecenderungan mengarah ke asidosis pada bayi. Perkembangan fungsional ginjal belum sempurna sampai kira-kira akhir bulan pertama kehidupan. Sebagai contoh, ginjal neonatus dapat memekatkan urine hanya sampai 1,5 kali osmolalitas plasma sedangkan orang dewasa dapat memekatkan urine tiga sampai empat kali osmolaritas plasma. Oleh karena itu, mempertimbangkan imaturitas ginjal, bersama dengan pertukaran cairan yang nyata pada bayi dan pembentukan asam yang cepat, kita dapat memahami dengan mudah bahwa di antara masalah yang paling penting pada bayi adalah asidosis, dehidrasi, dan, yang lebih jarang, kelebihan cairan (overhidrasi).

### Fungsi Hati

Dalam beberapa hari pertama kehidupan, fungsi hati pada neonatus mungkin sangat kurang, seperti yang ditunjukkan oleh pengaruh di bawah ini.

1. Konjugasi bilirubin dengan asam glukuronat oleh hati neonatus berlangsung buruk dan oleh karena itu hanya mengekskresi sedikit bilirubin selama beberapa hari pertama kehidupan.
2. Hati neonatus kurang dalam pembentukan protein plasma, sehingga konsentrasi protein plasma turun menjadi 15 sampai 20 persen lebih rendah dari konsentrasi pada anak yang lebih tua selama minggu-minggu pertama kehidupan. Kadang-kadang, konsentrasi protein turun sangat rendah sampai bayi mengalami edema hipoproteinemia.
3. Fungsi glukoneogenesis hati secara khusus kurang. Akibatnya, kadar glukosa darah pada neonatus yang tidak diberi makan turun menjadi sekitar 30 sampai 40 mg/dl (sekitar 40 persen dari normal), dan bayi harus bergantung terutama pada simpanan lemak untuk energinya sampai terjadi pemberian makanan yang cukup.
4. Hati neonatus biasanya juga membentuk sangat sedikit faktor-faktor darah yang dibutuhkan untuk koagulasi darah normal.

### Pencernaan, Absorpsi, Metabolisme Makanan Berenergi; dan Nutrisi

Pada umumnya, kemampuan neonatus untuk mencernakan, mengabsorbsi, dan memetabolisasi makanan tidak berbeda dengan kemampuan anak yang lebih tua, dengan tiga perkecualian berikut ini.

Pertama, *sekresi amilase pankreas pada neonatus kurang*, sehingga bayi menggunakan zat tepung secara kurang adekuat dibandingkan anak yang lebih tua.

Kedua, *absorpsi lemak dari saluran pencernaan sedikit lebih rendah dari anak yang lebih tua*. Akibatnya, susu dengan kandungan lemak yang tinggi, seperti susu sapi, sering diabsorbsi kurang adekuat.

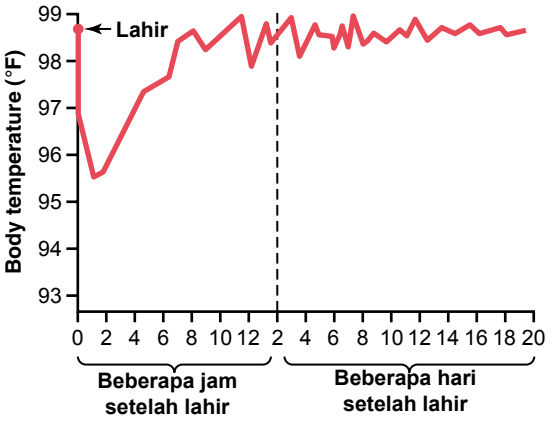
Ketiga, karena fungsi hati belum sempurna paling sedikit selama minggu pertama kehidupan, *konsentrasi glukosa darah tidak stabil dan rendah*.

Neonatus secara khusus mampu menyintesis dan menyimpan protein. Ternyata, dengan diet yang adekuat, sebanyak 90 persen asam amino yang dicerna akan digunakan untuk pembentukan protein tubuh. Persentase ini lebih tinggi dari orang dewasa.

**Peningkatan Laju Metabolik dan Pengaturan Suhu Tubuh yang Buruk.** Laju metabolik normal pada neonatus dibandingkan dengan berat badan, kira-kira dua kali lebih besar dari orang dewasa, yang juga menerangkan adanya curah jantung dan volume pernapasan semenit yang dua kali lebih besar pada bayi, bila dibandingkan dengan berat badan.

Oleh karena luas permukaan tubuh sangat besar bila dibandingkan dengan massa tubuh, panas mudah hilang dari tubuh. Akibatnya, suhu tubuh neonatus, terutama pada bayi prematur, lebih mudah turun. Gambar 83-7 menunjukkan bahwa suhu tubuh, meskipun pada bayi normal sering turun beberapa derajat selama beberapa jam pertama setelah lahir, tetapi kembali normal dalam waktu 7 sampai 10 jam. Walaupun demikian, mekanisme pengaturan suhu tubuh masih buruk selama beberapa hari pertama kehidupan, yang memungkinkan penyimpangan suhu tubuh yang mencolok, yang juga digambarkan pada Gambar 83-7.

**Kebutuhan Nutrisi selama Minggu-Minggu Pertama Kehidupan.** Saat lahir, neonatus biasanya ada dalam keseimbangan nutrisi yang sempurna, yang disediakan oleh ibu yang memiliki diet yang adekuat. Selanjutnya, fungsi sistem pencernaan biasanya lebih dari adekuat untuk mencerna dan mengasimilasi semua kebutuhan nutrisi bayi bila terdapat




**Gambar 83-7** Turunnya suhu tubuh neonatus, segera setelah lagir dan ketidakstabilan suhu tubuh selama beberapa hari pertama kehidupan.

zat gizi yang tepat dalam diet. Akan tetapi, tiga masalah khusus terjadi pada awal nutrisi bayi.

**Pentingnya Kalsium dan Vitamin D.** Neonatus ada pada tahap osifikasi tulang yang cepat saat lahir, sehingga dibutuhkan suplai kalsium yang siap sepanjang masa bayi. Kalsium biasanya disuplai secara adekuat melalui diet susu biasa. Namun absorpsi kalsium oleh saluran pencernaan masih kurang bila tidak terdapat vitamin D. Oleh karena itu, bayi dengan defisiensi vitamin D dapat menderita rakhitis berat hanya dalam waktu beberapa minggu. Hal ini terutama terjadi pada bayi prematur karena saluran pencernaannya mengabsorbsi kalsium sangat kurang efektif dibandingkan bayi normal.

**Kebutuhan Zat Besi dalam Diet.** Bila ibu memiliki jumlah zat besi yang cukup dalam dietnya, hati bayi biasanya telah menyimpan cukup zat besi untuk mempertahankan pembentukan sel-sel darah merah selama 4 sampai 6 bulan setelah lahir. Tetapi bila ibu kekurangan besi dalam dietnya, anemia berat kemungkinan terjadi pada bayi setelah sekitar 3 bulan kehidupan. Untuk mencegah kemungkinan ini, pemberian kuning telur sejak dini pada bayi, yang mengandung cukup banyak zat besi, atau pemberian zat besi dalam bentuk lain sangat dianjurkan pada bulan ke dua atau ketiga kehidupan.

**Defisiensi Vitamin C pada Bayi.** Asam askorbat (vitamin C) tidak disimpan dalam jumlah yang bermakna dalam jaringan fetus; namun vitamin C dibutuhkan untuk pembentukan yang baik kartilago, tulang, dan struktur interselular lain pada bayi. Lebih jauh, susu hanya menyuplai sejumlah kecil asam askorbat, terutama susu sapi, yang hanya mengandung vitamin C seperempat dari air susu manusia. Oleh karena itu, air jeruk atau sumber lain asam askorbat sering dianjurkan pada minggu ketiga kehidupan.

### Imunitas

Neonatus mewarisi banyak imunitas dari ibu karena banyak antibodi protein berdifusi dari darah ibu melalui plasenta ke fetus. Akan tetapi, neonatus tidak membentuk antibodinya sendiri sampai beberapa waktu lamanya. Pada akhir bulan pertama, gamma globulin bayi, yang mengandung antibodi, mengalami penurunan sampai kurang dari setengah kadar sebelumnya, yang diikuti dengan penurunan imunitas. Setelah itu, sistem imunisasi bayi mulai membentuk antibodi, dan konsentrasi gamma globulin pada dasarnya kembali normal pada usia 12 sampai 20 bulan.

Walaupun terjadi penurunan gamma globulin segera setelah lahir, antibodi yang diwariskan dari ibu melindungi bayi sampai sekitar 6 bulan terhadap penyakit infeksi anak-anak yang paling utama, termasuk difteri, campak, dan polio. Oleh karena itu, imunisasi terhadap penyakit ini sebelum usia 6 bulan biasanya tidak diperlukan. Sebaliknya, antibodi terhadap batuk rejan biasanya tidak mencukupi untuk melindungi neonatus; oleh karena itu, untuk perlindungan yang sempurna, bayi membutuhkan imunisasi terhadap penyakit ini pada sekitar bulan pertama kehidupan.

**Alergi.** Bayi baru lahir jarang menjadi sasaran alergi. Akan tetapi, beberapa bulan kemudian, ketika antibodi bayi mulai terbentuk, keadaan alergi yang ekstrem dapat terjadi, yang sering menyebabkan eksema berat, kelainan saluran pencernaan, atau bahkan anafilaksis. Ketika anak tumbuh makin besar dan tingkat imunitas yang lebih tinggi terus berkembang, manifestasi alergi ini biasanya menghilang. Hubungan antara imunitas dengan alergi ini dibahas di Bab 34.

### Masalah Endokrin

Biasanya, sistem endokrin bayi sangat berkembang pada saat lahir, dan bayi jarang dengan cepat memperlihatkan kelainan endokrin. Akan tetapi, terdapat beberapa keadaan khusus di mana endokrinologi bayi merupakan hal yang penting.

1. Bila ibu hamil yang mengandung anak perempuan diobati dengan suatu hormon androgenik atau bila timbul suatu tumor androgenik selama kehamilan, anak akan lahir dengan derajat maskulinisasi yang tinggi pada organ seksnya, mengakibatkan sejenis *hermafroditisme.*
2. Hormon seks yang disekresi oleh plasenta dan oleh kelenjar ibu selama kehamilan kadang-kadang menyebabkan payudara neonatus membentuk air susu pada hari-hari pertama kehidupan. Kadang- kadang payudara kemudian mengalami inflamasi atau berkembang menjadi mastitis infeksiosa.
3. Bayi yang lahir dari ibu dengan diabetes yang tidak diobati akan mengalami hipertrofi atau hiperfungsi sel-sel Langerhans yang luas di pankreas. Akibatnya, konsentrasi glukosa darah bayi mungkin turun sampai lebih rendah dari 20 mg/dl segera setelah lahir. Namun demikian, untungnya pada neonatus, tidak seperti orang dewasa, syok atau koma insulin akibat konsentrasi glukosa darah yang rendah ini jarang terjadi.

   Diabetes tipe II maternal merupakan penyebab paling sering terjadinya bayi besar. Diabetes tipe II pada ibu berkaitan dengan resistansi terhadap efek metabolik insulin dan peningkatan kompensasi konsentrasi insulin plasma. Kadar insulin yang tinggi diyakini berperan dalam pertumbuhan fetus dan menunjang peningkatan berat badan lahir. Peningkatan suplai glukosa dan zat gizi lain ke fetus mungkin juga berperan dalam peningkatan pertumbuhan fetus. Namun, sebagian besar peningkatan berat fetus disebabkan oleh peningkatan lemak tubuh; biasanya hanya terjadi sedikit peningkatan panjang badan walau ukuran beberapa organ mungkin bertambah (*organomegali*).

   Pada ibu dengan diabetes tipe I tidak terkontrol (akibat kekurangan sekresi insulin), pertumbuhan fetus dapat terhambat karena kurangnya metabolisme pada ibu, dan pertumbuhan serta pematangan jaringan neonatus sering kali terganggu. Selain itu, terdapat angka mortalitas intrauterin yang tinggi. Di antara fetus yang berhasil mencapai aterm, masih ditemukan angka kematian yang tinggi. Dua pertiga bayi yang meninggal, disebabkan oleh *sindrom gawat napas*, seperti yang telah dijelaskan di awal bab ini.
4. Kadang, anak lahir dengan hipofungsi korteks adrenal, yang sering kali timbul akibat agenesis kelenjar adrenal atau *exhaustion atrophy*, yang dapat terjadi bila kelenjar adrenal terus-menerus dirangsang berlebihan.
5. Bila ibu hamil menderita hipertiroidisme atau diobati dengan hormon tiroid secara berlebihan, bayi cenderung lahir dengan hiposekresi kelenjar tiroid yang temporer. Sebaliknya, bila sebelum kehamilan, ibu menjalani operasi pengangkatan kelenjar tiroid, kelenjar hipofisisnya mungkin menyekresi sejumlah besar tirotropin selama masa gestasi, dan anak mungkin lahir dengan hipertiroidisme temporer.
6. Bayi yang kekurangan hormon tiroid, pertumbuhan tulangnya sangat buruk dan terdapat retardasi mental. Hal ini menimbulkan keadaan yang disebut *dwarfisme* kretin, yang telah dibahas di Bab 76.

## Masalah-Masalah Khusus Prematuritas

Semua masalah pada kehidupan neonatus yang baru disebutkan, terjadi lebih buruk pada bayi prematur. Masalah-masalah tersebut dapat digolongkan dalam dua kategori berikut: (1) imaturitas beberapa sistem organ tertentu dan (2) ketidakstabilan berbagai sistem pengaturan hemostatik. Oleh karena efek-efek ini, bayi prematur jarang dapat hidup bila bayi tersebut lahir lebih dari 3 bulan sebelum aterm.

### Perkembangan Imatur Bayi Prematur

Hampir semua sistem organ tubuh pada bayi prematur belum matur dan membutuhkan perhatian khusus bila kehidupan bayi yang lahir prematur tersebut akan diselamatkan.

**Pernapasan.** Sistem pernapasan sangat mungkin kurang berkembang pada bayi prematur. Kapasitas vital dan kapasitas residu fungsional paru sangat kecil dibandingkan dengan ukuran bayi. Selain itu, sekresi surfaktan tertekan atau bahkan tidak ada. Akibatnya, *sindrom gawat napas* merupakan penyebab umum kematian. Selain itu, rendahnya kapasitas residu fungsional pada bayi prematur sering berkaitan dengan pernapasan periodik jenis Chey,ne-Stokes.

Fungsi Gastrointestinal Masalah besar lain pada bayi prematur adalah mencerna dan mengabsorpsi makanan yang adekuat. Bila bayi prematur lebih dari dua bulan, sistem pencernaan dan absorpsi hampir selalu tidak adekuat. Absorpsi lemak sangat buruk sehingga bayi prematur harus mendapat diet rendah lemak. Lebih jauh lagi, bayi prematur sangat kesulitan dalam mengabsorpsi kalsium dan, oleh karena itu, dapat menderita rakhitis berat sebelum masalah tersebut dikenali. Oleh karena itu, perhatian khusus harus diberikan terhadap asupan kalsium dan vitamin D yang adekuat.

**Fungsi Organ-Organ Lain.** Imaturitas sistem organ lain yang sering menyebabkan kesulitan berat pada bayi prematur meliputi: (1) imaturitas hati, yang menyebabkan metabolisme perantara yang buruk dan kerap cenderung mengalami perdarahan akibat pembentukan faktor-faktor koagulasi yang buruk; (2) imaturitas ginjal, terutama kurang mampu untuk mengeluarkan asam dari tubuh, dengan demikian merupakan predisposisi terhadap asidosis serta kelainan keseimbangan cairan yang berat; (3) imaturitas mekanisme pembentukan darah pada sumsum tulang, menyebabkan perkembangan anemia dengan cepat; dan (4) penekanan pembentukan gamma globulin oleh sistem limfoid, yang sering mengakibatkan infeksi berat.

### Instabilitas Sistem Pengaturan Homeostasis pada Bayi Prematur

Imaturitas berbagai sistem organ pada bayi prematur menciptakan derajat ketidakstabilan yang tinggi dalam mekanisme homeostatik tubuh. Sebagai contoh, keseimbangan asam-basa dapat sangat bervariasi, terutama saat kecepatan asupan makanan bervariasi dari waktu ke waktu. Demikian juga, konsentrasi protein darah biasanya rendah karena perkembangan hati yang imatur, sering mengarah pada *edema hipoproteinemia*. Ketidakmampuan bayi untuk mengatur konsentrasi ion kalsiumnya dapat menimbulkan tetani hipokalsemia. Selain itu, konsentrasi glukosa darah dapat bervariasi dalam kisaran yang sangat luas antara 20 sampai lebih dari 100 mg/dl, yang pada prinsipnya bergantung pada keteraturan makan. Bukan hal yang mustahil, bahwa bayi prematur dengan variasi lingkungan internal yang sangat ekstrem ini, angka mortalitasnya tinggi bila bayi dilahirkan 3 bulan atau lebih sebelum aterm.

**Ketidakstabilan** Suhu Tubuh. Salah satu masalah khusus pada bayi prematur adalah ketidakmampuan untuk mempertahankan suhu tubuh yang normal. Suhu tubuhnya cenderung mendekati suhu lingkungan. Pada suhu kamar yang normal, suhu tubuh bayi dapat stabil serendah 90° atau bahkan 80° F. Penelitian statistik menunjukkan bahwa suhu tubuh yang dipertahankan di bawah 96°F (35,5°C) terkait secara khusus dengan tingginya insiden kematian, yang menjelaskan pentingnya penggunaan inkubator pada tata laksana prematuritas.

### Bahaya Kebutaan yang Disebabkan oleh Terapi Oksigen Berlebihan pada Bayi Prematur

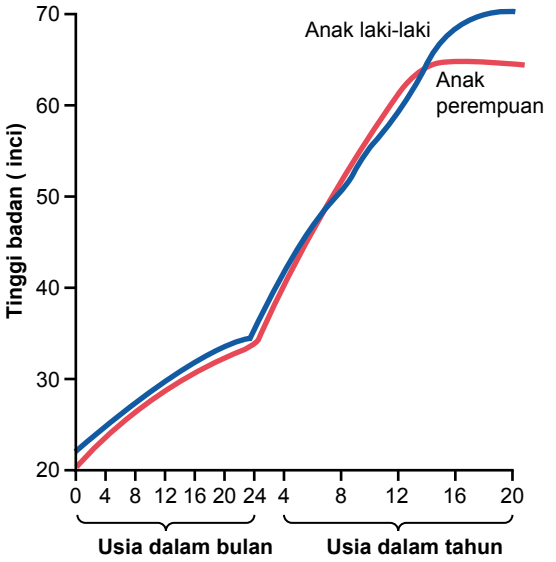
Oleh karena bayi prematur sering mengalami gawat napas, terapi oksigen sering digunakan untuk mengobati prematuritas. Akan tetapi, telah diketahui bahwa penggunaan oksigen berlebihan pada pengobatan bayi prematur dapat mengarah pada kebutaan. Alasannya adalah bahwa terlalu banyak oksigen akan menghentikan pertumbuhan pembuluh darah baru di retina. Kemudian saat terapi oksigen dihentikan, pembuluh darah mencoba menggantikannya dengan pertumbuhan pembuluh darah di seluruh humor vitreus, sehingga menghambat jalannya cahaya dari pupil ke retina. Selanjutnya pembuluh darah digantikan oleh suatu massa jaringan fibrosa, yang seharusnya merupakan tempat humor vitreus mata yang bening.

Keadaan ini dikenal sebagai *fibroplasia retrolental* dan menyebabkan kebutaan permanen. Oleh karena itu, sangatlah penting menghindari pengobatan bayi prematur dengan oksigen pernapasan konsentrasi tinggi. Penelitian fisiologis menunjukkan bahwa bayi prematur biasanya aman dengan oksigen sampai 40 persen dalam udara yang dihirupnya, tetapi beberapa ahli fisiologi anak yakin bahwa keselamatan sempurna dapat dicapai hanya pada konsentrasi oksigen yang normal dalam udara yang dihirup.

## Pertumbuhan dan Perkembangan Anak

Masalah-masalah fisiologis utama pada anak setelah periode neonatus berkaitan dengan kebutuhan metabolisme khusus untuk pertumbuhan, yang telah dibahas lengkap di buku ini di bagian metabolisme dan endokrinologi.

Gambar 83-8 menunjukkan perubahan tinggi badan pada anak laki-laki dan perempuan sejak lahir sampai usia 20 tahun. Perhatikan bahwa masing-masing pertumbuhan berjalan paralel hampir sama sampai akhir dekade pertama kehidupan. Antara usia 11 dan 13 tahun, estrogen perempuan mulai terbentuk dan menyebabkan pertambahan cepat tinggi badan tetapi penyatuan dini epifisis tulang-tulang panjang pada usia




**Gambar83-8** Rata-rata tinggi badan anak dan perempuan sejak bayi sampai usia 20 tahun.

sekitar 14 sampai 16 tahun, sehingga pertumbuhan tinggi badan kemudian terhenti. Keadaan ini kontras dengan efek testosteron pada laki-laki, yang menyebabkan pertumbuhan tambahan pada usia yang sedikit lebih tua terutama antara usia 13 sampai 17 tahun. Akan tetapi, laki-laki mengalami masa pertumbuhan yang lebih panjang karena tertundanya penyatuan epifisis, sehingga tinggi badan akhir laki-laki lebih daripada perempuan.

### Pertumbuhan Perilaku

Pertumbuhan perilaku pada dasarnya merupakan masalah maturitas sistem saraf. Sangat sulit untuk membedakan maturitas struktur anatomi susunan saraf dari maturitas yang disebabkan oleh pelatihan. Penelitian secara anatomis menunjukkan bahwa jaras-jaras utama tertentu dalam sistem saraf pusat tidak bermielin sempurna sampai akhir tahun pertama kehidupan.




**Gambar 83-9** Perkembangan perilaku bayi setama tahun pertama kehidupan.

Oleh karena itu, sering dikatakan bahwa sistem persarafan tidak berfungsi penuh pada saat lahir. Korteks otak dan fungsi-fungsinya yang berkaitan, misalnya penglihatan, tampaknya membutuhkan waktu beberapa bulan setelah lahir agar terjadi perkembangan fungsional akhir.

Pada saat lahir, massa otak bayi hanya 26 persen dari massa otak orang dewasa dan 55 persen pada usia 1 tahun, tetapi mencapai proporsi yang hampir sama dengan proporsi orang dewasa pada akhir tahun kedua. Hal ini juga berkaitan dengan penutupan fontanel dan sutura pada tulang tengkorak, yang memungkinkan hanya 20 persen pertumbuhan tambahan otak setelah 2 tahun pertama kehidupan. Gambar 83-9 menunjukkan grafik kemajuan normal pada bayi selama tahun pertama kehidupan. Pembandingan grafik ini dengan perkembangan bayi yang sesungguhnya digunakan untuk penilaian klinis pertumbuhan mental dan perilaku.

## Daftar Pustaka


Baraldi E, Filippone M: Chronic lung disease after premature birth, *N Engl J Med* 357:1946, 2007.

Bissonnette JM: Mechanisms regulating hypoxic respiratory depression during fetal and postnatal life, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278:R1391, 2000.

Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol Rev* 84:277, 2004.

Cetin I, Alvino G, Cardellicchio M: Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition, *J Physiol* 587:3441, 2009.

Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, et al: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm, *Endocr Rev* 21:514, 2000.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ: Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences, *Physiology (Bethesda)* 21:29, 2006.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371:75, 2008.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, et al: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease, *N Engl J Med* 359:61, 2008. Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system, *Physiol Rev* 79:325, 1999.

Johnson MH: Functional brain development in humans, *Nat Rev Neurosci* 2:475, 2001.

Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome, *N Engl J Med* 361:795, 2009.

Kovacs CS, Kronenberg HM: Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation, *Endocr Rev* 18:832, 1997. Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource, *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.

Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice, *N Engl J Med* 358:920, 2008.

McMurtry IF: Pre- and postnatal lung development, maturation, and plasticity, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282:L341, 2002.

Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT: Developmental programming of hypertension: insight from animal models of nutritional manipulation, *Hypertension* 52:44, 2008.

Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy, *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.

Ross MG, Nijland MJ: Development of ingestive behavior, *Am J Physiol* 274:R879, 1998.

Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood, *Lancet* 371:261, 2008.

UNIT XV

# Fisiologi Olahraga

84. Fisiologi Olahraga

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Fisiologi Olahraga



Terdapat sedikit stres pada tubuh yang mendekati stres ekstrem akibat kerja fisik yang berat. Sesungguhnya, jika kerja fisik yang ekstrem tersebut dilanjutkan meskipun sebentar, dapat terjadi kematian. Oleh karena itu, pada dasarnya, fisiologi olahraga merupakan suatu pembahasan mengenai seberapa jauh berbagai mekanisme tubuh dapat menerima stres. Suatu contoh yang mudah: Pada seseorang dengan demam yang sangat tinggi, mendekati tingkat yang mematikan, metabolisme tubuh meningkat sampai kira-kira 100 persen di atas normal. Sebagai pembanding, metabolisme tubuh selama lari maraton dapat meningkat sampai 2.000 persen di atas normal.

### Atlet Perempuan dan Laki-laki

Sebagian besar data kuantitatif yang terdapat di bab ini berlaku untuk atlet laki-laki muda, bukan karena keinginan untuk mengetahui nilai-nilai tersebut saja melainkan karena hanya pada atlet laki-laki, telah dilakukan pengukuran yang relatif lengkap. Namun, pada pengukuran-pengukuran yang telah dilakukan pada atlet perempuan, digunakan prinsip fisiologi dasar yang serupa, kecuali perbedaan-perbedaan kuantitatif yang disebabkan oleh perbedaan ukuran tubuh, komposisi tubuh, dan ada tidaknya hormon seks laki-laki testosteron.

Pada umumnya, sebagian besar nilai kuantitatif untuk perempuan-seperti kekuatan otot, ventilasi paru, dan curah jantung, yang semuanya berkaitan dengan massa otot bervariasi antara dua pertiga dan tiga perempat dari nilai yang didapatkan pada laki-laki. Bila diukur berdasarkan kekuatan per sentimeter persegi pada suatu area potongan melintang, otot perempuan dapat mencapai tekanan maksimal kontraksi yang hampir tepat sama dengan tekanan maksimal kontraksi pada laki-laki-antara 3 dan 4 kg/cm$^2$. Oleh karena itu, sebagian besar perbedaan performa otot total terletak pada persentase tambahan tubuh laki-laki yaitu otot, yang disebabkan perbedaaan endokrin, yang akan kita bahas kemudian.

Kemampuan kerja atlet perempuan dibandingkan atlet digambarkan dengan kecepatan relatif berlari untuk lomba lari maraton. Sebagai perbandingan, atlet perempuan unggulan mempunyai kecepatan lari 11 persen lebih rendah daripada kemampuan atlet laki-laki unggulan. Walau demikian, pada perlombaan lain, kadang-kadang atlet perempuan mempunyai catatan rekor yang lebih baik daripada atlet laki-laki-contohnya, pada lomba renang bolak-balik menyeberangi Terusan Inggris, jaringan lemak tambahan tampaknya menguntungkan untuk menahan panas, daya apung, dan tambahan energi jangka panjang.

*Testosteron* yang disekresi oleh testis laki-laki memiliki *efek anabolik* yang kuat dalam menyebabkan peningkatan penyimpanan protein yang besar di seluruh tubuh, terutama di otot. Bahkan, laki-laki yang sangat sedikit melakukan aktivitas olahraga tetapi dengan kadar testosteron normal akan memiliki otot yang tumbuh sekitar 40 persen lebih besar dibandingkan otot perempuan yang tanpa testosteron.

Hormon kelamin perempuan *estrogen* mungkin berperan juga pada beberapa perbedaan penampilan antara perempuan dan laki-laki walaupun tidak sebanyak pada testosteron. Estrogen meningkatkan penimbunan lemak pada perempuan, terutama pada payudara, panggul, dan jaringan subkutan. Oleh karena itu, setidaknya sebagian, rata-rata perempuan bukan atlet memiliki komposisi lemak tubuh sekitar 27 persen, dibandingkan laki-laki bukan atlet, yang memiliki sekitar 15 persen. Keadaan ini merugikan dalam mencapai tahap tertinggi performa atletik ketika performa bergantung pada kecepatan atau pada rasio kekuatan otot tubuh total terhadap berat tubuh.

## Otot dalam Kerja Fisik

### Kekuatan, Daya, dan Ketahanan Otot

Penentu akhir kesuksesan pada pertandingan atletik adalah apa yang dapat dilakukan otot bagi tubuh kekuatan otot sewaktu dibutuhkan, daya yang dapat dicapai otot sewaktu melakukan kerja, dan berapa lama otot dapat melakukan aktivitasnya.

Kekuatan otot ditentukan terutama oleh ukurannya, dengan *daya kontraktilitas maksimal antara 3 dan 4 kg/ cm$^2$* pada suatu daerah potongan melintang otot. Jadi, seseorang dengan suplai testosteron normal atau yang telah membesarkan ototnya melalui program latihan beban akan memiliki kekuatan otot yang juga bertambah.

Suatu contoh mengenai kekuatan otot, seorang atlet angkat berat tingkat dunia mungkin memiliki potongan melintang otot kuadriseps sebesar 150 cm$^2$. Nilai ini akan berubah menjadi kekuatan kontraksi maksimal sebesar 525 kg (atau 1.155 pon), dan semua gaya ini dikumpulkan pada tendon patella. Oleh sebab itu, mudah dipahami bagaimana kadang-kadang tendon ini ruptur atau tercabut dari tempat insersinya ke tibia di bawah lutut. Selain itu, bila gaya semacam ini terjadi pada tendon yang meliputi satu sendi, gaya yang serupa juga terkumpul di permukaan sendi atau terkadang pada ligamen yang meliputi sendi, sehingga berperan pada terjadinya dislokasi kartilago, fraktur kompresi di sekitar persendian dan ruptur ligamen.

*Kekuatan yang mempertahankan* otot kira-kira 40 persen lebih besar dari kekuatan kontraksi. Yaitu, bila suatu otot sudah berkontraksi dan kemudian suatu gaya mencoba meregangkan otot tersebut, seperti yang terjadi saat mendarat sesudah meloncat, keadaan ini membutuhkan gaya kira-kira 40 persen lebih besar daripada yang dapat dicapai pada kontraksi pemendekan. Oleh karena itu, gaya sebesar 525 kg tersebut di atas untuk tendon patella selama kontraksi otot berubah menjadi 735 kg (1.617 pon) selama kontraksi mempertahankan. Hal ini selanjutnya memperberat masalah pada tendon, persendian, dan ligamen. Keadaan tersebut juga dapat menyebabkan robekan bagian dalam otot. Pada kenyataannya, peregangan kuat pada suatu otot yang berkontraksi maksimal dapat dipastikan menimbulkan nyeri otot hebat.

Kerja mekanis otot adalah jumlah gaya yang diterapkan pada otot dikali dengan jarak tempat gaya tersebut digunakan. Daya kontraksi otot berbeda dari kekuatan otot, karena daya merupakan ukuran jumlah total kerja yang dilakukan otot dalam satu satuan waktu. Oleh karena itu, daya ditentukan tidak hanya oleh kekuatan kontraksi otot tetapi juga oleh *jarak kontraksi otot dan jumlah kontraksi otot setiap menit.* Daya otot biasanya diukur dalam *kilogram meter (kg-m) per menit.* Artinya, suatu otot yang dapat mengangkat berat 1 kg setinggi 1 m atau menggeser benda melawan gaya sebesar 1 kg sejauh 1 m dalam 1 menit dikatakan memiliki daya sebesar 1 kg-m/menit. Daya maksimal yang dapat dicapai oleh seluruh otot dalam tubuh seorang atlet yang terlatih baik, dengan semua otot bekerja bersama-sama, kira-kira sebagai berikut.

| | kg-m/min |
|---|---|
| 8 sampai 10 detik | 7000 |
| 1 menit berikutnya | 4000 |
| 30 menit berikutnya | 1700 |

Jadi, jelas bahwa seseorang mempunyai kemampuan lonjakan daya yang sangat besar dalam waktu singkat, seperti saat lari cepat 100 m yang diselesaikan seluruhnya dalam 10 detik, sedangkan untuk lomba ketahanan jangka panjang, daya yang dikeluarkan otot hanya satu perempat daripada saat lonjakan daya awal.

Hal ini tidak berarti bahwa performa atletik seseorang empat kali lebih besar saat awal lonjakan daya dibandingkan penampilan 30 menit berikutnya, karena *efisiensi* untuk mengubah keluaran daya otot menjadi performa atletik sering kali jauh lebih kecil saat aktivitas yang cepat dibandingkan saat aktivitas yang kurang cepat tetapi lama. Jadi, kecepatan lari cepat 100 m hanya 1,75 kali lebih besar daripada kecepatan lomba 30 menit, walaupun terdapat beda empat kali lipat pada kemampuan daya otot saat aktivitas jangka pendek dibandingkan jangka panjang.

Penilaian lain penampilan otot adalah ketahanan. Ketahanan, sebagian besar, bergantung kepada dukungan nutrisi terhadap otot-terutama kandungan glikogen yang tersimpan dalam otot sebelum periode kerja fisik. Seseorang dengan diet tinggi karbohidrat menyimpan lebih banyak glikogen dalam otot daripada seseorang dengan diet campuran maupun diet tinggi lemak. Oleh karena itu, ketahanan sangat meningkat melalui diet tinggi karbohidrat. Bila atlet lari dengan kecepatan lomba maraton, ketahanannya (yang diukur dari waktu yang dibutuhkan untuk dapat bertahan sampai timbulnya kelelahan maksimal) kira-kira sebagai berikut.

| | Menit |
|---|---|
| Diet tinggi-karbohidrat | 240 |
| Diet campuran | 120 |
| Diet tinggi-lemak | 85 |

Jumlah simpanan glikogen dalam otot sebelum perlombaan dimulai dapat menjelaskan perbedaan-perbedaan ini. Jumlah yang disimpan kira-kira sebagai berikut.

| | g/kg Muscle |
|---|---|
| Diet tinggi-karbohidrat | 40 |
| Diet campuran | 20 |
| Diet tinggi-lemak | 6 |

## Sistem Metabolik Otot dalam Kerja Fisik

Sistem metabolisme dasar yang sama terdapat di otot dan berbagai bagian lain tubuh; hal ini sudah dibahas secara mendalam di Bab 67 sampai 73. Akan tetapi, pengukuran kuantitatif khusus pada aktivitas ketiga sistem metabolisme sangat penting dalam memahami batas-batas aktivitas fisik. Sistem-sistem tersebut adalah (1) *sistem fosfokreatin-kreatin,* (2) *sistem glikogen-asam laktat,* dan (3) *sistem aerobik.*

**Adenosin Trifosfat.** Sumber energi sesungguhnya yang digunakan untuk kontraksi otot adalah adenosin trifosfat (ATP), yang memiliki rumus dasar sebagai berikut.

$$\text{Adenosin-PO}_3 \sim \text{PO}_3 \sim \text{PO}_3^-$$

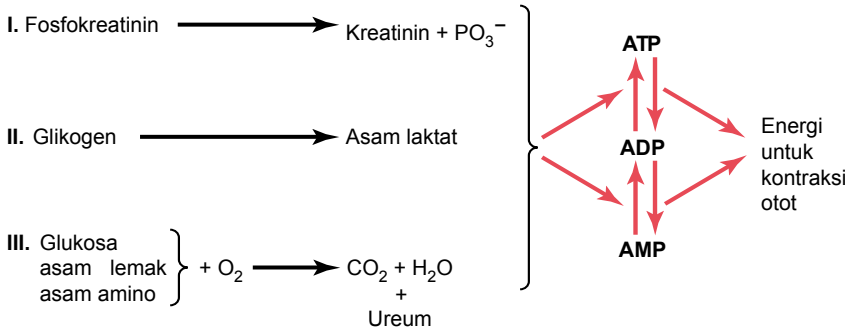
Ikatan yang melekatkan dua fosfat radikal terakhir kepada molekul, yang dilambangkan dengan simbol ~ .adalah *ikatan fosfat berenergi-tinggi.* Setiap ikatan ini menyimpan 7.300 kalori energi per mol ATP pada kondisi standar (dan bahkan sedikit lebih banyak pada kondisi fisik tubuh, yang sudah dibahas secara mendalam di Bab 67). Oleh karena itu, bila satu radikal fosfat dilepaskan, lebih dari 7.300 kalori energi dibebaskan untuk menggerakkan proses kontraksi otot. Kemudian, bila radikal fosfat kedua dilepaskan, tersedia lagi 7.300 kalori. Pelepasan fosfat yang pertama mengubah ATP menjadi *adenosin difosfat* (ADP), dan pelepasan kedua mengubah ADP menjadi *adenosin monofosfat (AMP).*

Jumlah ATP dalam otot, meskipun pada atlet yang terlatih dengan baik, cukup untuk mempertahankan daya otot maksimal selama hanya sekitar 3 detik, mungkin cukup untuk setengah bagian lari cepat 50 m. Oleh karena itu, kecuali untuk beberapa detik, penting bahwa ATP yang baru terus-menerus dibentuk, bahkan selama performa dalam berbagai lomba atletik yang singkat. Gambar 84-1 menampilkan keseluruhan sistem metabolisme, menggambarkan pemecahan ATP mula-mula menjadi ADP dan kemudian menjadi AMP, dengan pelepasan energi ke otot untuk kontraksi. Sisi sebelah kiri gambar menunjukkan ketiga sistem metabolisme yang terus-menerus menyuplai ATP dalam serat otot.

## Sistem Fosfokreatin-Kreatin

Fosfokreatin (juga disebut kreatin fosfat) adalah senyawa kimia lain dengan ikatan fosfat berenergi tinggi, dengan rumus sebagai berikut.

$$\text{Kreatinin} \sim \text{PO}_3^-$$




**Gambar 84-1** Sistem-sistem metabolisme penting, yang menyuplai energi untuk kontraksi otot.

Senyawa ini dapat dipecah menjadi *kreatin* dan *ion fosfat,* seperti yang ditunjukkan pada Gambar 84-1, dan dengan demikian melepaskan energi dalamjumlah besar. Sebenarnya, ikatan fosfat berenergi tinggi pada fosfokreatin mempunyai energi yang lebih banyak daripada ikatan ATP, 10.300 kal/mol dibandingkan dengan 7.300 pada ikatan ATP. Oleh karena itu, fosfokreatin dapat dengan mudah menyediakan energi yang cukup untuk membentuk kembali ikatan fosfat berenergi tinggi pada ATP. Selanjutnya, kebanyakan sel otot mempunyai fosfokreatin dua sampai empat kali lebih banyak daripada ATP.

Suatu ciri khusus penghantaran energi dari fosfokreatin ke ATP adalah bahwa penghantaran tersebut terjadi dalam waktu yang sangat singkat. Oleh karena itu, semua energi yang tersimpan dalam fosfokreatin otot dengan segera tersedia untuk kontraksi otot, seperti halnya energi yang tersimpan dalam ATP.

Gabungan ATP sel dan fosfokreatin sel disebut *sistem energi fosfagen.* Keduanya bersama-sama dapat menyediakan daya otot maksimal selama 8 sampai 10 detik, hampir cukup untuk lari 100 m. *Jadi, energi dari sistem fosfagen digunakan untuk letupan-letupan singkat tenaga otot maksimal.*

**Sistem Glikogen-Asam Laktat.** Glikogen yang tersimpan dalam otot dapat dipecah menjadi glukosa dan glukosa tersebut kemudian digunakan untuk energi. Tahap awal dari proses ini, disebut *glikolisis,* terjadi tanpa penggunaan oksigen dan, oleh karena itu, disebut *metabolisme anaerobik* (lihat Bab 67). Selama glikolisis, setiap molekul glukosa dipecah menjadi *dua molekul asam piruvat,* dan energi dilepaskan untuk membentuk empat molekul ATP untuk setiap molekul glukosa asal, seperti yang dijelaskan di Bab 67. Biasanya, asam piruvat kemudian masuk ke mitokondria sel otot dan bereaksi dengan oksigen untuk membentuk lebih banyak molekul ATP lagi. Akan tetapi, bila tidak terdapat cukup oksigen untuk tahap kedua metabolisme glukosa (tahap oksidatif) ini, sebagian besar asam piruvat lalu diubah menjadi *asam laktat.* yang berdifusi keluar dari sel otot masuk ke cairan interstisial dan darah. Oleh karena itu, banyak glikogen otot berubah menjadi asam laktat, tetapi dengan demikian, sejumlah besar ATP dibentuk sama sekali tanpa memakai oksigen.

Karakteristik lain sistem glikogen-asam laktat adalah bahwa sistem ini dapat membentuk molekul ATP kira-kira 2,5 kali lebih cepat daripada mekanisme oksidatif mitokondria. Oleh karena itu, bila sejumlah besar ATP dibutuhkan pada kontraksi otot untuk waktu singkat sampai sedang, mekanisme glikolisis anaerob ini dapat digunakan sebagai sumber energi yang cepat. Akan tetapi sistem ini, hanya kira-kira setengah dari kecepatan sistem fosfagen. Dalam keadaan optimal, sistem glikogen-asam laktat dapat menyuplai aktivitas otot maksimal selama 1,3 sampai 1,6 menit di samping 8 sampai 10 detik yang disuplai oleh sistem fosfagen, walaupun dengan kekuatan otot yang lebih kecil.

**Sistem Aerobik.** Sistem aerobik adalah oksidasi bahan makanan dalam mitokondria untuk menghasilkan energi. Artinya, seperti tampak pada sisi kiri Gambar 84-1, glukosa, asam lemak, dan asam amino dari makanan setelah melalui beberapa proses antara berikatan dengan oksigen untuk melepaskan sejumlah energi yang sangat besar yang digunakan untuk mengubah AMP dan ADP menjadi ATP, seperti yang dibahas di Bab 67.

Dalam membandingkan suplai energi dari mekanisme aerobik ini dengan suplai energi yang dihasilkan dari sistem glikogen-asam laktat dan sistem fosfagen, kecepatan maksimal relatifpembentukan daya, dalam hal pembentukan ATP per mol adalah sebagai berikut.

| | Mol ATP/menit |
|---|---|
| Sistem fosfagen | 4 |
| Sistem glikogen-asam laktat | 2,5 |
| Sistem aerobik | 1 |

Bila membandingkan berbagai sistem yang sama tersebut untuk ketahanan, nilai relatifnya adalah sebagai berikut.

| | Waktu |
|---|---|
| Sistem fosfagen | 8-10 detik |
| Sistem glikogen-asam laktat | 1,3-1,6 menit |
| Sistem aerobik | Waktu tak terbatas (selama masih ada bahan makanan) |

Jadi, dengan mudah tampak bahwa sistem fosfagen adalah sistem yang digunakan oleh otot untuk letupan-letupan daya selama beberapa detik, dan sistem aerobik diperlukan untuk aktivitas atletik yang lama. Di antara keduanya adalah sistem glikogen-asam laktat, yang terutama penting untuk memberikan tenaga tambahan selama perlombaan menengah seperti lari 200 sampai 800 m.

**Olahraga Jenis Apa Menggunakan Sistem Energi yang Mana?** Dengan mempertimbangkan kegiatan suatu aktivitas olahraga dan lamanya, dapat diperkirakan dengan hampir tepat sistem energi mana yang dipergunakan untuk setiap aktivitas. Berbagai perkiraan ditampilkan pada Tabel 84-1.

**Pemulihan Sistem Metabotisme Otot Setelah Kerja Fisik.** Seperti halnya energi dari fosfokreatin dapat digunakan untuk menyusun kembali ATP, energi dari sistem glikogen-asam laktat dapat digunakan untuk menyusun kembali baik fosfokreatin maupun ATP. Kemudian energi dan metabolisme oksidatif sistem aerobik dapat digunakan untuk menyusun kembali semua sistem yang lain-ATP, fosfokreatin, dan sistem glikogen-asam laktat.

**Tabel 84-1** Sistem Energi yang Digunakan dalam Berbagai Jenis Olahraga

| |
|---|
| **Sistem Fosfagen, Hampir Seluruhnya** |
| Berlari cepat 100 m |
| Melompat |
| Angkat berat |
| Menyelam |
| Lari cepat dalam *football* |
| *Baseball triple* |
| **Sistem Fosfagen dan Sistem Glikogen-Asam Laktat** |
| Lari cepat 200 m |
| Bola basket |
| Lari cepat pada permainan hoki |
| Sistem glikogen-asam laktat, terutama |
| Lari cepat 400 m |
| Renang 100 m |
| Tennis |
| Sepak bola |
| **Sistem Glikogen-Asam Laktat dan Aerobik** |
| Lari cepat 800 m |
| Renang 200 m |
| *Skating* 1.500 meter |
| Tinju |
| Mendayung 2.000 m |
| Lari 1.500 m |
| Lari 1 mil |
| Renang 400 m |
| **Sistem Aerobik** |
| *Skating* 10.000 m |
| *Cross-country skiing* |
| Lari maraton (26,2 mil, 42,2 km) |
| Jogging |

Penyusunan kembali sistem asam laktat terutama berarti pelepasan kelebihan asam laktat yang telah terkumpul dalam semua cairan tubuh. Hal ini sangat penting karena *asam laktat menyebabkan kelelahan yang sangat hebat*. Bila tersedia jumlah energi yang adekuat dari metabolisme oksidatif, pelepasan asam laktat dicapai melalui dua cara: (1) sebagian kecil asam laktat diubah kembali menjadi asam piruvat dan kemudian dimetabolisme secara oksidatif oleh seluruh jaringan tubuh. (2) Sisa asam laktat diubah kembali menjadi glukosa terutama di hati, dan glukosa selanjutnya digunakan untuk melengkapi simpanan glikogen otot.

### Pemulihan Sistem Aerobik Setelah Kerja Fisik.

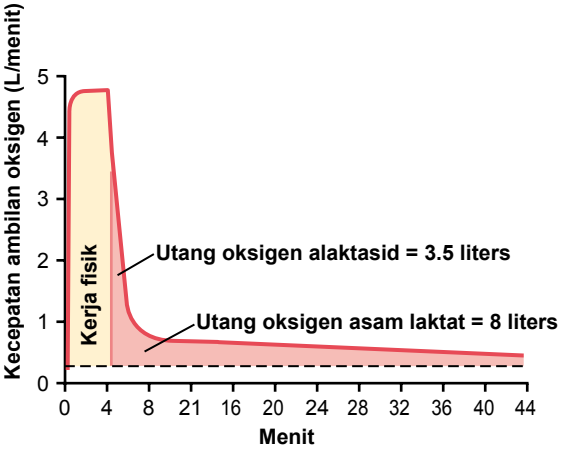
Meskipun pada tahap-tahap awal kerja fisik berat, sebagian dari kemampuan energi aerobik seseorang berkurang. Keadaan ini disebabkan oleh dua efek: (1) yang disebut *utang oksigen* dan (2) *pengurangan cadangan glikogen* otot.

**Utang Oksigen.** Tubuh normalnya mengandung kira-kira 2 L oksigen cadangan yang dapat digunakan untuk metabolisme aerobik meskipun tanpa menghirup oksigen baru. Cadangan oksigen terdiri atas: (1) 0,5 L dalam udara paru-paru, (2) 0,25 L larut dalam cairan tubuh, (3) 1 L berikatan dengan hemoglobin darah, dan (4) 0,3 L tersimpan dalam serat otot, berikatan terutama dengan mioglobin, suatu bahan kimia pengikat-oksigen yang serupa dengan hemoglobin.

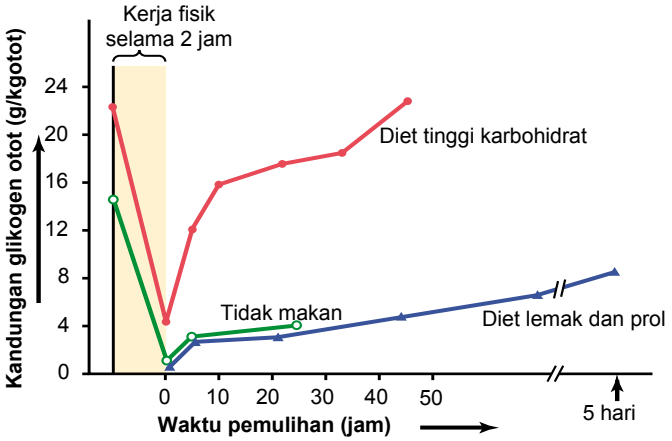
Pada kerja fisik yang berat, hampir semua cadangan oksigen ini digunakan dalam waktu sekitar satu menit untuk metabolisme aerobik. Kemudian, setelah kerja fisik selesai, cadangan oksigen ini harus dilengkapi kembali dengan menghirup sejumlah tambahan oksigen melebihi kebutuhan normal. Di samping itu, sekitar 9 L oksigen lagi harus dikonsumsi untuk memenuhi penyusunan kembali sistem fosfagen maupun sistem asam laktat. Semua tambahan oksigen ini yang harus "dibayar kembali", kira-kira 11,5 liter, disebut utang oksigen.

Gambar 84-2 menunjukkan prinsip utang oksigen. Selama 4 menit pertama pada gambar, seseorang bekerja berat, dan kecepatan ambilan oksigen meningkat lebih dari 15 kali. Kemudian, meskipun setelah kerja fisik selesai, ambilan oksigen masih tetap di atas normal, pada awalnya sangat tinggi sementara tubuh menyusun kembali sistem fosfagen dan membayar kembali bagian cadangan oksigen dari utang oksigen, dan kemudian selama 40 menit berikutnya dengan kecepatan yang lebih rendah saat tubuh membuang asam laktat. Bagian awal dari utang oksigen disebut *utang oksigen alaktasid* dan jumlahnya kira-kira 3,5 L. Bagian yang selanjutnya disebut *utang oksigen asam laktat* dan berjumlah sampai sekitar 8 L.

**Pemulihan Glikogen Otot.** Pemulihan pengurangan glikogen otot akibat kelelahan bukan merupakan masalah yang sederhana. Sering membutuhkan waktu berhari-hari, bukan beberapa detik, menit, maupun jam seperti yang dibutuhkan untuk pemulihan sistem metabolisme fosfagen dan asam laktat. Gambar 84-3 menunjukkan proses pemulihan ini yang terjadi dalam tiga keadaan: pertama, pada orang dengan diet tinggi-karbohidrat; kedua pada orang dengan diet tinggi-lemak tinggi-protein; dan ketiga, pada orang yang tidak makan. Perhatikan bahwa pada diet tinggi-karbohidrat, pemulihan sempurna terjadi kira-kira dalam 2 hari. Sebaliknya, pada orang diet tinggi-lemak tinggi-protein atau tidak makan sama sekali menunjukkan pemulihan yang sangat sedikit bahkan setelah 5 hari. Pesan yang ingin disampaikan dari perbandingan ini adalah (1) bahwa penting bagi seorang atlet untuk menjalani diet tinggi-karbohidrat sebelum mengikuti perlombaan atletik yang sangat melelahkan dan (2) tidak berpartisipasi dalam kerja fisik yang melelahkan selama 48 jam sebelum perlombaan.




**Gambar 84-2** Kecepatan ambilan oksigen oleh paru-paru selama kerja fisik maksimal selama 4 menit dan kemudian selama sekitar 40 menit setelah kerja fisik selesai. Gambar menunjukkan prinsip utang oksigen.



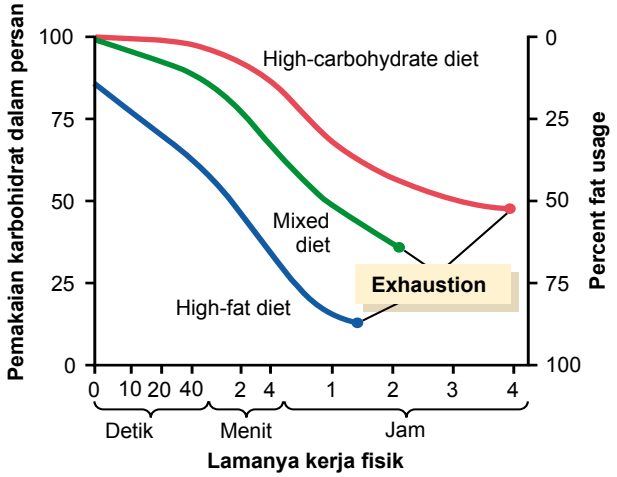

**Gambar 84-3** Pengaruh diet terhadap kecepatan pengisian kembali glikogen otot setelah kerja fisik yang lama. (Digambar ulang dan Fox EL: *Sports Physiology.* Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

## Zat Gizi yang Digunakan Selama Aktivitas Otot

Selain pemakaian karbohidrat dalam jumlah besar selama kerja fisik, terutama selama tahap awal kerja fisik, otot menggunakan sejumlah besar lemak sebagai energi dalam bentuk *asam lemak* dan *asam asetoasetat* (lihat Bab 68) dan otot menggunakan, dalam jumlah jauh lebih sedikit, protein dalam bentuk *asam amino.* Kenyataannya, sekalipun dalam kondisi terbaik, pada perlombaan atletik ketahanan yang berlangsung lebih dari 4 sampai 5 jam, cadangan glikogen otot hampir habis seluruhnya dan hampir tidak lagi dapat menimbulkan kontraksi otot. Sebaliknya, otot sekarang bergantung pada energi dari sumber lain, terutama lemak.

Gambar 84-4 menunjukkan perkiraan penggunaan relatif karbohidrat dan lemak sebagai energi selama kerja fisik melelahkan yang lama pada tiga kondisi diet: diet tinggi-karbohidrat, diet campuran, dan diet tinggi-lemak. Perhatikan bahwa sebagian besar energi diperoleh dan karhohidrat selama beberapa detik atau menit pertama kerja fisik, tetapi saat timbul kelelahan, sebanyak 60 sampai 85 persen energi diperoleh dari lemak, bukan dari karbohidrat.

Tidak semua energi dari karbohidrat berasal dari simpanan glikogen *otot.* Kenyataannya, hampir sejumlah glikogen yang sama disimpan di *hati* seperti halnya di otot, dan dapat dilepaskan ke




**Gambar 84-4** Efek lamanya kerja fisik dan jenis diet terhadap persentase relatif pemakaian karbohidrat atau lemak yang digunakan sebagai energi oleh otot. (Didasarkan sebagian pada data Fox EL: *Sports Physiology.* Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

dalam darah dalam bentuk glukosa, untuk kemudian diambil oleh otot sebagai sumber energi. Di samping itu, larutan glukosa yang diberikan pada atlet untuk diminum selama berlangsungnya perlombaan atletik dapat menyuplai sejumlah 30 sampai 40 persen energi yang dibutuhkan selama perlombaan yang lama seperti lari maraton.

Oleh karena itu, jika tersedia glikogen otot dan glukosa darah, keduanya merupakan pilihan bahan energi untuk aktivitas otot yang hebat. Walaupun demikian, dalam perlombaan ketahanan jangka panjang, dapat diharapkan lemak memasok lebih dari 50 persen kebutuhan energi setelah kira-kira 3 sampai 4 jam pertama.

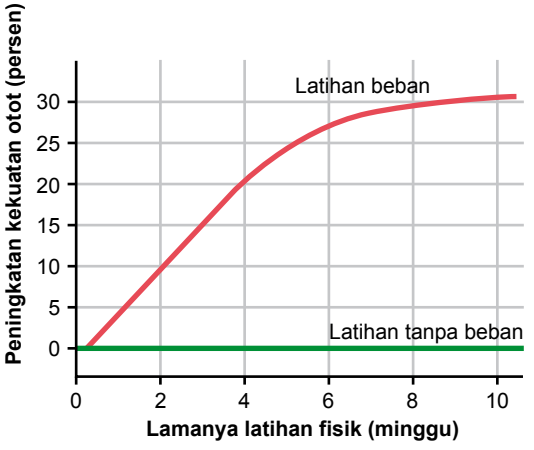
## Pengaruh Latihan Atletik pada Otot dan Kinerja Otot

**Pentingnya Latihan Daya Tahan Maksimal.** Salah satu prinsip utama perkembangan otot selama latihan atletik adalah sebagai berikut: Otot yang bekerja tanpa beban, walaupun dilatih berjam-jam, kekuatannya hanya sedikit meningkat. Di sisi lain, kekuatan otot yang berkontraksi lebih dari 50 persen gaya maksimal kontraksi akan berkembang dengan cepat meskipun ketika kontraksi hanya dilakukan beberapa kali sehari. Dengan menggunakan prinsip ini, percobaan memperbesar otot menunjukkan bahwa *enam kontraksi otot yang mendekati maksimal, yang dilakukan dalam tiga set 3 hari seminggu menimbulkan peningkatan kekuatan otot yang optimal, tanpa mengakibatkan kelelahan otot yang kronis.*

Kurva bagian atas pada Gambar 84-5 menunjukkan perkiraan persentase peningkatan kekuatan yang dapat dicapai oleh seorang dewasa muda yang sebelumnya tidak terlatih dengan program latihan beban ini, memperlihatkan bahwa kekuatan otot meningkat kira-kira 30 persen dalam 6 sampai 8 minggu pertama tetapi setelah itu hampir mendatar. Bersamaan dengan peningkatan kekuatan ini, didapatkan perkiraan peningkatan persentase massa otot yang sebanding, yang disebut *hipertrofi otot.*

Pada usia tua, banyak orang menjadi sangat kurang bergerak, sehingga otot-ototnya menjadi sangat atrofis. Pada keadaan ini, latihan otot sering meningkatkan kekuatan otot lebih dari 100 persen.

**Hipertrofi Otot.** Ukuran rata-rata otot seseorang terutama ditentukan oleh hereditas ditambah kadar sekresi testosteron, yang pada laki-laki, akan menyebabkan otot yang lebih besar daripada perempuan. Akan tetapi, dengan latihan, otot dapat mengalami hipertrofi, mungkin bertambah sebanyak 30 sampai 60 persen. Kebanyakan hipertrofi ini lebih disebabkan oleh peningkatan




**Gambar 84-5** Perkiraan efek latihan beban yang optimal pada peningkatan kekuatan otot selama masa latihan 10 minggu.

diameter serat otot daripada oleh peningkatan jumlah serat. Namun, beberapa serat otot yang sangat membesar diyakini terbelah di sepanjang garis tengah, untuk membentuk serat-serat yang seluruhnya baru, sehingga agak meningkatkan jumlah serat.

Perubahan-perubahan yang terjadi dalam serat otot yang hipertrofi itu meliputi (1) peningkatan jumlah miofibril, sebanding dengan derajat hipertrofi; (2) peningkatan enzim-enzim mitokondria sampai 120 persen; (3) peningkatan komponen sistem metabolisme fosfagen sebanyak 60 sampai 80 persen, termasuk ATP dan fosfokreatin; (4) peningkatan cadangan glikogen sebanyak 50 persen; dan (5) peningkatan cadangan trigliserida (lemak) sebanyak 75 sampai 100 persen. Akibat semua perubahan ini, kemampuan sistem metabolik aerob maupun anaerob meningkat, terutama meningkatkan kecepatan oksidasi maksimum dan efisiensi sistem metabolisme oksidatif sebanyak 45 persen.

**Serat Otot Berkedut-Cepat dan Berkedut-Lambat.** Pada manusia, semua otot mempunyai persentase yang bervariasi antara *serat otot yang berkedut-cepat* dan *serat otot yang berkedut-lambat.* Contohnya, otot gastroknemius memiliki lebih banyak jumlah serat berkedut-cepat, yang memberi kemampuan untuk melakukan jenis kontraksi yang sangat kuat dan cepat seperti waktu melompat. Sebaliknya, otot soleus mempunyai lebih banyak serat berkedut lambat sehingga lebih banyak digunakan untuk aktivitas otot tungkai bawah yang lama.

Perbedaan dasar antara serat kedutan cepat dengan kedutan lambat adalah sebagai berikut.

1. Serat berkedut-cepat berdiameter dua kali lebih besar.
2. Enzim yang meningkatkan pelepasan energi dengan cepat dari sistem energi fosfagen dan glikogen-asam laktat pada serat berkedut-cepat adalah dua sampai tiga kali lebih aktif daripada serat berkedut-lambat, sehingga membuat daya maksimal yang dapat dicapai dalam waktu sangat singkat oleh serat berkedut-cepat dua kali lebih besar daripada serat berkedut-lambat.
3. Serat berkedut-lambat terutama dibentuk untuk ketahanan, khususnya untuk pembentukan energi aerobik. Serat ini memiliki mitokondria yang jauh lebih banyak daripada serat berkedut-cepat. Selain itu, serat berkedut-lambat mengandung jauh lebih banyak mioglobin, suatu protein menyerupai hemoglobin yang berikatan dengan oksigen dalam serat otot; mioglobin tambahan ini meningkatkan kecepatan difusi oksigen di seluruh serat dengan mengangkut oksigen bolak-balik dari satu molekul mioglobin ke molekul mioglobin yang lain. Di samping itu, enzim sistem metabolisme aerobik jauh lebih aktif pada serat berkedut-lambat daripada pada serat berkedut-cepat.
4. Jumlah kapiler di seluruh serat berkedut-lambat lebih banyak daripada di seluruh serat berkedut-cepat.

Kesimpulannya, serat berkedut-cepat dapat menyalurkan tenaga yang sangat besar selama beberapa detik sampai sekitar satu menit. Sebaliknya, serat berkedut-lambat menyiapkan daya tahan, memberikan kekuatan kontraksi yang lebih lama, lebih dari beberapa menit sampai berjam-jam.

**Perbedaan Herediter antara Serat Otot Berkedut-Cepat dengan Serat Otot Berkedut-Lambat pada Atlet.** Sebagian orang mempunyai jauh lebih banyak serat berkedut-cepat daripada serat berkedut-lambat, dan yang lain memiliki lebih banyak serat berkedut-lambat; hal ini sampai batas tertentu dapat menentukan kemampuan atletik tiap individu. Walaupun kemampuan pernapasan seseorang relatif tidak banyak berarti dalam performa atletik lomba lari cepat, kemampuan pernapasan merupakan hal yang penting untuk performa maksimal pada jenis atletik ketahanan.

Latihan atletik tidak terbukti dapat mengubah proporsi relatif serat berkedut-cepat dan berkedut-lambat seberapapun seorang atlet berkeinginan untuk mengembangkan satu jenis kecakapan atletik melebihi yang lainnya. Sebaliknya, keadaan ini hampir seluruhnya ditentukan oleh warisan genetik, yang selanjutnya membantu menentukan jenis atletik apa yang paling sesuai untuk masing-masing orang: sebagian orang tampaknya dilahirkan sebagai pelari maraton, yang lain dilahirkan sebagai pelari cepat dan pelompat. Contohnya, berikut ini rekaman persentase serat berkedut-cepat terhadap berkedut-lambat pada otot kuadriseps pada berbagai tipe atlet.

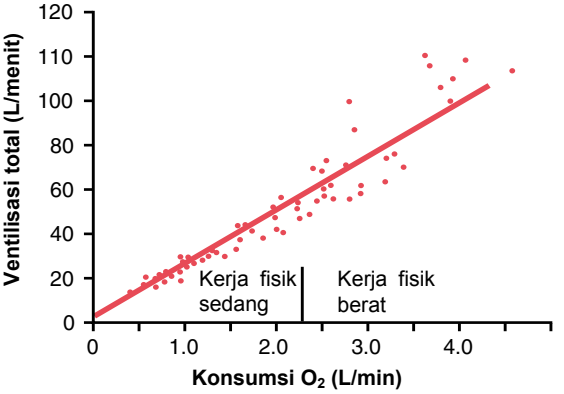
| | Berkedut-Cepat | Berkedut-Lambat |
|---|---|---|
| Pelari maraton | 18 | 82 |
| Perenang | 26 | 74 |
| Laki-laki rata-rata | 55 | 45 |
| Pelari cepat | 55 | 45 |
| Pelari cepat | 63 | 37 |
| Pelompat | 63 | 37 |

## Pernapasan dalam Kerja Fisik

**Konsumsi Oksigen dan Ventilasi Paru pada Kerja Fisik.** Konsumsi oksigen normal pada laki-laki dewasa muda sewaktu istirahat adalah sekitar 250 ml/menit. Akan tetapi, pada keadaan-keadaan maksimal, dapat ditingkatkan sampai sekitar nilai rata-rata berikut ini.

| | ml/menit |
|---|---|
| Rata-rata laki-laki tidak terlatih | 3600 |
| Rata-rata laki-laki terlatih | 4000 |
| Pelari maraton laki-laki | 5100 |

Gambar 84-6 menunjukkan hubungan antara *konsumsi oksigen* dan *ventilasi paru total* pada berbagai derajat kerja fisik. Jelas diperlihatkan dalam gambar ini, seperti yang diharapkan, bahwa terdapat hubungan yang linier. Baik konsumsi oksigen maupun ventilasi paru total meningkat sekitar 20 kali antara keadaan istirahat dan keadaan kerja dengan intensitas maksimal *pada atlet yang terlatih dengan baik.*




**Gambar 84-6** Pengaruh kerja fisik terhadap konsumsi oksigen dan kecepatan ventilasi (Digambar ulang dari Gray JS: *Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation.* Springfield, IL, Charles C Thomas, 1950.)

**Batas Ventilasi Paru.** Seberapa berat stres yang diberikan pada sistem pernapasan kita selama kerja? Pertanyaan ini dapat dijawab dengan perbandingan berikut ini untuk seorang laki-laki dewasa muda normal.

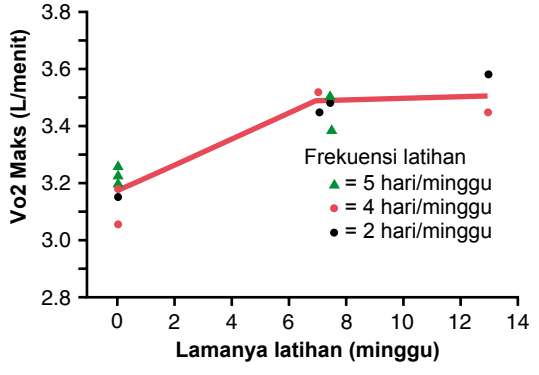
| | L/min |
|---|---|
| Ventilasi paru pada kerja maksimal | 100-110 |
| Kapasitas pernapasan maksimal | 150-170 |

Jadi, kapasitas pernapasan maksimum adalah sekitar 50 persen lebih besar daripada ventilasi paru yang sesungguhnya selama kerja maksimal. Hal ini menjadi unsur keamanan bagi atlet, memberi ventilasi tambahan yang dapat digunakan pada kondisi seperti (1) kerja fisik di tempat tinggi, (2) kerja fisik pada kondisi yang sangat panas, dan (3) kelainan sistem pernapasan.

Hal yang penting adalah bahwa sistem pernapasan secara normal bukanlah faktor pembatas utama dalam pengiriman oksigen ke otot selama metabolisme aerob otot yang maksimal. Kita akan melihat secara singkat bahwa kemampuan jantung memompa darah ke otot biasanya merupakan faktor pembatas yang lebih besar.

**Efek Latihan terhadap $Vo_2$ Maks.** Singkatan kecepatan pemakaian oksigen dalam metabolisme aerob maksimum adalah $Vo_2$ Maks. Gambar 84-7 memperlihatkan efek progresif latihan atletik terhadap $Vo_2$ Maks yang direkam dalam sekelompok subjek, dimulai dari tingkat tanpa latihan dan kemudian meningkat ke program latihan selama 7 sampai 13 minggu. Dalam penelitian ini, sangat mengejutkan bahwa $Vo_2$ Maks meningkat hanya sekitar 10 persen. Lebih jauh lagi, frekuensi latihan, apakah dua kali atau lima kali dalam seminggu, hanya sedikit berpengaruh pada peningkatan $Vo_2$ Maks. Namun, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, $Vo_2$ Maks pelari maraton kira-kira 45 persen lebih besar dari $Vo_2$ orang yang tidak berlatih. Sebagian $Vo_2$ Maks yang lebih besar ini mungkin ditentukan secara genetik; yaitu, orang yang memiliki ukuran dada lebih besar berkaitan dengan ukuran tubuh dan otot pernapasan yang lebih kuat, memilih untuk menjadi pelari maraton. Akan tetapi, sangat niungkin bahwa latihan bertahun-tahun meningkatkan $Vo_2$ Maks jauh lebih besar dari 10 persen yang terekam dalam latihan jangka pendek seperti pada Gambar 84-7.

**Kapasitas Difusi Oksigen pada Atlet.** *Kapasitas difusi oksigen* adalah suatu ukuran kecepatan difusi oksigen dari alveoli paru ke dalam darah. Ukuran ini dinyatakan dengan *mililiter oksigen yang akan berdifusi setiap menit untuk setiap perbedaan satu mm Hg antara tekanan parsial oksigen alveolar dan tekanan oksigen darah*




**Gambar 84-7** Peningkatan $Vo_2$ Maks selama 7 sampai 13 minggu latihan atletik. (Digambar ulang dan Fox EL: *Sports Physiology. Philadelphia:* Saunders College Publishing, 1979.)

*paru.* Berarti, jika tekanan parsial oksigen dalam alveoli adalah 91 mm Hg dan tekanan oksigen dalam darah adalah 90 mm Hg, jumlah oksigen yang berdifusi melalui membran respirasi tiap menit sebanding dengan kapasitas difusi. Berikut ini adalah nilai yang terukur untuk berbagai kapasitas difusi.

| | ml/menit |
|---|---|
| Bukan atlet pada istirahat | 23 |
| Bukan atlet selama kerja maksimal | 48 |
| Skater cepat selama kerja maksimal | 64 |
| Perenang selama kerja maksimal | 71 |
| Pendayung selama kerja maksimal | 80 |

Fakta yang paling mengejutkan tentang hasil ini adalah peningkatan kapasitas difusi beberapa kali lipat antara keadaan istirahat dan keadaan kerja maksimum. Hasil ini terutama berasal dari fakta bahwa aliran darah melalui banyak kapiler pulmonal mengalir sangat lambat atau bahkan terhenti pada keadaan istirahat, sedangkan pada kerja maksimal, peningkatan aliran darah melalui paru menyebabkan semua kapiler pulmonal terdifusi maksimal, sehingga tersedia daerah permukaan yang jauh lebih besar tempat oksigen dapat berdifusi ke dalam kapiler pulmonal.

Juga jelas dari nilai-nilai ini bahwa atlet yang memerlukan lebih banyak oksigen per menit memiliki kapasitas difusi lebih tinggi. Apakah hal tersebut terjadi karena orang yang secara alami memiliki kapasitas difusi lebih besar memilih jenis olahraga ini, atau apakah karena sesuatu hal yang menyangkut prosedur latihan meningkatkan kapasitas difusi? Jawabannya belum diketahui, tapi sangat mungkin bahwa latihan, terutama latihan jenis ketahanan, memang berperan penting.

**Gas Darah Selama Kerja Fisik.** Oleh karena besarnya penggunaan oksigen oleh otot selama kerja fisik, dapat diduga bahwa tekanan oksigen darah arteri menurun sangat tajam selama kegiatan atletik berat dan tekanan karbon dioksida dalam darah vena meningkat jauh di atas normal. Akan tetapi, biasanya tidak demikian halnya. Nilai keduanya tetap mendekati normal, menunjukkan kemampuan ekstrem sistem pernapasan untuk menyediakan aerasi darah yang adekuat walaupun selama kerja berat.

Hal tersebut memperlihatkan hal penting lain: *Gas-gas darah tidak selalu harus menjadi abnormal karena rangsangan pada pernapasan selama kerja.* Sebaliknya, pernapasan terutama dirangsang oleh mekanisme neurogenik selama kerja, seperti yang dibahas di Bab 41. Sebagian rangsangan ini disebabkan oleh rangsangan langsung pusat pernapasan oleh sinyal saraf yang sama, yang dihantarkan dari otak ke otot-otot untuk membangkitkan kerja fisik. Selain itu, diduga disebabkan oleh sinyal sensorik yang dihantarkan ke pusat pernapasan dari otot-otot yang berkontraksi dan sendi yang bergerak. Semua rangsang tambahan dari saraf pada pernapasan ini normalnya cukup untuk menghasilkan peningkatan ventilasi pulmonal yang hampir tepat yang diperlukan untuk mempertahankan gas-gas pernapasan dalam darah-oksigen dan karbon dioksida sangat mendekati normal.

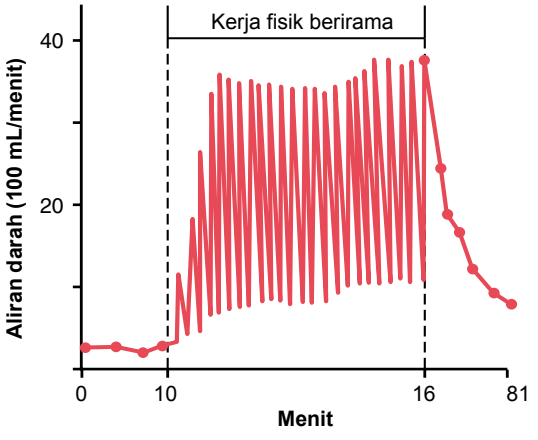
**Efek Merokok pada Ventilasi Pulmonal dalam Kerja Fisik.** Secara luas telah diketahui bahwa merokok dapat mengurangi "napas" atlet. Hal ini benar dengan berbagai alasan. Pertama, salah satu efek nikotin adalah konstriksi bronkiolus terminal paru-paru, yang meningkatkan tahanan aliran udara ke dalam dan ke luar paru-paru. Kedua, efek iritasi asap rokok itu sendiri menyebabkan peningkatan sekresi cairan ke dalam cabang-

cabang bronkus, juga pembengkakan lapisan epitel. Ketiga, nikotin melumpuhkan silia pada permukaan sel epitel pernapasan yang normalnya terus bergerak untuk memindahkan kelebihan cairan dan partikel asing dari saluran pernapasan. Akibatnya, lebih banyak debris terakumulasi di jalan napas dan menambah kesulitan bernapas. Berdasarkan semua faktor ini, bahkan perokok ringan sekalipun sering merasakan adanya beban pernapasan selama kerja maksimal, dan tingkat kinerjanya dapat berkurang.

Efek yang lebih hebat lagi adalah pengaruh merokok kronis. Tidak banyak perokok kronis yang tidak menderita beberapa tingkat emfisema. Pada penyakit ini, terjadi hal berikut: (1) bronkitis kronis, (2) obstruksi sebagian besar bronkioli terminalis, dan (3) destruksi sebagian besar dinding alveolus. Pada emfisema berat, empat perlima membran respiratorik dapat rusak; bahkan kerja yang paling ringan sekalipun dapat mengakibatkan gawat pernapasan. Sesungguhnya, kebanyakan pasien seperti itu bahkan tidak dapat melakukan kegiatan sederhana seperti berjalan mengelilingi sebuah ruangan tanpa terengah-engah.

## Sistem Kardiovaskular dalam Kerja Fisik

**Aliran Darah Otot.** Fungsi utama kardiovaskular dalam kerja fisik adalah mengangkut oksigen dan nutrisi bahan yang dibutuhkan ke otot-otot yang sedang bekerja. Untuk keperluan ini, aliran darah otot meningkat secara drastis selama kerja fisik. Gambar 84-8 memperlihatkan rekaman aliran darah otot pada betis seseorang untuk periode 6 menit selama kontraksi intermiten yang cukup kuat. Perhatikan bahwa bukan hanya aliran yang sangat meningkat kira-kira 13 kali lipat tetapi, juga penurunan aliran selama tiap kontraksi otot. Dua hal dapat diperoleh dari penelitian ini: (1) Proses kontraksi aktual itu sendiri secara temporer menurunkan aliran darah otot untuk sementara karena otot rangka yang berkontraksi memeras pembuluh darah intramuskular; oleh karena itu, kontraksi otot tonik yang kuat dapat dengan cepat menyebabkan kelelahan otot akibat berkurangnya pengangkutan oksigen dan nutrisi yang cukup selama kontraksi yang terus-menerus. (2) Aliran darah ke otot selama latihan sangat meningkat. Perbandingan berikut ini menunjukkan kenaikan aliran darah maksimum yang dapat terjadi pada atlet yang terlatih dengan baik.




**Gambar 84-8** Pengaruh kerja otot terhadap aliran darah di dalam betis satu tungkai selama kontraksi ritmis yang kuat. Aliran darah jauh berkurang selama kontraksi dari pada di saat antara kontraksi. (Digambar ulang dan Bacroft H, Dornhorst AC: *Blood flow through human calf during rhythmic exercise. J. Physiol* 109:402, 1949.)

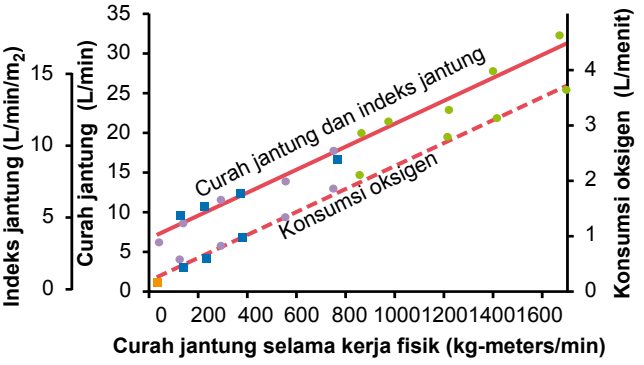
| | ml/100 g Otot/menit |
|---|---|
| Aliran darah istirahat | 3.6 |
| Aliran darah selama kerja maksimal | 90 |

Jadi, aliran darah otot dapat meningkat maksimum kira-kira 25 kali lipat selama kerja sangat berat. Hampir separuh dari kenaikan aliran ini merupakan akibat vasodilatasi intramuskular yang disebabkan oleh pengaruh langsung kenaikan metabolisme otot, seperti yang telah dijelaskan di Bab 21. Sebagian besar penyebab kenaikan lainnya disebabkan oleh banyak faktor, yang paling penting mungkin kenaikan tekanan darah arteri dalam tingkat sedang yang terjadi selama kerja, biasanya naik kira-kira 30 persen. Kenaikan tekanan bukan saja memaksa lebih banyak darah melalui pembuluh darah, tetapi juga meregangkan dinding arteriol dan lebih lanjut menurunkan tahanan vaskular. Oleh karena itu, kenaikan tekanan darah sebanyak 30 persen sering dapat meningkatkan aliran darah, lebih dari sekedar menggandakan; hal ini akan menambah kenaikan aliran yang besar yang telah disebabkan oleh vasodilatasi metabolik, paling sedikit dua kali lipat lagi.

**Curah Kerja, Konsumsi Oksigen, dan Curah Jantung Selama Kerja.** Gambar 84-9 menunjukkan hubungan antara curah kerja, konsumsi oksigen, dan curah jantung selama latihan. Tidaklah mengejutkan bahwa semua ini berhubungan satu dengan lainnya secara langsung, seperti diperlihatkan oleh fungsi linear, karena curah kerja otot meningkatkan konsumsi oksigen, dan selanjutnya peningkatan konsumsi oksigen akan melebarkan pembuluh darah otot, sehingga meningkatkan aliran balik vena dan curah jantung. Curah jantung yang khas pada beberapa tingkat kerja fisik adalah sebagai berikut.

| | L/menit |
|---|---|
| Curah jantung pada laki-laki muda yang istirahat | 5.5 |
| Curah jantung maksimal selama kerja fisik pada laki-laki muda tidak terlatih | 23 |
| Curah jantung maksimal kerja fisik pada laki-laki pelari maraton rata-rata | 30 |

Jadi, orang normal yang tidak terlatih dapat meningkatkan curah jantung sedikit di atas empat kali lipat, dan atlet yang terlatih baik dapat meningkatkan curah jantung sekitar enam kali lipat. (Seorang pelari maraton telah terbiasa dengan curah jantung sebesar 35 sampai 40 L/menit, tujuh sampai delapan kali nilai curah istirahat normal.)




**Gambar 84-9** Hubungan antara curah jantung dan curah kerja (garis lurus) dan antara konsumsi oksigen dan curah kerja (garis putus-putus) selama berbagai tingkat kerja fisik. (Digambar ulang dari Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1973.)

**Efek Kerja Fisik terhadap Hipertrofi Jantung dan Curah Jantung.** Dari data sebelumnya, jelas bahwa pelari maraton dapat mencapai curah jantung maksimum sekitar 40 persen lebih besar daripada yang dicapai oleh orang yang tidak terlatih. Hal ini terutama disebabkan oleh fakta bahwa ruang jantung pelari maraton membesar kira-kira 40 persen; bersama dengan pembesaran ruang tersebut, massa jantung pun meningkat 40 persen atau lebih. Oleh karena itu, bukan hanya otot rangka saja yang mengalami hipertrofi selama latihan atletik, tetapi juga jantung. Akan tetapi, pembesaran jantung dan kenaikan kapasitas pompa hampir seluruhnya terjadi pada olahraga atletik jenis ketahanan, bukan pada jenis lari cepat olahraga atletik.

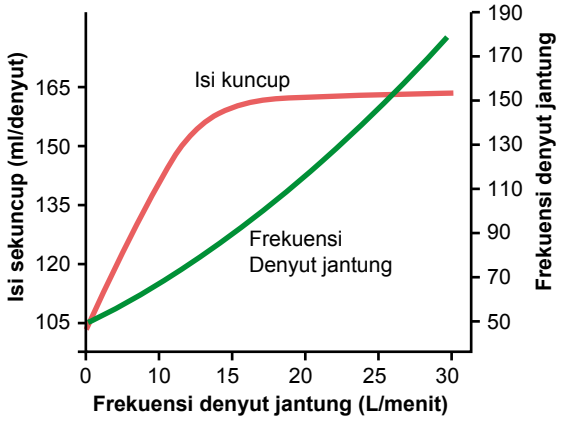
Walaupun jantung pelari maraton lebih besar daripada orang normal, curah jantung pelari maraton selama istirahat hampir tepat sama dengan orang normal. Akan tetapi, curah jantung yang normal ini dicapai dengan isi sekuncup jantung yang besar dengan frekuensi denyut jantung yang menurun. Tabel 84-2 membandingkan isi sekuncup dengan frekuensi denyut jantung pada orang tidak terlatih dan pada pelari maraton.

Jadi, efektivitas pompa jantung dan tiap denyut jantung adalah 40 sampai 50 persen lebih besar pada atlet yang sangat terlatih daripada orang yang tidak terlatih, tetapi terdapat penurunan frekuensi denyut jantung pada saat istirahat.

**Peran Isi Sekuncup Jantung dan Frekuensi Denyut Jantung dalam Meningkatkan Curah Jantung.** Gambar 84-10 menunjukkan perkiraan perubahan isi sekuncup jantung dan frekuensi denyut jantung sewaktu curah jantung meningkat dari tingkat istirahat kira-kira 5,5 L/menit menjadi 30 L/menit pada pelari maraton. Isi sekuncup jantung meningkat dari 105 menjadi 162 ml, suatu kenaikan sekitar 50 persen, sedangkan frekuensi denyut jantung meningkat dari 50 menjadi 185 denyut/menit, suatu kenaikan sebesar 270 persen. Oleh karena itu, kenaikan curah jantung akan memberi proporsi kenaikan frekuensi denyut jantung lebih besar daripada kenaikan isi sekuncup jantung selama latihan yang berat. Isi sekuncup jantung biasanya mencapai keadaan maksimum pada saat curah jantung baru meningkat setengah dari keadaan maksimumnya. Peningkatan curah jantung yang lebih lanjut akan terjadi dengan meningkatkan frekuensi denyut jantung.

**Table 84-2** Perbandingan Fungsi Jantung antara Pelari Maraton dengan yang Bukan Atlet

| | Isi sekuncup (ml) | Frekuensi Denyut jantung (denyut/menit) |
|---|---|---|
| **Istirahat** | | |
| Bukan atlet | 75 | 75 |
| Atlet maraton | 105 | 50 |
| **Maksimum** | | |
| Bukan atlet | 110 | 195 |
| Atlet maraton | 162 | 185 |




**Gambar 84-10** Perkiraan pengeluaran isi sekuncup jantung dan frekuensi denyut jantung pada berbagai tingkat curah jantung seorang atlet maraton.

**Hubungan Kinerja Kardiovaskular dengan $Vo_2$ Maks.** Selama kerja maksimal, baik frekuensi denyut jantung maupun isi sekuncup meningkat sampai kira-kira 95 persen dari tingkat maksimumnya. Oleh karena curah jantung sebanding dengan isi sekuncup jantung *dikali* frekuensi denyut jantung, terlihat bahwa curah jantung adalah sekitar 90 persen dari keadaan maksimum yang dapat dicapai seseorang. Hal ini berbeda dengan ventilasi paru maksimum yang kira-kira 65 persen. Oleh karena itu, seseorang dapat dengan mudah melihat bahwa sistem kardiovaskular secara normal lebih banyak membatasi $Vo_2$ Maks daripada sistem pernapasan, karena pemakaian oksigen oleh tubuh tidak dapat lebih dari kecepatan sistem kardiovaskular menghantarkan oksigen ke jaringan.

Untuk alasan ini, sering dikatakan bahwa tingkat kinerja atletik yang dapat dicapai oleh seorang pelari maraton terutama bergantung kepada kemampuan kinerja jantungnya karena jantung merupakan mata rantai yang paling penting dalam pengangkutan oksigen yang adekuat ke otot yang sedang bekerja. Oleh karena itu, curah jantung yang lebih besar dari 40 persen, yang dapat dicapai oleh pelari maraton melebihi laki-laki rata-rata yang tidak terlatih, mungkin merupakan keuntungan fisiologis tunggal yang paling penting dari program latihan pelari maraton.

**Efek Penyakit Jantung dan Usia Lanjut pada Kinerja.** Atlet. Oleh karena keterbatasan sistem kardiovaskular pada performa maksimal atletik ketahanan, dapat dimengerti dengan mudah bahwa setiap jenis penyakit jantung yang mengurangi curah jantung maksimal akan menyebabkan penurunan pencapaian daya otot tubuh secara menyeluruh. Oleh karena itu, seseorang dengan gagal jantung kongestif sering kali sulit untuk mencapai kekuatan otot yang diperlukan untuk turun dari tempat tidur, apalagi untuk berjalan di sekitar ruangan.

Curah jantung maksimal dari orang usia lanjut juga sangat menurun didapatkan penurunan sebesar 50 persen antara usia 18 dan usia 80 tahun. Juga, ditemukan penurunan kapasitas pernapasan maksimal yang lebih besar. Untuk alasan ini, bersama berkurangnya massa otot rangka, daya maksimal otot sangat berkurang pada usia tua.

## Panas Tubuh pada Kerja Fisik

Hampir semua energi yang dilepaskan oleh metabolisme nutrien tubuh pada akhirnya diubah menjadi panas tubuh. Ini berlaku bahkan pada energi yang menyebabkan kontraksi otot, karena alasan berikut: Pertama, efisiensi maksimal untuk pengubahan energi nutrien menjadi kerja otot, bahkan dalam kondisi terbaik sekalipun, hanya 20 sampai 25 persen; sisa energi nutrien diubah menjadi panas selama berlangsungnya reaksi kimia intrasel. Kedua, hampir semua energi yang digunakan untuk menciptakan kerja otot tetap menjadi panas tubuh karena semua kecuali sebagian kecil energi ini digunakan untuk (1) mengatasi tahanan terhadap gerakan otot dan sendi, (2) mengatasi gesekan darah yang mengalir melalui pembuluh darah, dan (3) pengaruh-pengaruh sejenis lainnya yang semuanya mengubah energi kontraksi otot menjadi panas.

Sekarang, dengan menyadari bahwa konsumsi oksigen oleh tubuh dapat meningkat sebesar 20 kali lipat pada atlet yang terlatih baik dan bahwa jumlah panas yang dilepaskan ke tubuh hampir tepat sebanding dengan konsumsi oksigen (seperti yang dibicarakan di Bab 72), kita dapat dengan cepat menyadari bahwa panas dalam jumlah besar masuk ke jaringan tubuh internal selama melakukan perlombaan atletik ketahanan. Berikutnya, dengan aliran panas yang cepat ke dalam tubuh, pada hari yang sangat panas dan lembab sehingga mekanisme berkeringat tidak dapat mengeliminasi panas tersebut, seorang atlet dengan mudah dapat mengalami situasi yang tidak dapat ditoleransi bahkan mematikan yang disebut *heatstroke.*

**Heatstroke.** Selama perlombaan ketahanan, bahkan di bawah kondisi lingkungan yang normal, suhu tubuh sering naik dari tingkat yang normal 98,6° menjadi 102°F atau 103°F (37° menjadi 40°C). Oleh karena itu, pada kondisi yang sangat panas dan lembap atau pakaian yang berlebihan, suhu tubuh dapat dengan mudah meningkat menjadi 106° sampai 108°F (41° sampai 42°C). Pada tingkat ini, peningkatan suhu itu sendiri menjadi bersifat destruktif terhadap sel-sel jaringan, terutama sel-sel otak. Apabila hal ini terjadi, mulai timbul berbagai gejala, meliputi kelemahan yang ekstrem, kelelahan, nyeri kepala, pusing, mual, banyak berkeringat, kebingungan, gaya berjalan sempoyongan, kolaps, dan tidak sadar.

Keseluruhan hal kompleks ini disebut *heatstroke,* dan kegagalan mengatasi hal ini dapat dengan segera mengakibatkan kematian. Sesungguhnya, walaupun orang tersebut telah berhenti berlatih, suhu tubuh tidak mudah turun dengan sendirinya. Salah satu alasannya adalah bahwa pada suhu yang tinggi ini sering kali terjadi kegagalan mekanisme pengaturan suhu (lihat Bab 73). Alasan kedua untuk *heatstroke* adalah bahwa suhu tubuh yang sangat tinggi cenderung menggandakan kecepatan semua reaksi kimia intrasel, jadi tetap membebaskan panas lebih banyak.

Pengobatan *heatstroke* adalah dengan menurunkan suhu tubuh secepat mungkin. Cara yang paling praktis adalah dengan membuka semua pakaian. memberi semprotan air sejuk pada seluruh permukaan tubuh atau dengan kompres secara kontinu, dan menghembuskan angin ke tubuh dengan kipas angin. Percobaan telah menunjukkan bahwa tindakan ini dapat menurunkan suhu tubuh hampir atau sama cepatnya dengan prosedur lain, walaupun beberapa dokter lebih menyukai merendam seluruh tubuh ke dalam air es yang mengandung potongan es, apabila tersedia.

## Cairan Tubuh dan Garam dalam Kerja Fisik

Penurunan berat badan sebesar 5 sampai 10 pon telah direkam pada atlet yang melakukan lomba atletik ketahanan selama 1 jam dalam kondisi panas dan lembab. Pada dasarnya, semua penurunan berat badan ini disebabkan oleh kehilangan keringat. Kehilangan keringat yang cukup banyak sehingga dapat menurunkan berat badan sebesar 3 persen saja sudah dapat mengurangi kinerja seseorang secara bermakna, dan penurunan berat badan 5 sampai 10 persen dengan cepat sering kali berakibat serius, mengakibatkan kram otot, mual, dan berbagai efek lain. Oleh karena itu, sangat penting untuk segera mengganti cairan yang hilang.

**Penggantian Natrium Klorida dan Kalium.** Keringat mengandung sejumlah besar natrium klorida, dan karena itu sejak lama telah dinyatakan bahwa semua atlet harus menelan tablet garam (natrium klorida) sewaktu berlatih di hari yang panas dan lembab. Walau demikian, pemakaian tablet garam yang berlebihan juga sering menyebabkan kerugian. Selanjutnya, jika seorang atlet telah beraklimatisasi terhadap panas melalui peningkatan pemaparan atletik secara progresif selama lebih dari 1 sampai 2 minggu dibandingkan bila melakukan latihan atletik secara maksimal pada hari pertama, kelenjar keringat juga mengalami aklimatisasi sehingga jumlah kehilangan garam dalam keringat menjadi hanya sedikit dibandingkan sebelum aklimatisasi. Aldimatisasi kelenjar keringat ini terutama merupakan hasil peningkatan sekresi aldosteron oleh korteks adrenal. Aldosteron selanjutnya mempunyai pengaruh langsung terhadap kelenjar keringat untuk meningkatkan reabsorpsi natrium klorida dari keringat sebelum keringat itu sendiri dikeluarkan dari tubulus kelenjar keringat ke permukaan kulit. Segera setelah atlet teraklimatisasi, jarang diperlukan suplemen garam selama kegiatan atletik.

Pengalaman yang dialami satuan-satuan militer yang terpajan kerja fisik berat di padang pasir masih menunjukkan masalah elektrolit lain masalah kehilangan kalium. Kehilangan kalium disebabkan sebagian akibat peningkatan sekresi aldosteron selama aklimatisasi panas, yang meningkatkan kehilangan kalium dalam urine, seperti halnya dalam keringat. Konsekuensi dari penemuan ini, sebagian cairan suplemen untuk atletik mengandung proporsi kalium yang sesuai bersama dengan natrium, biasanya dalam bentuk jus buah-buahan.

## Obat-Obat dan Atlet

Tanpa mengulang persoalan ini, mari kita membuat daftar beberapa pengaruh obat terhadap atletik.

Pertama, *kafein* diyakini oleh sebagian orang dapat meningkatkan performa atletik. Dalam satu percobaan terhadap pelari maraton, waktu lari maratonnya membaik sebesar 7 persen akibat penggunaan kafein secara bijaksana dalam jumlah yang sama dengan yang terdapat pada satu sampai tiga cangkir kopi. Namun percobaan terhadap atlet yang lain gagal untuk memastikan keuntungan apapun, sehingga pendapat ini masih diragukan.

Kedua, penggunaan *hormon seks laki-laki (androgen) atau steroid* anabolik lain untuk meningkatkan kekuatan otot, secara tidak meragukan dapat meningkatkan performa atletik dalam beberapa kondisi, terutama pada perempuan dan bahkan pada laki-laki. Namun, steroid anabolik ini juga sangat meningkatkan risiko kerusakan kardiovaskular karena obat-obat tersebut sering menyebabkan hipertensi, penurunan lipoprotein densitas tinggi, dan peningkatan lipoprotein densitas rendah, yang semuanya memicu serangan jantung dan stroke.

Pada laki-laki, setiap jenis preparat hormon seks laki-laki juga menyebabkan penurunan fungsi testis, meliputi penurunan pembentukan sperma dan penurunan sekresi testosteron alami seseorang, dengan efek sisa kadang-kadang berlangsung setidaknya beberapa bulan dan mungkin selamanya. Pada perempuan, dapat terjadi efek yang lebih menakutkan karena perempuan tidak beradaptasi secara normal terhadap hormon seks laki-laki rambut di wajah, suara bas, kulit yang kasar, dan berhentinya menstruasi.

Obat-obat lain, seperti *amfetamin* dan *kokain,* telah dikenal meningkatkan performa atletik seseorang. Juga ternyata bahwa penggunaan yang berlebihan obat-obat ini dapat mengakibatkan kemunduran performa. Lebih jauh, berbagai percobaan telah gagal membuktikan makna dari obat-obat seperti itu kecuali sebagai stimulan psikis. Beberapa atlet diketahui meninggal selama kegiatan atletik akibat interaksi antara obat-obat tersebut dengan norepinefrin dan epinefrin yang dilepaskan oleh sistem saraf simpatis selama latihan. Salah satu kemungkinan penyebab kematian akibat kondisi seperti ini adalah perangsangan berlebihan pada jantung, mengakibatkan fibrilasi ventrikel, yang mematikan dalam hitungan detik.

## Kebugaran Tubuh Memperpanjang Hidup

Berbagai penelitian kini telah menunjukkan bahwa orang yang mempertahankan kebugaran tubuh dengan baik, melakukan beragam latihan secara bijaksana dan melakukan pengaturan berat badan, memiliki keuntungan tambahan, yaitu hidup lebih panjang. Khususnya antara usia 50 dan 70 tahun, penelitian telah menunjukkan bahwa kematian menjadi berkurang tiga kali lipat pada orang yang bugar daripada yang kurang bugar.

Namun mengapa kebugaran tubuh memperpanjang hidup? Berikut ini adalah sebagian alasan yang paling penting.

Kebugaran tubuh dan pengaturan berat badan sangat mengurangi penyakit kardiovaskular. Hal ini disebabkan oleh (1) mempertahankan tekanan darah yang cukup rendah dan (2) pengurangan kolesterol darah dan lipoprotein densitas rendah bersamaan dengan peningkatan lipoprotein densitas tinggi. Seperti yang telah ditunjukkan sebelumnya, perubahan-perubahan ini semua bekerja bersama-sama untuk mengurangi jumlah serangan jantung, stroke otak dan kelainan ginjal.

Orang yang sehat secara atletik memiliki cadangan kebugaran jasmani yang lebih banyak bila ia sedang sakit. Sebagai contoh, seorang yang berusia 80 tahun, yang tidak bugar mungkin memiliki sistem pernapasan yang membatasi pengantaran oksigen ke jaringan tubuh tidak lebih dari 1 L/menit; hal ini berarti bahwa *cadangan pernapasan tidak lebih dari tiga sampai empat kali lipat.* Namun, seorang tua yang secara atletik bugar mungkin memiliki cadangan dua kali lipat. Keadaan ini khususnya penting dalam mempertahankan kehidupan bila orang tua tersebut menderita penyakit seperti pneumonia yang dapat dengan cepat memakai semua cadangan pernapasan yang ada. Selain itu, kemampuan untuk meningkatkan curah jantung pada waktu dibutuhkan ("cadangan jantung") sering lebih dari 50 persen pada orang tua yang bugar daripada yang tidak bugar.

Kerja fisik dan kebugaran tubuh juga mengurangi risiko berbagai kelainan metabolik kronis terkait obesitas seperti resistansi insulin dan diabetes tipe II. Kerja fisik sedang, meskipun tanpa penurunan berat badan yang bermakna, telah terbukti memperbaiki kepekaan insulin dan mengurangi, atau pada sebagian kasus menghentikan, kebutuhan akan pengobatan dengan insulin pada penderita diabetes tipe II.

Kebugaran tubuh yang membaik juga mengurangi risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, prostat dan kolon. Banyak efek menguntungkan dari kerja fisik mungkin berkaitan dengan penurunan obesitas. Namun, berbagai penelitian pada hewan coba dan pada manusia juga menunjukkan bahwa latihan teratur mengurangi risiko berbagai penyakit kronis melalui mekanisme yang tidak jelas diketahui tetapi, setidaknya sampai batas tertentu, tidak berkaitan dengan penurunan berat badan atau pengurangan kegemukan.

## Daftar Pusaka


Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms, *Physiol Rev* 88:287, 2008.

Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ: The evolution of physical activity recommendations. How much is enough, *Am J Clin Nutr* 79:913S, 2004.

Cairns SP, Lindinger MI: Do multiple ionic interactions contribute to skeletal muscle fatigue? *J Physiol* 586:4039, 2008.

Favier FB, Benoit H, Freyssenet D: Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use, *Pflugers Arch* 456:587, 2008.

Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue, *J Appl Physiol* 104:551, 2008.

Glass JD: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy, *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*, ed 2, Philadelphia, 1973, WB Saunders Co. Levine BD: Vo Max: what do we know, and what do we still need to know?, *J Physiol* 586:25, 2008.

Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production, *Physiol Rev* 88:1243, 2008. Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE, et al: Control of the size of the human muscle mass, *Annu Rev Physiol* 66:799, 2004.

Romer LM, Polkey MI: Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance, *J Appl Physiol* 104:879, 2008.

Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy, *Physiology (Bethesda)* 23:160, 2008.

Schiaffino S, Sandri M, Murgia M: Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity, *Physiology (Bethesda)* 22:269, 2007.

Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, et al: Habitual exercise and arterial aging, *J Appl Physiol* 105:1323, 2008.

Sjöqvist F, Garle M, Rane A: Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society, *Lancet* 371:1872, 2008.

Tschakovsky ME, Hughson RL: Interaction of factors determining oxygen uptake at the onset of exercise, *J Appl Physiol* 86:1101, 1999.

Halaman ini sengaja dikosongkan

# Index

Note: Page numbers followed by *b* indicate boxes; *f*, figures; *t*, tables.


**A**
A bands, of skeletal muscle, 71, 72*f*
A fibers, 563–564, 563*f*
  Aδ cold fibers, 592
  Aδ fast pain fibers, 584, 585, 587
  Aα motor fibers, 656, 659
  Aγ motor fibers, 656, 659
Abdominal compression reflex, 209
Abdominal muscles
  in expiration, 465, 466*f*
  in labor, 1013
  spasm of, in peritonitis, 665
Absence syndrome, 726
Absolute refractory period, 69
Absorbing colon, 797, 798
Absorption. *See* Kidney(s), reabsorption by; Large intestine, absorption in; Small intestine, absorption in.
Acceleration of head
  angular, 677, 677*f*
  linear, 676–677
Acceleratory forces, in aviation and spacecraft, 531–533, 531*f*, 532*f*
Acclimatization to altitude, 510
  alveolar $Po_2$ and, 527, 528–530
  work capacity and, 530, 530*t*
Acclimatization to cold, chemical thermogenesis and, 873
Acclimatization to heat, 877
  sweating and, 871, 877
Accommodation
  of eye, 601, 601*f*
    autonomic control of, 631–632, 735
    pupillary reaction to, 632
  of mechanoreceptors, 562
ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors
  adverse effects of, 320–321
  antihypertensive effects of, 374
Acetate, vasodilation caused by, 200
Acetazolamide, 398, 503
Acetoacetic acid, 823–824, 839
  in diabetes mellitus, 393, 953
  insulin lack and, 944
Acetone, 823
  on breath, 953–954
  ketosis and, 823, 824
Acetyl coenzyme A (acetyl-CoA), 22
  acetoacetic acid produced from, 823
  in acetylcholine synthesis, 732
  amino acids converted to, 825
  cholesterol synthesis from, 827
  in citric acid cycle, 813–814, 813*f*
    after fatty acid oxidation, 822–823
  from fatty acid beta-oxidation, 822, 822*f*, 823
  fatty acid synthesis from, 824, 824*f*, 825
Acetyl coenzyme A (acetyl-CoA) (*Continued*)
  pantothenic acid and, 855
  pyruvic acid conversion to, 812–813
  steroid synthesis from, 992
Acetylcholine
  in basal ganglia, 692–693, 692*f*
  of brain stem reticular neurons, 711
    sleep and, 722
  cardiac effects of, 119, 120
    bradycardia as, 144
  as central nervous system transmitter, 551
  of cholinergic nerve endings, 731–732
    drugs with potentiating effect on, 740
  coronary blood flow and, 247
  gastric secretions and, 778, 779
  gastrointestinal smooth muscle and, 755, 756
  Huntington's disease and, 694
  molecular structure of, 731
  at neuromuscular junction
    secretion of, 73, 83–86, 84*f*
    synthesis of, 83, 86
  pancreatic secretions and, 782
  pharmacologic actions of, 740
  as smooth muscle neurotransmitter, 95, 96
  synthesis of, 732
Acetylcholine receptors. *See also* Acetylcholine-gated ion channels.
  in myasthenia gravis, 86
  principal types of, 733
Acetylcholine system, in brain, 712, 713, 713*f*
Acetylcholine-gated ion channels, 48, 73–74, 83–84, 84*f*, 85, 85*f*. *See also* Acetylcholine receptors.
Acetylcholinesterase
  at neuromuscular junction, 83, 84*f*, 85, 86
  at parasympathetic nerve endings, 732
Acetylcholinesterase inhibitors, 86, 740
  for myasthenia gravis, 86–87
Acetyl-CoA. *See* Acetyl coenzyme A (acetyl-CoA).
Acetyl-CoA carboxylase, 825
Acetylsalicylic acid. *See* Aspirin (acetylsalicylic acid).
Achalasia, 765, 799
Achlorhydria, 778, 800
Acid(s)
  definition of, 379
  nonvolatile, 385, 387, 388, 390
    anion gap and, 395
  sour taste of, 645, 646*t*
  strong and weak, 379–380
Acid hydrolases, of lysosomes, 19, 20
Acid-base disorders. *See also* Acidosis; Alkalosis.
  clinical causes of, 392–393
  diagnosis of, 393–395, 394*f*
  mixed, 394–395, 394*f*
  treatment of, 393
Acid-base nomogram, 394–395, 394*f*
Acid-base regulation. *See also* Hydrogen ions.
  buffer systems in, 380–381
    ammonia, 388–389, 389*f*
    bicarbonate, 381–383, 382*f*
    gastrointestinal mucus and, 775
    isohydric principle and, 383–384
    phosphate, 383, 388, 388*f*
    protein, 383–384, 413
    respiratory, 385
  fundamental definitions for, 379–380
  kidneys in, 380, 385–388, 386*f*, 387*f*
    correction of acidosis by, 387, 391
    correction of alkalosis by, 387, 391–392
    phosphate and ammonia buffers in, 388–389, 388*f*, 389*f*
    quantification of, 389–391, 390*t*
  overview of, 379, 380
  precision of, 379, 380
  respiratory system in, 380, 384–385, 384*f*
Acidophil cells, 896*f*, 897
Acidophilic tumors, 897, 903–904
Acidosis. *See also* Acid-base disorders.
  bicarbonate reabsorption in, 386, 387, 390
  calcium and
    protein-bound, 367
    reabsorption of, 369
  characteristics of, 391*t*
  chronic, ammonium excretion in, 389, 391
  definition of, 379, 380
  metabolic, 391, 391*t*
    anion gap in, 395, 395*t*
    clinical causes of, 392–393
    definition of, 382
    in diabetes mellitus, 951
    diagnosis of, 394
    hydrogen ion secretion in, 390
    hyperchloremic, 395, 395*t*
    potassium homeostasis and, 362
    renal correction of, 391
  in neonate, 1024
  neuronal depression in, 557
  potassium homeostasis and, 364, 367
  renal correction of, 391
  in renal failure, 406
  respiratory, 382, 385, 391, 391*t*
    clinical causes of, 392
    diagnosis of, 393–394
    hydrogen ion secretion in, 390
    renal correction of, 391
  in shock, 278
  treatment of, 393
Acini
  of pancreas, 773, 780–781, 939, 939*f*
  of salivary glands, 773, 774*f*, 775, 776

Acquired (adaptive) immunity, 433–442. *See also* Antibodies; Antigen(s); Lymphocytes.
  basic types of, 433, 434
  passive, 442
  tolerance to own tissues in, 442
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
  helper T cells in, 440–441
  wasting syndrome in, 852
Acromegaly, 903–904, 903*f*
  diabetes mellitus in, 952
Acrosome, 975, 975*f*, 977
Acrosome reaction, 977
ACTH. *See* Adrenocorticotropic hormone (ACTH; corticotropin).
Actin
  in ameboid movement, 23
  of cardiac muscle, 101, 103
    Frank-Starling mechanism and, 110
    ventricular volume and, 108
  in cell membrane support, 16
  coated pits and, 18–19, 18*f*
  in intestinal microvilli, 794
  in mitosis, 39
  in phagocytosis, 19
  of platelets, 451, 454
  of skeletal muscle
    contraction mechanism and, 74, 74*f*, 75–76, 75*f*, 76*f*
    hypertrophy and, 81
    muscle tension and, 77, 77*f*
    structural features of, 71, 72*f*, 73*f*, 74*f*, 75, 75*f*
  of smooth muscle, 92, 92*f*, 93–94
Action potential(s). *See also* Membrane potential(s).
  calcium ions in, 64
    in gastrointestinal smooth muscle, 754–755
  cardiac, 102–104, 102*f*
    atrial, 117
    duration of contraction and, 104
    electrocardiogram and, 122, 122*f*
    excitation-contraction coupling and, 103, 104
    plateau in, 66, 66*f*
    prolonged ventricular, 147, 148*f*
    in Purkinje fibers, 102*f*, 103, 117
    sinus nodal, 115–116, 116*f*, 117
    spontaneous rhythmicity in, 66–67, 66*f*
    ventricular, 102, 102*f*, 122, 122*f*
  nerve, 60–63, 61*f*
    anions and, 64
    energy expenditure by, 65, 66*f*, 68
    energy of ATP for, 860
    excitation of, 68–69, 68*f*
    initiation of, 64
    inspiratory, 505
    on motor nerve, 73
    olfactory, 649, 650
    as positive feedback, 8–9, 64
    propagation of, 64–65, 65*f*
    re-establishing ionic gradients after, 65
    refractory period after, 69
    stages of, 61
    summary of, 63, 63*f*
    threshold for, 64–65, 68–69, 68*f*
    velocity of, 68
  neuronal
    of brain stem reticular area, 711
    in cerebellum, 684, 685
    facilitation and, 708
    generation in axon, 553–554
    postganglionic, 732
    at presynaptic terminal, 547–548
    of retinal ganglion cells, 617, 619
Action potential(s), neuronal (*Continued*)
    summation and, 554*f*, 555
    threshold for, 555, 556–557, 556*f*
  plateau in
    with cardiac muscle, 66, 66*f*
    with smooth muscle, 95*f*, 96
  receptor potentials and, 561–562, 561*f*
  recording with oscilloscope, 69, 69*f*
  rhythmical, 66–67, 66*f*
  skeletal muscle, 74, 83, 87, 88, 88*f*, 89*f*
    end plate potential and, 84, 85, 85*f*
    energy for, 78
  smooth muscle, 95–96, 95*f*
    of bladder, 306–308
    excited by stretch, 96
    gastrointestinal, 754–755, 754*f*
    plateau in, 95*f*, 96
    slow wave, 95*f*, 96
    of stomach, 766
Action tremor, 687–688, 689
Active hyperemia, 194
Active transport, 14, 18, 52–56
  of amino acids into cells, 832–833
  through cellular sheets, 55–56, 55*f*
  vs. diffusion, 45–46, 46*f*
  energy from ATP for, 859
  primary, 52–54, 53*f*
  in renal tubular reabsorption, 324–328, 325*f*, 326*f*, 327*f*
  in salivary ducts, 775
  secondary, 52–53, 54–55, 55*f*. *See also* Co-transport.
  thyroid hormones and, 912
Acupuncture, 588
Acute local potentials, 68, 69
Acute subthreshold potentials, 68, 68*f*
Acute tubular necrosis, 400–401
Adaptation
  of olfactory sensations, 650
  of sensory receptors, 562–563, 562*f*
  of taste, 648
Adaptive control systems, 9
Adaptive immunity. *See* Acquired (adaptive) immunity.
Addison disease, 934–935
  hyperkalemia in, 361, 365
  hyponatremia in, 294–295, 360
    salt appetite and, 360
  volume depletion in, 375
Addisonian crisis, 935
Adenine, 27, 28, 28*f*, 30, 31*t*
Adenohypophysis. *See* Pituitary gland, anterior.
Adenosine
  blood flow control and, 192–193
    in cardiac muscle, 247
    in gut wall, 761
    in skeletal muscle, 243–244
  coronary ischemia and, 248
  irreversible shock and, 278–279
Adenosine diphosphate (ADP)
  control of glycolysis by, 815
  conversion to ATP, 809–810
    in mitochondria, 814*f*, 815
  metabolic rate and, 862
  oxygen usage and, 500, 501, 501*f*
  platelet aggregation and, 452
Adenosine monophosphate (AMP), 809–810. *See also* Cyclic adenosine monophosphate (cAMP).
Adenosine triphosphate (ATP), 21–23
  in active transport, 52–53
    by calcium pump, 54
    renal tubular, 324–325, 325*f*, 326, 326*f*
    by sodium-potassium pump, 53, 53*f*
  in cardiac muscle, 248
  chemical structure of, 809, 810*f*
  ciliary movement and, 25
Adenosine triphosphate (ATP) (*Continued*)
  control of glycolysis by, 815
  conversion into cAMP, 889
  depleted in irreversible shock, 278–279
  as energy currency, 809–810, 809*f*, 859–861
    anaerobic vs. aerobic, 860–861
    functions energized by, 859, 860
    nutrients degraded for, 859
    phosphocreatine buffer of, 860
    summary of, 861, 861*f*
  energy released per mole of, 809–810
  from fatty acid oxidation, 823
  flagellar movement and, 975
  gastrointestinal secretions and, 774
  glycogen-lactic acid system and, 1033, 1033*f*
  high-energy bonds of, 21, 809, 859
  mitochondrial synthesis of, 16, 22, 22*f*
  nerve fiber ionic gradients and, 65
  in olfactory cilium, 649, 649*f*
  phosphocreatine and, 1033, 1033*f*
  in postganglionic nerve endings, 732
  production of, 812
    acetyl-CoA and, 812–813
    citric acid cycle and, 813–814, 813*f*
    glycolysis and, 812, 812*f*
    oxidative phosphorylation and, 814–815, 814*f*
    summary of, 815
  in protein synthesis, 34, 34*f*
  in RNA synthesis, 30
  in skeletal muscle, 73, 74, 75, 76, 78–79
    of athletes, 1032–1034, 1033*f*, 1033*t*
  in smooth muscle, 93, 94
  structure of, 21
  uses of, 22–23, 22*f*
  as vasodilator, in skeletal muscle, 243–244
Adenylyl cyclase. *See also* Cyclic adenosine monophosphate (cAMP).
  ACTH and, 932
  adrenergic or cholinergic receptors and, 733
  antidiuretic hormone and, 905
  glucagon and, 948
  growth hormone secretion and, 902
  hormonal activity and, 889–890, 889*b*, 890*f*
  hormone receptors and, 888
  memory and, 707–708
  in olfactory cilium, 649, 649*f*
  in smooth muscle, 97
  thyroid hormone secretion and, 914
ADH. *See* Antidiuretic hormone (ADH; vasopressin).
Adhesion molecules
  in inflammation, 428, 429*f*
  in T-cell activation, 440, 440*f*
Adipocytes (fat cells), 12, 821
  cytokine hormones produced by, 881
  deficiency of, 822
  obesity and, 850
Adipokines, 881
Adipose tissue, 821
  fatty acid diffusion into, 820, 820*f*
  fatty acid mobilization from, 823, 825
    cortisol and, 929
  fatty acid storage in, 825
    insulin and, 943
  food intake and feedback from, 849
  lipase in, 821, 826
  triglyceride storage in, 824, 825
  triglyceride synthesis in, 824, 825
Adiposogenital syndrome, 985, 985*f*
ADP. *See* Adenosine diphosphate (ADP).
Adrenal cortex. *See also* Adrenocortical hormones.
  anatomy of, 921, 921*f*
  cholesterol used by, 827
  fetal, 1008
  neonatal hypofunction of, 1026

Adrenal diabetes, 928
Adrenal glands
  adenoma of, 935
  anatomy of, 921, 921*f*
Adrenal insufficiency. *See* Addison disease.
Adrenal medulla. *See also* Epinephrine; Norepinephrine.
  anatomy of, 921, 921*f*
  exercise and, fat utilization in, 825
  function of, 736
    basal secretion in, 737
    duration of action in, 732, 736
    receptors and, 733
  hypovolemic shock and, 275
  sympathetic nerve fibers and, 730
  sympathetic vasoconstrictor system and, 204
Adrenergic drugs, 739–740
Adrenergic fibers, 731–732
Adrenergic receptors, 733, 733*t*. *See also* Alpha adrenergic receptors; Beta adrenergic receptors.
  drugs causing block of, 740
Adrenocortical hormones, 921–937. *See also* Androgens, adrenal; Glucocorticoids; Mineralocorticoids.
  abnormalities of, 934–936, 935*f*, 936*f*
  classification of, 921
  excretion of, 924
  metabolism of, in liver, 924
  plasma protein binding of, 923–924
  pregnancy and, 1009
  properties of, 922–923, 924*t*
  synthesis and secretion of, 921–924, 921*f*, 923*f*, 924*t*
Adrenocorticotropic hormone (ACTH; corticotropin), 896, 896*t*
  adrenocortical hormone synthesis and, 922
  aldosterone secretion and, 927, 928
  chemistry of, 931
  cortisol secretion and, 931–934, 932*f*
  deficiency of, 934
  excess of, 935, 936
  gluconeogenesis and, 817
  ketogenic effect of, 825
  pregnancy and, 1009
  regulation of, by hypothalamus, 931–932
  synthesis and secretion of, 933–934
  thyroid hormones and, 913–914
Adrenogenital syndrome, 936, 936*f*
Aerobic energy, 860. *See also* Oxidative metabolism.
  for exercise, 1033, 1033*f*, 1033*t*, 1034*b*
    recovery after, 1034, 1034*f*, 1035*f*
Afferent arteriole(s), renal, 304–305, 305*f*, 307*f*, 311*f*
  glomerular filtration rate and, 315, 316, 316*f*
  myogenic mechanism and, 321
  physiologic control of, 317–318, 319
  reabsorption rate and, 336
  tubuloglomerular feedback and, 320, 320*f*
Affinity constant, 438
Afterdischarge, 567–568
  crossed extensor reflex and, 663, 663*f*
  flexor reflex and, 662, 662*f*
Afterload, 109
Agglutination
  by antibodies, 438
  by complement system, 439
  of red blood cells, 446
    in blood typing, 447, 447*t*
Agglutinins, 446, 446*f*, 446*t*
  anti-Rh, 447
  in blood typing, 447, 447*t*
Agglutinogens, 445, 446*t*, 447
Agonist and antagonist muscles, 81
  neuronal circuits and, 566
Agouti-related protein, 846, 847, 847*f*, 849
AIDS. *See* Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
Air hunger, 522
Airflow resistance, in bronchial tree, 473
Airplane. *See* Aviation.
Airway obstruction
  atelectasis secondary to, 519, 519*f*
  in emphysema, 517, 518
  forced expiratory volume in 1 second and, 517, 517*f*
  maximum expiratory flow and, 516–517, 516*f*
  sleep apnea caused by, 513
Airway resistance
  in asthma, 520
  hypoxia and, 520
Akinesia, 693
Alactacid oxygen debt, 1034, 1034*f*
Alarm reaction
  arterial pressure elevation in, 205
  sympathetic nervous system in, 738–739
Albinos, visual acuity of, 611
Albumin, 833. *See also* Plasma proteins.
  bilirubin transport by, 840, 842
  cortisol bound to, 923
  fatty acid transport by, 820, 821
  glomerular filtration of, 313–314, 313*t*
  plasma colloid osmotic pressure and, 184, 184*t*, 833
  for plasma volume measurement, 290
  thyroid hormones bound to, 909–910
Alcohol
  cirrhosis and, 838
  gastric absorption of, 793
  gastritis caused by, 799
  pancreatitis caused by, 801
  peptic ulcer and, 801
Alcoholic headache, 591
Aldosterone, 924–928
  angiotensin II and, 221–222
  arterial pressure control and, 221–222, 227*f*, 228
  in cardiac failure, 260
  chemical formula of, 922, 923*f*
  circulatory effects of, 925–926, 925*f*
  concentration of, in blood, 924
  cortisol and, 924–925
  deficiency of, 924, 934
  excess of, 925–926, 925*f*
    alkalosis caused by, 390
    hypernatremia caused by, 296
    hypertension caused by, 407
    metabolic alkalosis caused by, 393
  extracellular fluid osmolarity and, 359–360
  extracellular fluid sodium and, 359–360, 359*f*
  intestinal sodium absorption and, 795, 797, 926
  mechanism of action, 891, 926–927, 926*f*
  nongenomic actions of, 927
  obesity and, 225
  plasma protein binding of, 923
  potassium homeostasis and, 361
    renal secretion in, 337–338, 364–366, 364*f*, 365*f*, 366*f*, 925
  pregnancy and, 1009
  properties of, 922, 924*t*
  regulation of secretion of, 927–928, 927*f*
  renal effects of, 925–926, 925*f*
  salivary glands and, 926
  sodium reabsorption and, 328, 337–338, 375, 925
  sweat glands and, 926
  sweating and, acclimatization of, 871, 877
  synthesis of, 921–922, 923*f*
  tubular reabsorption and, 328, 337–338, 338*t*
Aldosterone antagonists, 332, 333*f*, 398*t*, 399
Aldosterone escape, 925
Aldosteronism, primary, 936
  alkalosis in, 390
  hypertension caused by, 219–220
  hypokalemia in, 361, 365
Alimentary tract. *See* Gastrointestinal tract.
Alkali, definition of, 379
Alkaline phosphatase, in hyperparathyroidism, 968
Alkalosis. *See also* Acid-base disorders.
  in aldosterone excess, 390
  bicarbonate excretion in, 385, 390
  calcium and
    protein-bound, 367
    reabsorption of, 369
  characteristics of, 391*t*
  definition of, 379, 380
  grand mal attack and, 726
  metabolic, 391*t*, 392
    aldosterone excess with, 926
    bicarbonate excretion in, 387
    clinical causes of, 393
    definition of, 382
    diagnosis of, 394
    hydrogen ion secretion and, 390
    potassium homeostasis and, 362
    vomiting as cause of, 393, 804
  neuronal excitability in, 557
  renal correction of, 391–392
  respiratory, 391*t*, 392
    clinical causes of, 392
    diagnosis of, 394
    at high altitude, 529
    hydrogen ion secretion and, 390
  treatment of, 393
Allergic reactions
  in asthma, 520
  cortisol and, 931
  eosinophils in, 430
  mast cells and basophils in, 431
Allergy, 443–444
  in infant, 1026
Allografts, 449
All-or-nothing principle, of action potential, 65
Alpha adrenergic receptors, 733, 733*t*
  in coronary vessels, 248
  drugs acting on, 739
  drugs blocking, 740
  of vascular smooth muscle, norepinephrine and, 204
Alpha waves, 723*f*, 724–725, 724*f*, 725*f*
Altitude. *See* High altitude.
Alveolar air, 487–489, 487*t*
  expired air and, 487*t*, 489, 489*f*
  rate of replacement of, 487–488, 488*f*
Alveolar ducts, 489, 489*f*
Alveolar macrophages, 427, 428, 474
Alveolar membrane, 5. *See also* Respiratory membrane.
Alveolar pressure, 466–467, 466*f*
Alveolar ventilation, 471–472
  acid-base balance and, 384–385, 384*f*
  carbon dioxide partial pressure and
    alveolar, 488–489, 489*f*
    blood, 508, 508*f*, 510, 510*f*
  during exercise, 510–511, 511*f*
  at high altitude, 529
  oxygen partial pressure and
    alveolar, 488, 488*f*
    blood, 509, 509*f*, 510, 510*f*
  pH of blood and, 508, 508*f*, 510, 510*f*
  ventilation-perfusion ratio and, 492–494
Alveolus(i), pulmonary, 489, 489*f*, 490*f*
  fluid balance with interstitium, 482, 482*f*
Alzheimer's disease, 727–728

Amacrine cells, 610*f*, 617, 617*f*
  action potentials of, 617
  functions of, 618–619
  neurotransmitters released by, 617
  visual contrast and, 618
  visual pathway and, 617, 617*f*
Ameboid movement, 23–24, 23*f*, 425
Ameloblasts, 969, 970
Amiloride, 332, 333*f*, 399
  Liddle's syndrome and, 408–409
Amino acids
  active transport into cells, 832–833
  in blood, 831–833
    equilibrium between proteins and, 833–834, 834*f*
    glucagon secretion and, 948
    glucocorticoids and, 835, 929
    regulation of levels of, 833
  deamination of, 834–835, 839
  as energy source, 834–835
    in starvation, 835
  essential, 832*f*, 834
    deficiency of, 843
  facilitated diffusion of, 50
  glucose synthesis from, 817
    cortisol and, 928
  growth hormone and, 899, 900
  insulin and metabolism of, 944–945
  insulin secretion and, 946–947
  nonessential, 832*f*
    synthesis of, 834, 834*f*, 840
  plasma proteins as source of, 833
  as protein digestion products, 791
  in protein synthesis
    RNA codons for, 29*f*, 30, 31–32, 31*t*, 32*f*
    transfer RNA and, 31, 32, 32*f*, 34, 34*f*
  renal reabsorption of, 311–312, 325, 326*f*
    upper limit of, 833
  sodium co-transport of, 54–55, 794–795, 795*f*, 797
  storage of, 833
  structures of, 831, 832*f*
  tyrosine, hormones derived from, 882–884
Aminoaciduria, 408
Aminopolypeptidase, 791
Aminostatic theory of hunger and feeding, 849
Aminotransferases, 834
Amitriptyline, 727
Ammonia
  from amino acid deamination, 834, 835
  hepatic coma and, 835
  urea derived from, 835, 839–840, 859
Ammonia buffer system, 388–389, 389*f*
Ammonium chloride, for alkalosis, 393
Ammonium ion
  buffering by, 388–389, 389*f*
  excretion of, 389, 389*f*, 390, 391
Amnesia
  anterograde, 709, 719
  retrograde, 709
Amniotic fluid, 1011
  fetal urine in, 1020
  ingestion of, 1020
Amorphosynthesis, 577
AMP (adenosine monophosphate), 809–810. *See also* Cyclic adenosine monophosphate (cAMP).
Amphetamines
  athletic performance and, 1040
  for weight loss, 851
Ampulla, of semicircular duct, 675*f*, 676, 676*f*
Amygdala, 719–720
  anterior commissure and, 705
  feeding and, 848
α-Amylase(s)
  pancreatic, 781, 790
    in neonate, 1025
  salivary. *See* Ptyalin.
Amylin, 939
Amyloid plaques, in Alzheimer's disease, 728
Amyloidosis, nephrotic syndrome associated with, 404
Anaerobic energy, 860–861
Anaerobic glycolysis, 815–816, 860–861
  in muscle, 1033
Anaerobic metabolism, brain's lack of, 749
Anal sphincters, 771, 771*f*, 772
Analgesia system of brain and spinal cord, 586–588, 587*f*
Anaphase, 38*f*, 39
Anaphylactic shock, 280, 443
  sympathomimetic drugs for, 281
Anaphylaxis, 443
Anchoring filaments, of lymphatic capillaries, 187, 187*f*, 188
Androgens. *See also* Testosterone.
  adrenal, 921, 934, 980
    excess of, tumor-produced, 936
    in pregnancy, 1008
    synthesis of, 922, 923*f*
  athletic performance and, 1040
  ovarian production of, 980, 991, 992, 992*f*, 993*f*
  testicular production of, 979–980, 980*f*
Androstenedione
  adrenal synthesis of, 922, 923*f*
  ovarian synthesis of, 991
  testicular synthesis of, 979
Androsterone, 980
Anemia, 420–421
  aplastic, 420
  in chronic renal failure, 406
  circulatory effects of, 233, 420–421
  cyanosis and, 521–522
  hematocrit in, 287
  hemolytic, 420
  hypoxia in, 420–421, 521
  macrocytic, in folic acid deficiency, 854
  megaloblastic, 415*f*, 420
  microcytic, hypochromic, 415*f*, 420
  in neonate, 1025
  pernicious, 417, 420, 778, 800, 854
  in pregnancy, 1010
  red blood cell characteristics in, 415*f*
Anesthesia
  cardiac arrest during, 153
  general
    cardiac arrest caused by, 279, 281
    neurogenic shock caused by, 279
  paralysis of swallowing in, 799
  respiratory depression caused by, 512
  spinal
    cardiac output and, 239, 239*f*
    neurogenic shock caused by, 279
Anesthetics
  local, as membrane stabilizers, 69
  synaptic transmission and, 557
Angina pectoris, 252. *See also* Myocardial ischemia.
  bypass surgery for, 252
  cardiac hypertrophy leading to, 272
  current of injury in, 141
  drug treatment for, 252
    nitrates in, 196
Angiogenesis, 197, 198
  cancer growth and, 41
  at high altitude, 529
  inhibitors of, 198
Angiogenin, 198
Angioplasty, coronary artery, 253
Angiostatin, 198
Angiotensin I, 220–221
Angiotensin II, 220–221, 220*f*
  aldosterone secretion and, 921–922, 927–928
  endothelial cell receptors for, nitric oxide and, 196
  extracellular fluid osmolarity and, 359–360
  extracellular fluid sodium and, 359–360
  glomerular filtration rate and, 318, 320–321
  hypertension involving, 223–224, 223*f*
  in hypovolemic shock, 275
  obesity and, 225
  renal effects of, 221–222, 222*f*
  renal reabsorption and, 337, 338–339, 338*f*, 338*t*, 376
  renal sodium and water excretion and, 374–375, 374*f*
  thirst and, 358
  as vasoconstrictor, 199
    limited long-term effect of, 200
    nitric oxide and, 196
Angiotensin II receptor antagonists, 374
Angiotensinases, 221
Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors
  adverse effects of, 320–321
  antihypertensive effects of, 374
Angiotensinogen, 220
Angular acceleration, of head, 677, 677*f*
Angular gyrus area, 700, 701, 702, 704*f*, 705
Anion gap, 395, 395*t*
Anorexia, 851–852
Anorexia nervosa, 851–852
Anorexigenic substances, 846–847, 847*t*, 851
Anovulatory cycles, 998, 1001
ANP. *See* Atrial natriuretic peptide (ANP).
Anterior commissure, 705
Anterior motor neurons. *See* Motor neurons, anterior.
Anterograde amnesia, 709, 719
Anterolateral system, 573, 580–581, 581*f*
  thermal signals in, 593
  types of sensations in, 573
Antibodies, 437–438, 437*f*. *See also* Immunoglobulin(s).
  autoantibodies, hyperthyroidism caused by, 916
  classes of, 438
  infusion of, 442
  mechanisms of action of, 438, 438*f*, 439*f*
  in milk, 1016
  in neonate, 1025–1026
  opsonization and, 425
  in saliva, 776
Anticholinesterases. *See* Acetylcholinesterase inhibitors.
Anticoagulants
  in blood, 457
  for clinical use, 459–460
  in tissues, 453
Anticodons, 32
Antidiuretic hormone (ADH; vasopressin), 896, 904–905. *See also* Diabetes insipidus.
  arterial blood pressure and, 357, 905
  atrial stretch reflex and, 208
  blood volume and, 357, 357*f*, 905
  in cardiac failure, 260
  chemical structure of, 904
  disorders associated with, 354–355
  extracellular fluid osmolarity and, 905
  extracellular fluid volume and, 375–376
  factors affecting level of, 357, 357*t*
  hypernatremia caused by deficit of, 295
  hyponatremia caused by excess of, 295
  hypothalamus and, 356, 356*f*, 716, 904
  in hypovolemic shock, 275, 279

Antidiuretic hormone (ADH; vasopressin) (*Continued*)
osmoreceptor feedback and, 355–357, 355*f*, 356*f*, 357*f*, 905
salt intake and, 217
synthesis and release of, 355, 356, 356*f*
urine concentration and, 345, 346, 346*f*, 347–348, 348*t*, 350, 350*f*
urea and, 350–351, 353
as vasoconstrictor, 199, 905
water reabsorption and, 339, 339*f*, 904–905
Antigen(s), 434
antibody binding of, 438
in blood cells, 445
released by macrophages, 436, 437
self-antigens, 434–435
Antigen-presenting cells, 440, 440*f*
Antioncogenes, 40
Antiperistalsis, 803, 804
Antipyretics, 876
Antipyrine, 289
Antithrombin III, 457
heparin and, 457
Antithyroid substances, 915
in foods, 917
Antral follicles, 989–990
Antrum, gastric, 766, 766*f*
Anuria, 399, 401
Aortic baroreceptors, 205–206, 206*f*
Aortic bodies, 208, 507, 508, 508*f*, 509
high altitude and, 529
Aortic coarctation, 224, 269
Aortic pressure, 158, 159*f*
cardiac cycle and, 105, 105*f*, 107
cardiac output and, 112, 112*f*
pulsations in, 168, 169*f*
abnormal contours of, 169, 169*f*
transmission to peripheral arteries, 169–170, 169*f*, 170*f*
Aortic regurgitation
circulatory dynamics in, 268
murmur of, 267, 267*f*, 268
pressure pulse associated with, 169, 169*f*
Aortic stenosis
aortic pressure pulse in, 169, 169*f*
circulatory dynamics in, 268
congenital, 269
murmur of, 267, 267*f*, 268
work output associated with, 108
Aortic valve, 105*f*, 106–107, 107*f*
aortic pressure curve and, 107
second heart sound and, 107, 266, 266*f*
Aphasia, 703–704
Aplastic anemia, 420
*Aplysia*, 707, 707*f*, 708
Apocrine glands, autonomic control of, 735
Apoferritin, 840
Apolipoprotein(a), 829
Apolipoprotein B, mutations of, 827
Apolipoprotein E
Alzheimer's disease and, 728
chylomicron removal from blood and, 820, 820*f*
Apoprotein B, 819
Apoptosis, 40
Apparent mineralocorticoid excess syndrome, 924–925
Appendix, pain pathways from, 589–590, 589*f*
Appetite, 845. *See also* Hunger.
diminished level of, 851–852
gastric secretion and, 779
higher brain centers and, 848
hypothalamus and, 846–847
Appetite area of brain, 776
Aquaporins, 47, 905
aquaporin-2, antidiuretic hormone and, 339, 339*f*
Aqueous humor, 606, 606*f*
formation of, 606, 606*f*
outflow of, 607, 607*f*
Aqueous veins, 607, 607*f*
Arachidonic acid, 890
Arachnoidal villi, 746*f*, 747
cerebrospinal fluid pressure and, 747–748
Arcuate fasciculus, 704–705, 704*f*
Arcuate nuclei
food intake and, 846–847, 847*f*, 847*t*
leptin and, 849
gonadotropin-releasing hormone and, 997
Area postrema, blood-brain barrier and, 748–749
Arginine, nitric oxide synthesis from, 195, 196*f*
Argyll Robertson pupil, 632
Aromatase, 991, 992, 992*f*, 993*f*
Arousal, pain signals and, 586
Arrhythmias, cardiac, 143–153
atrial fibrillation, 151–152, 152*f*
in mitral valvular disease, 269
atrial flutter, 152–153, 152*f*, 153*f*
atrioventricular block, 144–145, 144*f*, 145*f*
cardiac arrest, 153
circulatory arrest and, 281
cardiac hypertrophy leading to, 272
causes of, 143
hyperkalemia and, 926
in long QT syndromes, 147, 148*f*
paroxysmal tachycardia, 148–149
atrial, 148, 148*f*
ventricular, 148–149, 149*f*
partial intraventricular block, 145–146, 145*f*
as premature contractions. *See* Premature contractions.
sinoatrial block, 144, 144*f*
sinus rhythm abnormalities, 143–144, 143*f*, 144*f*. *See also* Bradycardia; Tachycardia(s).
supraventricular tachycardias, 148
torsades de pointes, 147, 148*f*
ventricular fibrillation as. *See* Ventricular fibrillation.
Arterial blood pressure. *See also* Blood pressure.
acceleratory forces and, 531, 531*f*
age-related increase in, 171, 171*f*
blood flow and, 165–166, 165*f*, 166*f*
autoregulation of, 165–166, 165*f*, 194–195, 194*f*, 200, 217, 744–745, 745*f*
cerebral, 744–745, 745*f*
cardiac output and, 112, 112*f*, 216*f*, 217, 217*f*
in cardiogenic shock, 259
in different parts of circulation, 158, 159*f*
exercise-related increase in, 244–245
extracellular fluid volume and, 217, 217*f*
gravitational effect on, 173, 174
mean value of, 171, 171*f*
measurement of, clinical, 170–171, 170*f*
of neonate, 1024
reference level for, 174–175, 174*f*
regulation of. *See* Arterial blood pressure control.
renal blood flow and, 319, 319*f*, 320, 321
renal reabsorption rate and, 336
respiratory waves in, 210
shock and, 273
hypovolemic, 274–275, 274*f*
thyroid hormones and, 913
urine output and, 337
vascular resistance and, 165
Arterial blood pressure control, 159
aldosterone and, 925, 925*f*
as homeostatic mechanism, 6, 7–8
integrated system for, 226–228, 227*f*
nervous, 204–209, 373–374
antidiuretic hormone and, 357
Arterial blood pressure control, nervous (*Continued*)
brain stem in, 739
cardiac output and, 232, 232*f*
in CNS ischemic response, 209, 210–211, 210*f*
hypothalamus and, 715
parasympathetic, 736
reflex mechanisms in, 205–209, 206*f*, 207*f*
respiratory waves and, 210
skeletal nerves and muscles in, 209–210
sympathetic, 735–736
thirst and, 358
vasomotor waves and, 210–211, 210*f*
by renal–body fluid system, 213–220, 227–228, 227*f*, 371–373, 371*f*, 372*f*
chronic hypertension and, 218–220, 218*f*, 220*f*
pressure diuresis in, 213–218, 214*f*, 215*f*
salt in, 217–218, 376. *See also* Pressure natriuresis.
total peripheral resistance and, 216–217, 216*f*, 217*f*
by renin-angiotensin system, 220–222, 220*f*, 221*f*, 222*f*
hypertension and, 223–224, 223*f*
Arterial pressure pulses, 168–171. *See also* Pulse pressure.
abnormal contours of, 169, 169*f*
compliance and, 168, 169–170
damping of, 170
transmission to peripheral arteries, 169–170, 169*f*, 170*f*
typical record of, 168, 169*f*
Arterial system, volume-pressure curve of, 167–168, 168*f*
Arteries
blood volume in, 157
distensibility of, 167–168, 168*f*
function of, 157
sympathetic innervation of, 201, 202*f*
Arterioles, 177, 178*f*. *See also* Metarterioles.
blood volume in, 157
of brain, 743, 743*f*, 744, 745
function of, 157
hepatic, 837
in nervous control of arterial pressure, 205
renal. *See* Afferent arteriole(s), renal; Efferent arteriole(s), renal.
resistance of, fourth power of radius and, 164
sympathetic innervation of, 201, 202*f*
sympathetic tone of, 737
vasodilator agents and, 193
bradykinin as, 199
histamine as, 199–200
Arteriosclerosis. *See also* Atherosclerosis.
atherosclerosis-induced, 828
calcium deposition in, 958
definition of, 827
diabetes mellitus and, 953
pulse pressure in, 168–169, 169*f*
stroke associated with, 745
Arteriovenous anastomoses, cutaneous, 868, 868*f*
heat conduction and, 868
Arteriovenous fistula
cardiac failure associated with, 263–264, 264*f*
cardiac output with, 232, 239, 239*f*, 240
circulatory changes associated with, 239–240, 239*f*
Articulation, of speech, 704
Artificial kidney. *See* Dialysis, renal.
Ascites, 298, 300, 838

Ascorbic acid. *See* Vitamin C.
Aspirin (acetylsalicylic acid)
  acidosis caused by, 393
  fever and, 876
  gastric absorption of, 793
  gastritis caused by, 799
  peptic ulcer and, 801
Association areas, 699–701, 699*f*
  caudate nucleus and, 691, 692
  granular neurons in, 697
  limbic, 699*f*, 700
  parieto-occipitotemporal, 699–700, 699*f*, 702
  prefrontal, 699*f*, 700, 702–703
  Wernicke area and, 701
Aster, mitotic, 38–39, 38*f*
Astereognosis, 577
Asthma, 444, 473, 520
  airway obstruction in, 517, 520
Astigmatism, 603, 603*f*, 604*f*
Astrocytes, in cerebral blood flow regulation, 743, 743*f*, 744
Astronauts. *See* Spacecraft.
Ataxia, 689
Atelectasis, 519, 519*f*
  in oxygen toxicity, 537
Atheromatous plaques, 827, 828, 828*f*
Atherosclerosis, 827–829. *See also* Arteriosclerosis.
  Alzheimer's disease and, 728
  cholesterol and, 828, 829
  coronary, 248
    acute occlusion caused by, 248–249
    bypass surgery for, 252
    collateral circulation and, 249
    risk factors for, 829
  diabetes mellitus, 953
  in hypothyroidism, 918
  prevention of, 829
  renal artery, 403
  risk factors for, 828–829
  systolic pressure increase in, 171
Athetosis, 691
Athletes, bradycardia in, 143–144. *See also* Sports physiology.
Atmospheric hypoxia, 520, 521, 522. *See also* High altitude.
Atopic allergies, 443
ATP. *See* Adenosine triphosphate (ATP).
ATP synthetase, 22, 815
ATPase(s). *See also* Calcium ATPase; Hydrogen ATPase; Hydrogen-potassium ATPase pump; Sodium-potassium ATPase pump.
  in active transport, 53, 53*f*, 54
    in kidneys, 324–325, 325*f*
  mitochondrial, 814*f*, 815
  of myosin head, 75, 76
ATP-sensitive potassium channels, of pancreatic beta cells, 945, 945*f*
Atria
  action potential in, 117
  cardiac impulse in, 118, 118*f*
  electrocardiogram and, 133–134, 133*f*
  as primer pumps, 104–106
Atrial fibrillation, 151–152, 152*f*
  in mitral valvular disease, 269
Atrial flutter, 152–153, 152*f*, 153*f*
Atrial heart sound, 266, 267*f*
Atrial natriuretic peptide (ANP)
  blood volume and, 376
  in cardiac failure, 260–261
  renal reabsorption and, 339
  sodium excretion and, 376
Atrial paroxysmal tachycardia, 148, 148*f*
Atrial premature contractions, 146, 146*f*
Atrial pressure
  cardiac cycle and, 105, 105*f*, 106
  ventricular function curves and, 110–111, 110*f*
Atrial stretch receptors, 208–209
  antidiuretic hormone and, 905
  respiratory waves and, 210
  sodium excretion and, 376
Atrial syncytium, 102
Atrial T wave, 122
  vectorial analysis of, 133–134, 133*f*
Atrial tachycardia, paroxysmal, 148, 148*f*
Atrioventricular (A-V) block
  causes of, 144
  ectopic pacemaker associated with, 119
  first-degree, 144–145, 144*f*
  second-degree, 145, 145*f*
  third-degree (complete), 145, 145*f*
Atrioventricular (A-V) bundle, 102, 115, 116*f*, 117, 117*f*
  blocking of impulses in, 144. *See also* Atrioventricular (A-V) block.
  ectopic pacemaker in, 119–120
  ischemia of, 144
  one-way conduction through, 117–118
  premature contractions originating in, 146
  sympathetic effects on, 120
  timing of impulse in, 117*f*, 118
Atrioventricular (A-V) nodal paroxysmal tachycardia, 148
Atrioventricular (A-V) nodal premature contractions, 146, 146*f*
Atrioventricular (A-V) node, 115, 116*f*, 117, 117*f*
  as ectopic pacemaker, 119
  inflammation of, 144
  intrinsic rhythmicity of, 119
  ischemia of, 144
  parasympathetic effects on, 119–120
    blocking of conduction by, 144
  premature contractions originating in, 146, 146*f*
  sympathetic effects on, 120
Atrioventricular (A-V) valves, 105*f*, 106–107, 107*f*. *See also* Mitral valve; Tricuspid valve.
  first heart sound and, 107, 265
Atrophy, of skeletal muscle, 81, 82
Audiogram, 642, 642*f*
Audiometer, 642
Auditory cortex, 639, 639*f*, 640–641, 640*f*
  speech and, 704–705, 704*f*
Auditory receptive aphasia, 703
Auerbach's plexus. *See* Myenteric plexus.
Augmented unipolar limb leads. *See* Unipolar limb leads, augmented.
Auscultation, of heart sounds, 266, 266*f*
Auscultatory method, for blood pressure measurement, 170–171, 170*f*
Autocrines, 881
Autograft, 449
Autoimmune diseases, 442
Autolysis, 19–20
Autonomic ganglia
  drugs blocking transmission through, 740
  nicotinic receptors in, 733
  peripheral sympathetic, 729
  prevertebral, 729
  sympathetic chains of, 729, 730*f*
Autonomic nervous system, 729–741. *See also* Parasympathetic nervous system; Sympathetic nervous system.
  in arterial pressure control, acute, 205
  brain stem control of, 739, 739*f*
  circulatory control by, 201–204, 202*f*, 204*f*, 205
  eye control by, 631–632, 631*f*
Autonomic nervous system (*Continued*)
  functional characteristics of, 731–737
    cholinergic and adrenergic fibers in, 731–732
    excitation and inhibition in, 733–735, 734*t*
    receptors on organs and, 732–733, 733*t*
    specific organs and, 734*t*, 735–736
    stimulus frequency required in, 736
    tone in, 737
  gastrointestinal tract and. *See* Gastrointestinal tract, autonomic control of.
  hypothalamic influence on, 739, 739*f*
  insulin secretion and, 947
  organization of, 729–731, 730*f*, 731*f*
  pharmacology of, 739–740
  rapidity and intensity of effects, 729
  smooth muscle and, 94–95, 94*f*
Autonomic reflexes, 665, 729, 738
  bowel activity and, 772
  local, 738
Autoregulation of blood flow, 165–166, 165*f*, 194–195, 194*f*, 200, 217
  cerebral, 744–745, 745*f*
  renal, 317, 319–321, 319*f*, 320*f*
Autoregulatory escape, gastrointestinal blood flow and, 762
A-V block. *See* Atrioventricular (A-V) block.
Aviation. *See also* High altitude; Spacecraft.
  acceleratory forces in, 531–533, 531*f*
  acute hypoxia in, 528
  breathing air vs. breathing oxygen in, 528
  deceleratory forces in parachuting in, 532–533
Axis deviation, 135–137, 135*f*, 136*f*, 137*f*
Axon, 543, 544*f*, 547, 547*f*
Axonal streaming, 551
Axoneme, 25, 975
Azathioprine, for immunosuppression, in transplantation, 449
Azotemia. *See* Uremia.

**B**

B lymphocytes, 433, 434. *See also* Antibodies; Lymphocytes.
  as antigen-presenting cells, 440
  helper T cells and, 436, 437, 441, 441*f*
  interleukins and, 441
  memory cells of, 437
  plasma cells formed by. *See* Plasma cells.
  preprocessing of, 435, 435*f*, 442
  specificity of, 435–436, 436*f*
Bacteria
  in colon, 798, 855
  dental caries and, 971
  evolution of, 17–18, 18*f*
  in feces, 798
  fever and, 875–876
  lysosomal killing of, 20
  phagocytosis of, 19, 20. *See also* Phagocytosis.
Bainbridge reflex, 208–209, 229–230
Balance. *See* Equilibrium.
Baldness, 981
Ballistic movements, cerebellar control of, 688
Barometric pressure, at different altitudes, 527, 528*t*
Baroreceptor reflexes, 205–209, 206*f*, 207*f*, 738
  acute neurogenic hypertension and, 224–225
  adaptation and, 562
  in cardiac failure, acute stage, 255–256, 256*f*
  as homeostatic mechanism, 6, 7–8
  in hypovolemic shock, 275
  in integrated pressure response, 227, 227*f*
  oscillation of, 210, 210*f*
  renal sodium and water excretion and, 373–374

Bartholin glands, 1000
Bartter's syndrome, 408
Basal ganglia, 689–694
  as accessory motor system, 689
  anatomical relations of, 690, 690*f*
  clinical syndromes associated with, 693–694
    Huntington's disease, 694
    Parkinson's disease, 691, 693–694
  dopamine system and, 712, 713, 713*f*
  gamma efferents and, 659
  in integrated motor control, 695
  neglect syndrome and, 692, 692*f*
  neuronal circuitry of, 690, 690*f*
    caudate circuit, 690*f*, 691–692, 691*f*
    putamen circuit, 690–691, 690*f*, 691*f*
  neurotransmitters in, 692–693, 692*f*
  overall motor control by, 681
  patterns of motor activity and, 690–691, 695
  scaling of movements and, 692
  timing of movements and, 692
Basal metabolic rate (BMR), 863–864, 864*f*, 867
  in pregnancy, 1010
  testosterone and, 982
  thyroid hormones and, 907, 911, 912, 913*f*
    in hyperthyroidism, 916
    in hypothyroidism, 918
Base(s)
  as components of DNA, 27, 28, 28*f*, 29
  definition of, 379
  strong and weak, 379–380
Basement membrane, of capillaries, 177, 178*f*
Basilar fibers, of cochlea, 635
  hair cells and, 636*f*, 637, 637*f*
  traveling wave and, 635, 636
Basilar membrane, of cochlea, 634–635, 634*f*, 635*f*
  hair cells and, 637
  loudness and, 638
  sound frequency and, 638
  traveling wave along, 635, 635*f*, 636*f*
Basket cells, 685
Basophil erythroblasts, 415, 415*f*
Basophils, 423, 423*t*, 424*f*, 431
  allergies and, 443
  complement fragments and, 439, 439*f*
  eosinophil chemotactic factor of, 430
  heparin produced by, 431, 439, 457
Bathorhodopsin, 611–612, 611*f*
Bends. *See* Decompression sickness.
Beriberi, 853, 854
  cardiac failure associated with, 263, 264, 264*f*, 853
  cardiac output in, 232
  hypoxia in, 521
  peripheral vasodilation in, 194, 853
Beta adrenergic receptors, 733, 733*t*
  of bronchiolar smooth muscle, 473
  of cardiac muscle, sympathetic stimulation and, 120
  in coronary vessels, 248
  drugs acting on, 739
  potassium homeostasis and, 361–362
Beta blockers, 740
  for angina pectoris, 252
  hyperkalemia caused by, 361–362
Beta waves, 723*f*, 724–725, 724*f*, 725*f*
Beta-aminoisobutyricaciduria, 408
Beta-amyloid peptide, in Alzheimer's disease, 728
Beta-oxidation of fatty acids, 822, 822*f*, 839
Betz cells, 669–670. *See also* Pyramidal cells.
Bicarbonate. *See also* Sodium bicarbonate.
  in bile, 784, 785
  carbon dioxide transported as, 502–503, 502*f*
  in cerebrospinal fluid, at high altitude, 529
  diarrhea-related loss of, 392
Bicarbonate (*Continued*)
  gastric acid secretion and, 777–778, 778*f*
  in gastrointestinal mucus, 775
    duodenal, 786
  intestinal absorption of, 795
  intestinal secretion of
    in large intestine, 787, 795, 797
    in small intestine, 787, 795
  pancreatic secretion of, 780–782, 782*f*
    mucosal protection and, 800
    regulation of, 782–783, 783*f*
  in plasma
    carbon dioxide transport and, 413
    measurement of, 393–395, 394*f*
  renal excretion of, 389, 390
    in alkalosis, 392
  renal reabsorption of, 332–333, 332*f*, 385, 386–388, 386*f*, 387*f*
    carbonic anhydrase inhibitors and, 398
    factors affecting, 390–391, 390*t*
  in saliva, 774*f*, 775
  vomiting-related loss of, 393
Bicarbonate buffer system, 381–383, 382*f*
  intracellular fluid and, 383
Bicarbonate-chloride carrier protein, 502–503
Bile, 783–786
  composition of, 784–785, 784*t*
  excretion of calcium in, 840
  excretion of hormones in, 886
  functions of, 783, 785
  release into duodenum, 784*f*, 785
  secretion of, 783–784, 785
    secretin and, 784, 784*f*, 785
  storage and concentration of, 784, 784*f*, 785
Bile acids. *See also* Bile salts.
  cholesterol and, 827, 829
  functions of, 783
Bile canaliculi, 783–784, 837, 837*f*
Bile ducts, 783–784, 837, 837*f*
  obstruction of, 841–842
Bile salts. *See also* Bile acids.
  cholesterol and, 839
  cholic acid for, 827
  concentration in bile, 784, 784*t*
  enterohepatic circulation of, 785
  in fat digestion and absorption, 785, 792
Bilirubin, 419–420, 783, 840–842
  concentration in bile, 784, 784*t*
  concentration in plasma, 841
  conjugated, 840, 841–842, 841*f*
  fecal color and, 798
  formation and transformations of, 840–841, 841*f*
  jaundice and, 841–842
    in neonate, 1024
  in neonate, 1024, 1024*f*
  from transfusion reactions, 1025
  unconjugated, 840, 841–842, 841*f*
Biliverdin, 840
Binocular vision, 605, 605*f*. *See also* Stereopsis.
2,3-Biphosphoglycerate (BPG), 500, 500*f*
Bipolar cells, 609, 610*f*, 616–617, 617*f*
  transmitters at synapses of, 617
  two types of, 618, 619–620
  visual pathway and, 617, 617*f*
Bipolar disorder, 727
Bipolar limb leads, 124–126, 125*f*, 126*f*
  vectorial analysis of potentials in, 131, 131*f*
    atrial T wave, 133–134, 133*f*
    axes for, 130, 130*f*
    increased voltage in, 136*f*, 137
    mean electrical axis, 134–135, 135*f*
    P wave, 133, 133*f*
    QRS complex, 131–132, 132*f*
    T wave, 133, 133*f*
Bitemporal hemianopsia, 627
Bitter taste, 645–646, 646*t*, 647
Bladder. *See also* Micturition; Micturition reflex.
  anatomy of, physiologic, 306–308, 307*f*
  atonic, 310
  external sphincter of, 308, 308*f*, 310
  innervation of, 308, 308*f*
  internal sphincter of. *See* Urethra, posterior.
  irritation of, intestinal activity and, 772
  pressure changes in, 309, 309*f*
Blastocyst, 1004, 1004*f*, 1005*f*
  progesterone and, 1008–1009
Bleeding tendencies. *See also* Hemorrhage.
  in factor deficiencies, 457–458
  in thrombocytopenia, 458
Bleeding time, 460
Blind spot, 627
Blindness, in premature infant, 197–198, 1027
Blood. *See also* Extracellular fluid.
  cleansing of, by spleen, 175
  reservoirs of, 175, 175*f*
  viscosity of, 161–162, 163, 164
    anemia and, 420–421
    hematocrit and, 165, 165*f*
    mountain sickness and, 531
    plasma loss and, 279
    in polycythemia, 421
Blood cells, genesis of, 414–415, 414*f*. *See also* Leukocytes (white blood cells); Red blood cells (erythrocytes)
Blood coagulation. *See also* Clot *entries*; Hemostasis.
  abnormalities of
    with bleeding, 457–458
    with thromboembolism, 459
  clotting factors in, 452*t*, 453
    hepatic synthesis of, 840
  initiation of, 454–456, 455*f*, 456*f*
  mechanism of, 453–454
  in neonate, 1025
  outside the body, 460
  positive feedback in, 8, 9
  prevention of, in normal vascular system, 456–457
  in ruptured vessel, 452, 452*f*
  tests of, 460–461, 460*f*
Blood flow, 160–162. *See also* Circulation.
  arterial pressure and, 165–166, 165*f*, 166*f*
  cardiac output and, 159
  cerebral. *See* Cerebral blood flow.
  definition of, 160
  diameter of vessel and, 163–164, 163*f*
  in different tissues and organs, 191, 192*t*
  gastrointestinal. *See* Gastrointestinal tract, blood flow in.
  interstitial fluid $P_{CO_2}$ and, 497, 498*f*
  interstitial fluid $P_{O_2}$ and, 496–497, 496*f*
  laminar, 161, 161*f*
  in liver, 838
  metabolic oxygen use and, 501
  methods for measuring, 160–161, 160*f*, 161*f*
  in muscle. *See* Skeletal muscle, blood flow in.
  needs of tissues for, 191, 192–193
  pressure difference and, 159, 160
  pulmonary. *See* Pulmonary circulation.
  regulation of. *See* Blood flow control.
  renal. *See* Renal blood flow.
  resistance to. *See* Vascular resistance.
  in skin, heat loss and, 868, 868*f*
  in thyroid gland, 907
  thyroid hormones and, 913
  in total circulation, 160
  turbulent, 161–162, 161*f*
  units of, 160
  velocity of
    cross-sectional area and, 158
    parabolic profile for, 161, 161*f*
    turbulence and, 161–162

Blood flow control
humoral, 199–200
local, 191
acute, 191, 192–196, 192*f*, 193*f*
autoregulation in, 165–166, 165*f*, 194–195, 194*f*, 200, 217
cardiac output and, 230–231
long-term, 191–192, 196–198, 197*f*
tissue factors affecting, 97
tissue needs and, 158–159
Blood gases. *See also* Carbon dioxide partial pressure ($P_{CO_2}$); Oxygen partial pressure ($P_{O_2}$).
during exercise, 1037
measurement of, 515–516
Blood glucose
cortisol and, 928
in Cushing syndrome, 935–936
diagnosis of diabetes and, 952–953, 953*f*
glucagon and, 947–948, 948*f*
gluconeogenesis and, 839
hepatic buffering of, 839
hunger and, 766, 849
importance of regulation of, 949–950
insulin secretion and, 946, 946*f*, 947
in neonate, 1023, 1025
of diabetic mother, 1026
premature, 1027
normal level of, 817
renal blood flow and, 321
summary of regulation of, 949–950
urinary excretion and, 327
Blood pressure. *See also* Arterial blood pressure; Capillary pressure; Venous pressures.
definition of, 162
measurement of, high-fidelity, 162, 162*f*
in parts of circulation, 158, 159*f*
standard units of, 162
Blood transfusion, 280–281. *See also* Transfusion; Transfusion reactions.
blood types in, 445, 446*t*
Blood types
O-A-B, 445–447, 446*f*, 446*t*
Rh, 447–449
Blood typing, 446–447, 447*t*
Blood vessels. *See also* Arteries; Arterioles; Capillaries; Veins.
autonomic control of, 729–730, 730*f*, 731, 734*t*, 735
adrenal medullae in, 736
intrinsic tone of, 737
Blood volume, 287. *See also* Extracellular fluid volume.
antidiuretic hormone and, 357, 357*f*, 905
aortic valve disease and, 268
atrial natriuretic peptide and, 376
atrial reflexes and, 208
cardiac output and, 233, 238, 238*f*
conditions causing large increases in, 376–377
vs. extracellular fluid volume, 373, 373*f*
hemorrhage and. *See also* Hypovolemic shock.
compensatory mechanisms, 275–276
at high altitude, 529
in lungs, 157, 478–479
mean circulatory filling pressure and, 236, 236*f*
measurement of, 290
mitral valve disease and, 269
of neonate, 1024
in pregnancy, 1010, 1010*f*
regulation of, 371–373, 372*f*
testosterone and, 982
venous return and, 238, 238*f*
Blood-brain barrier, 748–749
Blood–cerebrospinal fluid barrier, 748–749
Blue weakness, 616
BMR. *See* Basal metabolic rate (BMR).
Body mass index (BMI), 850
Bohr effect, 500, 500*f*
double, 1006
fetal blood and, 1006
Bone, 957–960. *See also* Fractures.
calcification of, 958
vitamin D and, 962
calcium exchange with, 958, 967
in pregnancy, 1009
deposition and absorption of, 959–960, 959*f*
estrogenic effects on, 994
in fetus, 1020
growth hormone and, 900
somatomedins and, 900–901
growth mechanisms of, 900
hydroxyapatite in, 957, 958
organic matrix of, 957
parathyroid hormone and, 963–964
phosphate in extracellular fluid and, 958
radioactive substances in, 957–958
rickets and, 968
salts of, 957–958
strength of, 958, 960
structure of, 959–960, 960*f*
testosterone and, 982
thyroid hormones and, 912
in cretinism, 918
vitamin D and, 962
Bone fluid, 964
Bone marrow
B lymphocyte processing in, 435, 442
leukopenia and, 431
macrophages of, 427–428
response of, to inflammation, 429, 430, 430*f*
Bone marrow aplasia, 420
Bony labyrinth, 634, 674
Botulinum toxin, 85
Bowman's capsule, 305–306, 305*f*, 310–311, 311*f*, 312, 313*f*
pressure in, 314–315, 314*f*
Boyle's law, 535
BPG (2,3-biphosphoglycerate), 500, 500*f*
Bradycardia, sinus, 143–144, 143*f*
Bradykinin, 199, 200
in asthma, 520
glomerular filtration rate and, 319
in gut wall, 761
from mast cells and basophils, 431
as pain stimulus, 583, 584
in salivary glands, 776
Brain. *See also* Basal ganglia; Cerebellum; Cerebral cortex; Nervous system.
acceleration injury to, 746
activating systems of, 711–713
neurohormonal systems, 711, 712–713, 713*f*
reticular excitatory area, 711–712, 712*f*
blood flow in. *See* Cerebral blood flow.
capillaries of, tight junctions of, 178
carbon dioxide in blood and, 200
childhood development of, 1027–1028
glucose for, 949
insulin and, 942–943
growth of, thyroid hormones and, 912
interstitial fluid pressure in, 183
metabolism of, 749–750
reticular inhibitory area and, 712, 712*f*
vegetative functions of, 714, 715–717, 716*f*
Brain damage
Cheyne-Stokes breathing in, 512
circulatory arrest causing, 282
neurogenic shock caused by, 279–280
Brain edema, 749
in acute mountain sickness, 530
hyponatremia with, 295, 296*f*
negative acceleratory forces causing, 531–532
respiratory depression in, 512
treatment of, 749
Brain stem. *See also* Medulla; Pons.
autonomic control centers of, 739, 739*f*
basal ganglia input from, 692–693, 692*f*
cerebellar functions and, 686–687, 694
cerebellar input from, 683, 683*f*
cerebellar signals to, 684
cerebral activation by, 711–713
continuous excitatory signals in, 711–712, 712*f*
neurohormonal systems in, 711, 712–713, 713*f*
cerebral inhibition by, 712
chewing and, 763
feeding and, 847–848
functions of, 673
gastrointestinal reflexes and, 757
hypothalamus and, 715
limbic system and, 715
motor functions and, 673–674, 673*f*, 674*f*
anencephaly and, 678–679
gamma efferents in, 659, 660
stretch reflexes and, 660
pain pathways to, 586
salivatory nuclei in, 776, 776*f*
swallowing and, 764, 765
vestibular nuclei in, 678, 678*f*
vomiting center in, 803, 803*f*, 804
Brain waves. *See* Electroencephalogram (EEG).
Braxton Hicks contractions, 1012
Breasts
anatomy of, 1014*f*
development of, 1014
estrogens and, 994, 1014
of neonate, 1026
progesterone and, 995, 1014
Breathing. *See also* Respiration.
cardiac output curve and, 234, 234*f*
work of, 468
Broca's area, 668–669, 669*f*, 699*f*, 700, 704–705
Brodmann's areas, 574–575, 575*f*
Bronchi, 472–473
Bronchial circulation, 477
shunt blood and, 496, 496*f*
Bronchioles, 472–473
particles entrapped in, 474
Bronchospasm
in anaphylaxis, 443
in asthma, 444
Brown fat, 865, 873
Brown-Séquard syndrome, 590
Brunner glands, 786, 800
Brush border, intestinal, 790, 791, 794, 794*f*
Buccal glands, 775
Buffer nerves, from baroreceptors, 207
Buffer systems, 380–381
ammonia, 388–389, 389*f*
bicarbonate, 381–383, 382*f*
intracellular fluid and, 383
gastrointestinal mucus and, 775
isohydric principle and, 383–384
phosphate, 383, 388, 388*f*
proteins, 383–384
hemoglobin, 383, 413
respiratory, 385
Bulboreticular facilitatory region, 711
gamma efferents and, 659–660
stretch reflexes and, 660
Bulbourethral glands, 307*f*, 973, 973*f*, 979

Bulk flow
in artificial kidney, 409
into peritubular capillary, 323–324, 324*f*
Bumetanide, 331, 331*f*, 397
Bundle branch block
axis deviation in, 136–137, 136*f*, 137*f*
QRS prolongation in, 138, 142
T wave and, 142
Bundle branches, 115, 116*f*, 118. *See also* Purkinje fibers.
Bundle of His. *See* Atrioventricular (A-V) bundle.
Burns
plasma loss in, 279
water loss caused by, 285

**C**

C cells, thyroid, 966
C fibers, 563–564, 563*f*
analgesia system and, 587
cold receptors and, 592
pain sensation and, 584, 585, 586
visceral, 588
sympathetic, 729–730
warmth receptors and, 592
C peptide, 940, 940*f*
Cachexia, 852
Caffeine, 557
athletic performance and, 1040
Caisson disease. *See* Decompression sickness.
Cajal, interstitial cells of, 754
Calbindin, 962
Calcarine fissure, 623, 624, 624*f*
Calcitonin, 965*f*, 966
renal calcium reabsorption and, 368–369
Calcitriol, 304
Calcium, 856
action potential and, 64
in gastrointestinal smooth muscle, 754–755
blood coagulation and, 453, 453*f*, 454, 455, 455*f*, 456, 456*f*
prevention of, 460
in bone, 957
deposition of, 958
exchange with extracellular fluid, 958, 967
parathyroid hormone and, 963–964
in cardiac muscle
excitation-contraction coupling and, 103–104, 104*f*
sympathetic stimulation and, 120
exchangeable, 958, 967
excretion of, in bile, 840
exocytosis and, 21
of gastrointestinal secretions, 774
in extracellular fluid and plasma, 955–957, 957*f*
calcitonin and, 965*f*, 966
cardiac muscle contraction and, 103–104, 104*f*, 112
excess or deficiency of, 367, 856, 956, 956*f*
forms of, 955, 956*f*
as nerve membrane stabilizer, 69
normal range of, 7, 7*t*
parathyroid hormone and, 963–966, 963*f*, 965*f*, 967
regulation of, 367–368, 368*f*
in rickets, 968
of smooth muscle, 97–98
summary of, 966–967
vitamin D activation and, 961–962, 961*f*
fecal excretion of, 367, 368, 956–957, 957*f*
fetal accumulation of, 1020, 1020*f*
in gastrointestinal smooth muscle
action potential and, 754–755
tonic contraction and, 755
Calcium (*Continued*)
intestinal absorption of, 796, 956–957, 957*f*
parathyroid hormone and, 796, 964–965
vitamin D and, 796, 855, 962, 964–965
neonatal need for, 1025, 1026, 1027
in nonosseous tissues, 958
peptide hormone secretion and, 882
plasma protein binding of, 312
at postganglionic nerve endings, 732
renal excretion of, 368, 369*t*, 957, 957*f*
renal reabsorption of, 339, 368–369, 368*f*
parathyroid hormone and, 964
as second messenger, in hormone action, 890, 891
in skeletal muscle contraction, 75–76, 88–89, 88*f*, 89*f*
in smooth muscle, 93–94, 94*f*, 97–98
sodium channels and, 64, 69
sodium counter-transport of, 55, 55*f*
vasoconstriction induced by, 200
Calcium ATPase, 324–325
of cardiac muscle, 104, 104*f*
Calcium carbonate, of vestibular system, 675
Calcium ion channels. *See also* Calcium-sodium channels
of cardiac muscle, 102–103, 104*f*
hormone receptors and, 891
memory system of *Aplysia* and, 707, 708
of smooth muscle, 97
voltage-gated, 64
at neuromuscular junction, 83, 84*f*, 86
of pancreatic beta cells, 945, 945*f*
at presynaptic terminal, 548
of smooth muscle, 96
Calcium pumps, 54
of cardiac muscle, 104, 104*f*
renal, 368–369, 368*f*
of skeletal muscle, 74, 88–89, 88*f*, 89*f*
of smooth muscle, 97, 98
Calcium release channels, 88, 88*f*, 103
Calcium-sensing receptor (CaSR), 965
Calcium-sodium channels.
in cardiac muscle, 102–103
in gastrointestinal smooth muscle, 754–755
Calmodulin, 93–94, 94*f*
hormone action and, 891
Calorie, 862
Calorimeter, 862, 863
Calsequestrin, 88, 88*f*
cAMP. *See* Cyclic adenosine monophosphate (cAMP).
cAMP-dependent protein kinase, 889
Cancer
anorexia-cachexia in, 852
genetic mechanisms of, 40–41
Capacitance, vascular, 167. *See also* Vascular compliance.
sympathetic control of, 168
Capillaries
blood flow in
average, 179
intermittent character of, 178–179
velocity of, 158
blood volume in, 157
cerebral, 743, 743*f*, 745
barriers at, 748–749
edema and, 749
diffusion across walls of, 4–5, 4*f*, 179–180, 179*f*
concentration difference and, 180
molecular size and, 179–180, 180*t*
distance from any single cell, 4–5, 177
fluid filtration across, 181–186, 181*f*
excess, causing edema, 297
into potential spaces, 300
function of, 157
in gastrointestinal tract, pores of, 178
Capillaries (*Continued*)
glomerular. *See* Glomerular capillaries.
increase in number of, 197, 197*f*
at high altitude, 529
intercellular clefts of, 177–178, 178*f*
diffusion through, 179–180
lymphatic, 186*f*, 187, 187*f*, 188, 188*f*
pumping by, 188–189
organization of, 177, 178*f*
peritubular. *See* Peritubular capillaries
permeability decrease in, cortisol-induced, 930
permeability increase in
bradykinin-induced, 199
in circulatory shock, 277
edema caused by, 297
histamine-induced, 199–200
pores in, 157, 158, 177–178, 178*f*
diffusion through, 4–5, 179–180
fluid filtration and, 181
permeabilities for various molecules, 179–180, 180*t*
pressures in
gravity and, 173–174
hydrostatic. *See* Capillary pressure.
pulmonary, 158
systemic, 158
pulmonary. *See* Pulmonary capillaries.
of skeletal muscle, blood flow during exercise, 243
surface area of, 177
wall structure of, 177, 178*f*
Capillary filtration coefficient, 181, 185
Capillary fluid shift, for arterial pressure regulation, 227, 227*f*
Capillary pressure, 181, 181*f*, 184*t*, 185*t*
edema caused by increased in, 297
increased blood volume and, 238
lymph flow and, 188
measurement of, 181–182, 182*f*
Carbachol, 86
Carbaminohemoglobin, 503
Carbohydrates
absence of, fat utilization in, 823, 825
absorption of, 796
in athlete's diet, 1034, 1035, 1035*f*
in cell, 12, 13
of cell membrane, 14
dental caries and, 971
dietary sources of, 789–790
digestion of, 789–790, 790*f*
pancreatic enzyme for, 781, 790
as energy source. *See* Glucose, energy production from.
excess of, fat metabolism and, 825
in foods
energy available in, 843–844
metabolic utilization of, 844–845
growth hormone and, 899–900
metabolism of. *See also* Glucose.
insulin and, 941–943, 942*f*, 947
liver's functions in, 839
thyroid hormones and, 912
storage of. *See* Glycogen.
synthesis of, in Golgi apparatus, 20
triglycerides synthesized from, 824–825, 824*f*
Carbon dioxide
diffusing capacity for, 491–492, 492*f*
diffusion coefficient of, 487*t*
diffusion of. *See also* Diffusion, of gases.
through capillary membrane, 179
from cells to capillaries to alveoli, 497–498, 497*f*, 498*f*, 502
in extracellular fluid
acid-base balance and, 384
normal range of, 7*t*
regulation of, 6, 7

Carbon dioxide (*Continued*)
in large intestine, 804
lipid solubility of, 46
from metabolism
of carbohydrates, 812–813, 813*f*, 814, 816–817, 816*f*
mitochondrial, 22
placental diffusion of, 1007
removal by lungs, 5
respiratory control by, 507–508, 507*f*, 508*f*
transport in blood, 495, 502–504, 502*f*, 503*f*, 504*f*
pH change caused by, 504
in urea synthesis, 835
as vasoconstrictor, 200
as vasodilator, 97, 200
in skeletal muscle, 243–244
Carbon dioxide dissociation curve, 503, 503*f*
Carbon dioxide partial pressure ($P_{CO_2}$). *See also* Hypercapnia.
alveolar, 488–489, 489*f*
in deep-sea diving, 537
ventilation-perfusion ratio and, 492–494, 493*f*
blood
cerebral blood flow and, 743–744, 744*f*
chemoreceptors and, 208, 509
exercise and, 511, 511*f*, 1037
measurement of, 515–516
respiratory control and, 507–508, 508*f*, 510, 510*f*, 512–513, 512*f*
in extracellular fluid, 382, 384, 385
in acidosis, 390, 391, 392
in alkalosis, 390, 392
high levels of, 537
in interstitial fluid, 497–498, 498*f*
oxygen-hemoglobin dissociation curve and, 500, 500*f*
plasma measurement of, 393–395, 394*f*
solubility coefficient and, 486
Carbon monoxide
diffusing capacity for, 492, 492*f*
hemoglobin combination with, 501–502, 501*f*
Carbonate ions, in bone, 957–958
Carbonic acid
in bicarbonate buffer system, 32, 381
cerebral blood flow and, 744
intestinal bicarbonate absorption and, 795
pancreatic secretions and, 781, 782–783, 782*f*
in red blood cells, 502–503
Carbonic anhydrase
gastric acid secretion and, 777–778
in kidney, 381
bicarbonate reabsorption and, 386–387, 386*f*, 389*f*
pancreatic secretions and, 781, 782*f*
in red blood cells, 413, 502, 502*f*, 503
zinc in, 856
Carbonic anhydrase inhibitors, 398, 398*t*, 503
Carboxypolypeptidase, 781, 791
Carcinogens, 41
Cardiac. *See also* Heart.
Cardiac arrest, 153
circulatory arrest and, 281
Cardiac catheterization, premature contractions caused by, 146
Cardiac cycle, 104–107, 105*f*
current flows around heart in, 123–124, 124*f*
volume-pressure diagram during, 108–109, 108*f*, 109*f*
Cardiac failure, 255–264
acute, in anemia, 421
aortic valve lesions with, 268, 269
blood volume in, 376–377
Cardiac failure (*Continued*)
causes of, 255
chemical energy expended in, 109, 110
Cheyne-Stokes breathing in, 512
circulatory dynamics in, 255–258
acute stage, 255–256, 256*f*, 262, 262*f*
chronic stage, 256–257, 256*f*
compensated, 256*f*, 257, 262, 262*f*
decompensated, 257–258, 257*f*, 262–263, 263*f*
graphical analysis of, 262–264, 262*f*, 263*f*, 264*f*
definition of, 255
edema caused by, 298
efficiency of heart in, 110
extracellular fluid volume in, 375, 376–377
high-output, graphical analysis of, 263–264, 264*f*
hypertension and, 218
hypertrophy leading to, 272
left-sided
pulmonary circulation in, 478–479, 481
pulmonary edema in, 259, 482, 483
unilateral, 259
low-output, 259
peripheral edema in, 259–261, 260*f*
pulmonary edema in, 256
as acute edema, 259, 261
decompensated, 258
left-sided, 259
quantitative graphical analysis of, 262–264, 262*f*
in acute stage, 262, 262*f*
during compensation, 262, 262*f*
with decompensation, 262–263, 263*f*
in high-output failure, 263–264, 264*f*
red blood cell production in, 416
right-sided, emphysema leading to, 518
in thiamine deficiency, 263, 264, 264*f*, 853
unilateral, 259
Cardiac hypertrophy, 272. *See also* Ventricular hypertrophy.
athletic training and, 1039
cardiac output and, 231
in congenital heart disease, 272
after myocardial infarction, 256
in valvular heart disease, 272
Cardiac index, 229
age and, 229, 230*f*
Cardiac muscle, 101–104
action potentials in. *See* Action potential(s), cardiac.
contractile strength of
body temperature and, 112
exercise and, 245
sympathetic stimulation of, 111, 120, 203, 231
thyroid hormones and, 913
vagal stimulation and, 111, 203
contraction of
chemical energy for, 109–110
duration of, 104
efficiency of, 110
coronary artery arrangement in, 247, 247*f*
coronary blood flow control and, 247
excitation-contraction coupling in, 103–104, 104*f*
Frank-Starling mechanism and, 110, 111
histology of, 101, 102*f*
hypertrophy of, 272. *See also* Cardiac hypertrophy.
infarcted, 249–250
metabolism of, 248
recording electrical potentials from, 123–124, 124*f*
refractory period of, 103, 103*f*
shock-related lesions in, 277–278
Cardiac muscle (*Continued*)
vs. skeletal muscle, 102–104
spiraling layers of, 118
as syncytium, 101–102, 102*f*
three types of, 101
velocity of signal conduction in, 103
in atria, 117
by Purkinje fibers, 117
Cardiac output, 229
anemia and, 233, 420–421
arterial pressure and, 112, 112*f*, 216*f*, 217, 217*f*
with arteriovenous fistula, 232, 239, 239*f*, 240
blood volume and, 238, 238*f*
definition of, 160
during exercise, 210, 230, 230*f*, 232, 244, 245, 245*f*
athletic training and, 1038, 1038*f*, 1039, 1039*f*
at high altitude, 529
limits achievable, 231, 231*f*
measurement methods for, 240–241, 240*f*, 241*f*
after myocardial infarction, 250
of neonate, 1024
normal values of, 160, 229
pathologically high, 232–233, 233*f*
pathologically low, 232, 233–234, 233*f*
in pregnancy, 1010
regulation of
by local tissue flows, 159, 230–231, 234
by nervous system, 111, 111*f*, 232, 232*f*
quantitative analysis of, 234. *See also* Cardiac output curves; Venous return curves.
by venous return. *See* Venous return, cardiac output and.
shock and, 273
hypovolemic, 274–275, 274*f*
septic, 280
skeletal muscle contraction and, 209–210
sympathetic inhibition and, 239, 239*f*
sympathetic stimulation and, 238–239, 239*f*
thyroid hormones and, 913
total peripheral resistance and, 230–231, 230*f*
reduced, 232–233
volume-loading hypertension and, 219, 220*f*
Cardiac output curves, 231, 231*f*, 234–235
combinations of patterns of, 235, 235*f*
exercise and, 245, 245*f*
external pressure on heart and, 234, 234*f*, 235
in heart failure. *See* Cardiac failure, circulatory dynamics in.
in hypovolemic shock, 276, 276*f*
with simultaneous venous return curves, 238–240, 238*f*
Cardiac reserve, 257, 261–262, 261*f*
patent ductus arteriosus and, 270
in valvular disease, 269
Cardiac surgery, extracorporeal circulation during, 271–272
Cardiogenic shock, 233, 250, 259, 273. *See also* Circulatory shock.
Cardiopulmonary resuscitation (CPR), 151, 153
Cardiotachometer, 144
in sinus arrhythmia, 144, 144*f*
Cardiotonic drugs, 258, 261
Caries, dental, 971
fluorine and, 971
Carnitine, 822
Carotenoids, 853
Carotid bodies, 208, 507, 508, 508*f*, 509, 509*f*
high altitude and, 529
rhythmical output signal and, 568, 569*f*

Carotid sinus baroreceptors, 205–206, 206*f*, 207
Carotid sinus syndrome, 144
Carrier proteins, 14, 45, 46
  active transport and, 46, 46*f*, 52–53
  facilitated diffusion and, 46, 46*f*, 49–50, 49*f*
Carrier-mediated diffusion. *See* Facilitated diffusion.
Cartilage, growth hormone and, 900–901
Caspases, 40
CaSR (calcium-sensing receptor), 965
Catalases, 536–537
Cataracts, 604
Catecholamines. *See* Epinephrine; Norepinephrine.
Catechol-*O*-methyl transferase
  epinephrine degradation by, 732
  norepinephrine degradation by, 732
Caudate circuit, 690*f*, 691–692, 691*f*
Caudate nucleus, 670, 690, 690*f*, 691, 691*f*
  dopamine system and, 713, 713*f*
  Huntington's disease and, 694
  neurotransmitters in, 692–693, 692*f*
  Parkinson's disease and, 693
Caveolae
  of capillary endothelial cells, 178, 178*f*
  of smooth muscle fibers, 98, 98*f*
Caveolins, 178, 178*f*
CCK. *See* Cholecystokinin (CCK).
Cecum, ileocecal sphincter and, 770
Celiac disease, 801
Celiac ganglion, 729, 730*f*, 757
Cell(s), 3, 11–25, 11*f*, 12*f*
  basic characteristics common to, 3
  basic substances of, 11, 12
  compared to precellular life, 17–18, 18*f*
  cytoplasm of, 11, 11*f*, 14
  cytoskeleton of, 11, 16–17, 17*f*
  damaged, lysosomal removal of, 19–20
  functional systems of, 18–23
    for digestion, 19–20, 19*f*. *See also* Lysosomes.
    for energy extraction, 21–23, 22*f*
    for ingestion, 18–19, 18*f*
    for synthesis, 20–21, 20*f*
  life cycle of, 37
  locomotion of, 23–25, 23*f*, 24*f*
  membranous structures of, 13–14, 13*f*
  nuclear membrane of, 11, 11*f*, 13, 17, 17*f*
  nucleoli of, 12*f*, 17, 17*f*, 32
  nucleus of, 11, 11*f*, 17, 17*f*
    evolution of, 18
  number of, in human body, 3
  organelles of, 12, 12*f*, 14–17. *See also* Endoplasmic reticulum; Golgi apparatus; Lysosomes; Mitochondria; Peroxisomes.
  overall structure of, 11, 11*f*, 12, 12*f*
  secretory vesicles of, 16, 16*f*, 21
Cell death, apoptotic, 40
Cell differentiation, 39–40
Cell growth, 39
  of cancer cells, 41
Cell membrane, 11, 11*f*, 13–14, 13*f*, 45, 46*f*
  cholesterol in, 13, 14, 827
  diffusion through. *See* Diffusion through cell membrane.
  oxygen toxicity to, 537
  phospholipids in, 826, 827
  replenishment of, 21
Cell reproduction, 37–39, 38*f*
  control of, 39
Cell volume
  hypernatremia-related changes in, 296
  hyponatremia-related changes in, 295, 296*f*
  in intracellular edema, 296
  osmotic equilibrium and, 291–292, 292*f*
  sodium-potassium pump and, 53
Cell-mediated immunity, 433, 434, 435*f*, 439–440, 440*f*. *See also* T lymphocytes.
Cellulose, 790, 798
Cementum, 969, 969*f*, 970
  mineral exchange in, 971
Central fissure, of cerebral cortex, 575, 575*f*
Central nervous system (CNS). *See also* Brain; Spinal cord.
  childhood development of, 1027–1028
  fetal development of, 1020
  major levels of function in, 545–546
  thyroid hormones and, 913
    muscle tremor and, 913
Central nervous system ischemic response, 209, 210–211, 210*f*, 227, 227*f*
  in cardiac failure, acute stage, 255–256, 256*f*
  in hypovolemic shock, 274, 275
Central venous catheter, 174
Central venous pressure, 172. *See also* Right atrial pressure.
Centrifugal acceleratory forces, 531–532
Centrioles, 12*f*, 17, 38–39, 38*f*
Centromere, 38, 38*f*, 39
Centrosome, 38
Cephalic phase
  of gastric secretion, 779, 780*f*
  of pancreatic secretion, 782
Cephalins
  chemical structure of, 826, 826*f*
  thromboplastin and, 826
Cerebellum, 681–689
  anatomical folds of, 682, 682*f*
  anatomical functional areas of, 681–682, 682*f*
  auditory pathways and, 639
  ballistic movements and, 688
  basal ganglia and, 690*f*
  clinical abnormalities of, 689
    smooth progression of movements and, 688
  correction of motor errors by, 686
  damping function of, 687–688, 689
  deep nuclei of, 683–684, 684*f*, 685
  functional unit of, 684–685, 684*f*
  gamma efferents and, 659
  inhibitory cells in, 685, 686
  input pathways to, 682–683, 683*f*
  in integrated motor control, 694
  motor cortex fibers leading to, 670
  output signals from, 683–684, 684*f*
  overall motor control by, 681, 686–689, 687*f*
  representation of body in, 682, 682*f*
  turn-on and turn-off signals from, 685–686, 694
  vestibular system and, 677, 678, 678*f*
Cerebral blood flow, 743–746
  autoregulation of, 744–745, 745*f*
  blockage of, 745–746. *See also* Stroke.
  cessation of, 743
  in hypovolemic shock, 274–275
  local neuronal activity and, 744, 745*f*
  measurement of, 744
  microcirculation in, 745
  normal rate of, 743
  regulation of, 195, 743–745, 744*f*, 745*f*
  vessel architecture for, 743, 743*f*
Cerebral cortex, 545–546
  anatomic divisions of, 574–575, 575*f*
  brain stem excitatory signals and, 711–712, 712*f*
  connections between hemispheres of, 702, 705
  corticofugal signals from
    from primary visual cortex, 624
    sensory input and, 581–582
  dimensions of, 697
  equilibrium status and, 678
Cerebral cortex (*Continued*)
  functional areas of, 667, 668*f*, 698, 698*f*, 699*f*. *See also* Association areas.
    for facial recognition, 700–701, 700*f*
    in nondominant hemisphere, 702
  hearing and. *See* Auditory cortex.
  histologic structure of, 697, 698*f*
  language and, 699–700, 699*f*, 703–705, 704*f*. *See also* Speech.
  layers of, 697
  limbic, 714–715, 714*f*, 720
  motor control by. *See* Motor cortex.
  pain perception and, 586
  somatosensory. *See* Somatosensory cortex.
  thalamus and, 697–698, 698*f*
  thought and, 705–706
  vasomotor center controlled by, 204
  vision and. *See* Visual cortex.
Cerebral ischemia
  arterial pressure response to, 209
  vasomotor paralysis caused by, 279–280
Cerebrocerebellum, 686, 688–689
Cerebrospinal fluid (CSF), 746–749
  absorption of, 747
  barrier between blood and, 748–749
  bicarbonate in, at high altitude, 529
  cushioning function of, 746
  flow of, 746, 746*f*, 747
  formation of, 746, 747
  obstruction to flow of, 748
  osmolarity of, 747
    thirst and, 358
  perivascular spaces and, 746, 747, 747*f*
  spaces occupied by, 746, 746*f*
Cerebrospinal fluid pressure, 747–748
  decreased, headache caused by, 591
  elevated
    blood pressure response to, 209, 210–211, 210*f*
    papilledema secondary to, 748
    in pathological conditions, 748
    respiratory depression secondary to, 512
  measurement of, 748
  normal level of, 747
Cerebrovascular disease, dementia in, 728
CFU (colony-forming unit), 414*f*, 415
cGMP. *See* Cyclic guanosine monophosphate (cGMP).
Channels. *See* Ion channels; Protein channels.
Chemical gating. *See* Ligand-gated channels.
Chemical messengers, 881
Chemical pain stimuli, 583
  tissue damage and, 584
  visceral, 588
Chemical synapses, 546–547
Chemical thermogenesis, 873
Chemiosmotic mechanism, of ATP formation, 22, 814–815, 814*f*
  starting with fatty acids, 823
Chemoreceptor reflexes, 208
  in cardiac failure, acute stage, 255–256, 256*f*
  in integrated pressure response, 227, 227*f*
  oscillation of, 210
Chemoreceptor trigger zone, 803*f*, 804
Chemoreceptors, 208, 508–510, 508*f*, 509*f*, 559, 560*b*
  at high altitude, 529
Chemosensitive area, of respiratory center, 507–508, 507*f*
Chemotaxis
  ameboid movement and, 24
  complement protein C5a and, 439, 439*f*
  of eosinophils, 430
  of neutrophils and macrophages, 424*f*, 425, 428
Chenodeoxycholic acid, 785

Chest leads, 126, 126*f*
Chewing, 763
Chewing reflex, 763
Cheyne-Stokes breathing, 512–513, 512*f*
Chief cells
  gastric. *See* Peptic (chief) cells.
  parathyroid, 963, 963*f*
Child, growth and development of, 1027–1028, 1027*f*. *See also* Infant.
Chills, and fever, 876, 876*f*
Chloride. *See also* Sodium chloride.
  absorption of
    in large intestine, 795, 797
    in small intestine, 795
  anion gap and, 395
  in cerebrospinal fluid, 747
  diffusion through capillary pores, 179, 180*t*
  gastric acid secretion and, 777–778, 778*f*
  intestinal absorption of, 794, 795, 795*f*, 797
  intestinal water secretion and, 787
  neuronal somal membrane and, 552, 552*f*, 553
  plasma concentration of, with reduced GFR, 404, 405*f*
  in red blood cells, 502–503
  renal reabsorption of, 328
  in saliva, 774*f*, 775, 776
  in sweat gland secretions, 870–871
Chloride ion channels
  intestinal, 795
    diarrhea and, 796
  of postsynaptic neuronal membrane, 548, 550, 554
  presynaptic inhibition and, 554
Chloride shift, 502–503
Chloride-bicarbonate exchanger, 795
Chloride-iodide counter-transporter, 908
Cholecalciferol. *See* Vitamin D.
Cholecystokinin (CCK), 758, 758*t*
  food intake and, 846, 846*f*, 847*f*, 848
  gallbladder emptying and, 768, 785, 784*f*
  molecular structure of, 780
  pancreatic secretions and, 782, 783
  small intestine peristalsis and, 769
  stomach emptying and, 768
Cholera, 796, 802
Cholesterol, 826–827
  absorption of, bile salts and, 785
  adrenocortical hormone synthesis from, 922, 923*f*
  in bile, 783, 784, 784*t*, 786
    gallstones and, 786, 786*f*
  bile salts synthesized from, 785
  blood level of
    atherosclerosis and, 828, 829
    control of, 827
    insulin and, 944
    thyroid hormones and, 912, 918
  of capillary membrane, 178, 178*f*
  of cell membranes, 13, 14, 827
  in chylomicron remnants, 820
  in chylomicrons, 819
  dietary, 792
  endogenous, 826, 827
  genetic disorders affecting, 827
  intestinal absorption of, 793
  as lipid, 819
  in lipoproteins, 821, 821*t*
  in seminiferous tubules, 977
  steroid hormone synthesis from, 827, 882
  structure of, 826*f*, 827
  synthesis of, 826–827
    in endoplasmic reticulum, 20
    in liver, 822, 826, 839
  uses of, 827
Cholesterol desmolase, 922, 923*f*
Cholesterol ester hydrolase, 792–793
Cholesterol esterase, 781
Cholesterol esters, 826
  dietary, 792
  digestion of, 792–793
  steroid synthesis from, 882
Cholic acid, 785, 827
Choline, in lecithin synthesis, 826
Choline acetyltransferase, 551, 732
Cholinergic drugs, 740
Cholinergic fibers, 731–732
  to sweat glands, 870
Cholinesterase, 551
Chondroitin sulfate, 20
Chorda tympani, 647, 648*f*
Chordae tendineae, 107, 107*f*
Chorea, 691
Choroid, 611
Choroid plexus, 746, 747, 747*f*
  barriers at, 748–749
Chromatic aberration, 631
Chromatids, 38–39
Chromatin material, 17, 17*f*
Chromosomes, 17, 38
  transcriptional regulation and, 36, 38
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ventilation-perfusion abnormalities in, 494
Chylomicron remnants, 820, 820*f*
Chylomicrons
  formation of, 797, 819
  pathways involving, 820*f*
  removal from blood, 819–820
  transport of, 819
Chyme
  in colon, 770, 797
  in small intestine, 768, 769, 770, 781, 782
    cholecystokinin and, 783
    water absorption and, 794
  in stomach, 765, 766, 767–768
Chymotrypsin, 781, 791
Chymotrypsinogen, 781
Cilia, 24–25, 24*f*. *See also* Stereocilia.
  of fallopian tubes, 993–994, 1003, 1004
  of respiratory epithelium, 473
  of vestibular hair cells, 675, 675*f*, 676
Ciliary body, aqueous humor formed by, 606, 606*f*
Ciliary ganglion, 631, 631*f*
Ciliary muscle
  control of, 601, 631–632, 734*t*, 735
  innervation of, 631
Ciliary processes, 606, 606*f*
Circle of Willis, 743
Circulation. *See also* Blood flow; Systemic circulation.
  basic principles of, 4, 4*f*, 158–159
  fetal, 1022–1023, 1022*f*
  microcirculation, 177–178, 178*f*
  neonatal
    readjustments in, 1022–1023
    special problems in, 1024, 1024*f*
  nervous regulation of, 201–204, 202*f*, 204*f*. *See also* Arterial blood pressure control, nervous.
  parts of, 157, 158*f*
    cross-sectional areas of, 157, 158, 158*t*
    pressures in, 158, 159*f*
    volumes of blood in, 157, 158*f*
Circulatory arrest, 281–282
  vasomotor failure in, 277
Circulatory shock, 234, 273–282. *See also* Cardiogenic shock.
  in aldosterone deficiency, 925
  anaphylactic, 280
    sympathomimetic drugs for, 281
  arterial pressure in, 273
Circulatory shock (*Continued*)
  causes of, 273
  circulatory arrest and, 281
  definition of, 273
  gastrointestinal vasoconstriction during, 762
  heatstroke with, 876
  hemorrhagic. *See* Hypovolemic shock.
  histamine-induced, 280
  hypovolemic. *See* Hypovolemic shock
  neurogenic, 279–280
    sympathomimetic drugs for, 281
  renal ischemia in, 401
  septic, 280
  stages of, 274
  tissue deterioration in, 273–274, 277–278, 278*f*
  treatment of, 280–281
Circulatory system, 4–5, 4*f*
Circus movement, 149–150, 149*f*, 152
  after myocardial infarction, 251
Cirrhosis, 838
  edema in, 298, 377–378, 833
Citrate
  as anticoagulant, 456, 460
  phosphofructokinase inhibition by, 815
  vasodilation caused by, 200
Citric acid, in seminal vesicles, 976
Citric acid cycle, 22, 813–814, 813*f*, 815
  acetoacetic acid and, 823
  amino acid degradation products in, 835
  fatty acid oxidation and, 822–823
  fatty acid synthesis and, 825
    with excess glucose, 943
Clathrin, 18–19, 18*f*
  at neuromuscular junction, 86
Clearance methods, renal, 340–343, 340*t*, 341*f*, 342*f*, 343*t*
Climacteric, male, 984
Climbing fibers, 684, 684*f*, 685, 686
Clonus, 660, 660*f*
Clostridial infections, hyperbaric oxygen therapy for, 540
Clot dissolution or fibrous organization, 453
Clot formation, 452, 452*f*, 454. *See also* Blood coagulation.
  outside the body, 460
Clot lysis, 457
Clot retraction, 452, 452*f*, 454
  thrombocytopenia and, 458
Clotting factors, 452, 452*t*, 453
  deficiencies of, 457–458
  initiation of coagulation and, 454–456, 455*f*, 456*f*
Clotting time, 460
CNS. *See* Central nervous system (CNS).
Coagulation. *See* Blood coagulation.
Coated pits, 18–19, 18*f*
  adrenocortical hormone synthesis and, 922
  at neuromuscular junction, 86
Cobalamin. *See* Vitamin $B_{12}$.
Cocaine- and amphetamine-related transcript, 846, 847*f*
Cochlea. *See* Hearing, cochlea in.
Cochlear nerve, 634*f*, 636–637, 636*f*, 638
Cochlear nuclei, 639, 639*f*
Codons, 29*f*, 30, 31–32, 31*t*, 32*f*
Coenzyme A. *See* Acetyl coenzyme A (acetyl-CoA).
Colchicine, 39
Cold environment, 877. *See also* Temperature, body.
  acclimatization to, 873
  thyroid-stimulating hormone and, 915
Cold receptors, 592–593, 592*f*. *See also* Thermoreceptive senses.
Cold-sensitive neurons, 871
Colitis, ulcerative, 771, 802–803

Collagen
ascorbic acid and, 855
of bone, 957, 958
digestion of, 791
of lungs, 467
of sarcolemma, 71
of teeth, 970
Collagen fiber bundles, 180, 180*f*, 181
Collateral circulation, 198
in heart, 249, 249*f*
Collecting duct, 306, 306*f*, 307*f*
transport properties of, 333–334, 333*f*
urine concentration and, 348*t*, 350, 350*f*, 352*f*, 353
Collecting tubule, 306, 306*f*, 332–333, 332*f*, 333*f*
aldosterone and, 337
urine concentration and, 346, 346*f*, 348*t*, 352*f*, 353
Colloid, of thyroid gland, 907, 907*f*, 908, 909
Colloid goiter, 917
Colloid osmotic pressure. *See also* Osmotic pressure
interstitial fluid, 181, 181*f*, 184, 184*t*, 185*t*
in lungs, 481, 482*t*
lymph flow and, 188, 189
plasma, 181, 181*f*, 184, 184*t*, 185*t*
albumin and, 184, 184*t*, 833
lymph flow and, 188
plasma substitutes and, 281
reabsorption in kidney and, 335–337, 335*f*, 336*t*, 337*f*
Colon. *See* Large intestine (colon).
Colonoileal reflex, 757
Colony-forming unit (CFU), 414*f*, 415
Color blindness, 616, 616*f*
Color blobs, 625, 625*f*
Color vision, 615–616, 615*f*, 616*f*
dorsal lateral geniculate nucleus and, 624
ganglion cells in, 619, 620–621
pigments in, 609, 614, 614*f*
visual cortex and, 624*f*, 625, 625*f*, 626, 627
white light and, 616
Colostrum, 1014
Coma
hepatic, 835
vs. sleep, 721
Committed stem cells, 414, 415, 423–424
Compensatory pause, 146
Complement system, 433, 438–439, 439*f*
opsonization and, 425
Complete atrioventricular block, 145, 145*f*
Complete protein, 835
Complex cells, of visual cortex, 626, 627
Complex spike, 684
Compliance, pulmonary
of lungs, 467, 467*f*
of lungs plus thorax, 468
Compliance, vascular. *See* Vascular compliance.
Conceptus, 1005
Concussion, brain edema secondary to, 749
Conductance of blood vessels, 163
in parallel circuit, 164
Conduction system. *See* Heart, excitatory and conductive system of
Conductive heat loss, 869, 869*f*
clothing and, 869–870
in water, 869
Cones, 609
of central fovea, 619
color blindness and, 616
dark adaptation by, 614–615
electrotonic conduction in, 617–618
neural circuitry and, 616–617, 617*f*
pathway to ganglion cells, 617, 617*f*
neurotransmitter released by, 617
number of, 619
Cones (*Continued*)
photochemistry of, 611, 613, 613*f*, 614, 614*f*
spectral sensitivities of, 615, 615*f*
structure of, 609, 610*f*
Congenital heart disease. *See also* Patent ductus arteriosus
axis deviation in, 135–136, 136*f*
cardiac hypertrophy in, 272
causes of, 271
circulatory dynamics in, 269–271, 270*f*, 271*f*
valvular, 267
Conn syndrome. *See* Aldosteronism, primary
Connecting tubule, 306, 306*f*
Consciousness, 706
Constipation, 802
Constricted lung diseases, 516, 516*f*
Constrictor waves, gastric, 766
Contact junctions, of smooth muscle, 95
Contact lenses, 604
Contraception
hormonal, 1001
rhythm method of, 1001
Contractility, cardiac. *See* Cardiac muscle, contractile strength of.
Contrecoup injury, 746
Control systems of body, 6–9. *See also* Feedback; Homeostasis.
adaptive, 9
for arterial blood pressure, 6, 7–8. *See also* Arterial blood pressure control.
for extracellular fluid characteristics, 7
carbon dioxide concentration, 6, 7
oxygen concentration, 6
gain of, 7–8
Convective heat loss, 869, 869*f*
clothing and, 869–870
in water, 869
wind and, 869
Convergence, in neuronal pathways, 566, 566*f*
Converting enzyme, 220–221, 220*f*
COPD (chronic obstructive pulmonary disease), ventilation-perfusion abnormalities in, 494
Cord righting reflex, 664
Cordotomy, 586
Corona radiata, 989*f*, 990, 1003, 1004*f*
Coronary arteries, 246, 246*f*
acute occlusion of, 248–249. *See also* Myocardial infarction.
causes of death after, 250–251
collateral circulation and, 249, 251, 256
arrangement within cardiac muscle, 247, 247*f*
collateral circulation involving, 249, 249*f*
Coronary artery bypass surgery, 252, 259
Coronary artery disease, 246, 248–250
catheter-based treatment of, 253, 259
pain in, 252. *See also* Angina pectoris.
Coronary artery spasm, 249
Coronary blood flow
control of, 247–248
adenosine in, 193
epicardial vs. subendocardial, 247, 247*f*
during exercise, 246
in hypovolemic shock, 274–275, 276
phasic changes in, 246, 246*f*
at rest, 246
Coronary blood supply, 246, 246*f*
Coronary embolus, 248–249
Coronary steal, 251–252
Coronary thrombosis, 248–249
collateral development following, 198
spasm leading to, 249
Coronary venous blood flow, 246
Corpus albicans, 991
Corpus callosum, 702, 705
Corpus luteum, 989*f*, 990–991
inhibin secreted by, 991, 997
in pregnancy, 1008
relaxin secreted by, 1009
Cortical level of nervous system, 545–546
Cortical nephrons, 306, 307*f*
Corticofugal signals, 581–582
from primary visual cortex, 624
Corticopontocerebellar tract, 682, 687
Corticorubral tract, 670–671, 671*f*
Corticospinal (pyramidal) tract, 655*f*, 656, 669–670, 670*f*
cerebellum and, 687, 687*f*
corticorubrospinal pathway and, 670–671
lesions in, 673
Corticosteroids. *See* Adrenocortical hormones.
Corticosterone
activity of, 928
properties of, 922, 924*t*
synthesis of, 922, 923*f*
Corticotropes, 896, 896*t*, 897, 933–934
Corticotropin. *See* Adrenocorticotropic hormone (ACTH; corticotropin)
Corticotropin-releasing factor (CRF). *See* Corticotropin-releasing hormone (CRH).
Corticotropin-releasing hormone (CRH), 898, 898*t*, 931–932
appetite suppression by, 849
Cortisol, 921
anti-inflammatory effects of, 930–931
in allergic reactions, 931
carbohydrate metabolism and, 928
chemical formula of, 922, 923*f*
circadian rhythm of secretion, 933, 933*f*
concentration in blood, 924
deficiency of, 934
excess of, 935–936
fat metabolism and, 929
gluconeogenesis and, 817
insulin secretion and, 947
lymphocytopenia caused by, 931
mechanism of action, 931
mineralocorticoid activity of, 924–925
plasma protein binding of, 923
properties of, 922, 924*t*
protein metabolism and, 928–929
regulation of, by ACTH, 931–934, 932*f*
stress and, 929, 930, 930*f*
synthesis of, 922, 923*f*
Cortisol-binding globulin, 923
Cortisone, 922, 924*t*
Co-transport, 54–55, 55*f*. *See also* Sodium co-transport.
renal tubular, 325–326, 326*f*
Cough reflex, 473, 512
Coumarins, 459–460
Counter-transport, 54, 55, 55*f*
renal tubular, 326, 326*f*
Coup injury, 746
Coupled chemical reactions, 809
Cowper glands. *See* Bulbourethral glands.
CPR (cardiopulmonary resuscitation), 151, 153
Cramp, muscle, 665
Cramping pain, visceral, 588–589
Creatine phosphate. *See* Phosphocreatine.
Creatinine
chronic renal failure and, 406
excretion of, 329
with reduced GFR, 404, 405*f*
placental diffusion of, 1007
plasma concentration of, 341, 341*f*, 342*f*
with reduced GFR, 404, 405*f*
Creatinine clearance, 341
Cretinism, 918, 1026
CRF (corticotropin-releasing factor). *See* Corticotropin-releasing hormone (CRH).

CRH (corticotropin-releasing hormone), 898, 898*t*, 931–932
appetite suppression by, 849
Cribriform plate, 651
Crisis, febrile, 876, 876*f*
Crista ampullaris, 675*f*, 676, 676*f*, 677
Critical closing pressure, 166, 166*f*
Crossed extensor reflex, 663, 663*f*
Crown, of tooth, 969, 969*f*
Cryptorchidism, 977–978
Crypts of Lieberkühn, 773, 786–787, 786*f*
of large intestine, 787
extreme diarrhea and, 796, 802
CSF. *See* Cerebrospinal fluid (CSF).
Cupula, 676, 676*f*, 677
Curare, 85
Curariform drugs, 86
Current of injury, 138–141
fibrillation tendency and, 250–251
J point and, 138–140, 139*f*
myocardial ischemia or infarction and, 138, 140–141, 140*f*, 141*f*
QRS complex and, 138, 139*f*
Cushing disease, 935
Cushing reaction, 209
Cushing syndrome, 935–936, 935*f*
diabetes mellitus in, 952
ketosis in, 825
osteoporosis in, 969
Cyanide poisoning, 521
Cyanosis, 521–522
Cyclic adenosine monophosphate (cAMP). *See also* Adenylyl cyclase.
ACTH and, 932
adrenergic or cholinergic receptors and, 733
aldosterone and, 927
antidiuretic hormone and, 905
chloride channels and, 796
glucagon and, 948
gonadotropic hormones and, 983, 988–989
growth hormone and, 902
hormonal activity and, 889–890, 889*b*, 890*f*
hormone secretion and, 882
memory and, 707–708
in olfactory cilium, 649, 649*f*
parathyroid hormone and, 964–965
phosphorylase activation and, 36, 812
in postsynaptic neuron, 549, 549*f*
as second messenger, 888
in smooth muscle, 97
thyroid hormone and, 914
Cyclic guanosine monophosphate (cGMP)
nitric oxide and, 195, 196
penile erection and, 978–979
phosphodiesterase-5 inhibitors and, 196, 986
photoreceptor sodium channels and, 612–613, 612*f*, 613–614, 613*f*
in postsynaptic neuron, 549, 549*f*
in smooth muscle, 97
Cyclosporine, for immunosuppression, in transplantation, 449
Cystic duct, 783–784
Cystinuria, essential, 408
Cystitis, 403–404
Cystometrogram, 309, 309*f*
Cytochrome oxidase, 814
cyanide poisoning and, 521
Cytochromes, of electron transport chain, 814
Cytokines, 881
enzyme-linked receptors for, 888
fever and, 875–876
Cytosine, 27, 28, 28*f*, 30, 31*t*
Cytoskeleton, 11, 16–17, 17*f*
Cytosol, 14
Cytotoxic T cells, 440, 441, 441*f*

**D**

DAG (diacylglycerol), 890
Dark adaptation curve, 614–615, 614*f*
Dead space
anatomic, 471–472
physiologic, 471–472, 493, 494
Dead space air, expired air and, 489, 489*f*
Dead space volume, 471, 471*f*
Deafness, 642, 642*f*
Deamination of amino acids, 834–835, 839
Decarboxylases, 814
Decerebrate rigidity, 674
Decibel unit, 638–639, 638*f*
Decidua, 1005
Decidual cells, 1005, 1008
Declarative memory, 706
Decompression sickness, 537, 538–539, 538*f*
Decremental conduction, 556, 556*f*
Deep cerebellar nuclei, 683–684, 684*f*, 685, 688
lesions of, 689
Deep nuclear cells, 684–685, 684*f*, 687
Deep receptors, 560*b*, 580
Deep sensations, 571
Deep-sea diving, 535–540
decompression after, 537–539
depth of
gas volume vs., 535
pressure vs., 535, 536*f*
high partial pressures in, 535–539
of carbon dioxide, 537
of nitrogen, 535
of oxygen, 499, 535–537, 536*f*
with SCUBA apparatus, 539, 539*f*
Defecation, 771–772
parasympathetic stimulation and, 787
Defecation reflexes, 771–772, 771*f*, 803
parasympathetic, 738, 757, 771, 771*f*
spinal, 757
Defibrillation
atrial, 152
ventricular, 151, 151*f*
in cardiopulmonary resuscitation, 151
Deglutition. *See* Swallowing.
Dehydration
aldosterone secretion in, 795
in diabetes mellitus, 950
diarrhea with, 796
hypernatremia caused by, 295, 295*t*
in hyponatremia, 294–295, 295*t*
hypovolemic shock in, 279
fluid therapy for, 280
in neonate, 1024
Dehydroepiandrosterone (DHEA), 922, 923*f*, 924*t*, 934, 980
placental estrogen synthesis from, 1008
Dehydrogenases, 813, 814, 815
Deiodinase, 909
deficiency of, 917
Delayed compliance of vessels, 168, 168*f*
Delayed-reaction allergy, 443
Delta waves, 723*f*, 724–725, 725*f*
Dementia, 726
in Alzheimer's disease, 727–728
cerebrovascular disease and, 728
in Huntington's disease, 694
Demyelination
osmotic-mediated, 295
in vitamin $B_{12}$ deficiency, 854
Dendrites, 543, 544*f*, 547, 547*f*
excitation and inhibition transmitted by, 555–556, 556*f*
Dendritic cells, 440
Denervation, of skeletal muscle, 82
Denervation supersensitivity, 737, 737*f*
Dense bars, of neuromuscular junction, 83, 84*f*
Dense bodies, of smooth muscle, 92, 92*f*
Dental lamina, 970–971
Dentate nucleus, 683, 684, 684*f*, 688
lesions of, 689
Dentin, 969, 969*f*, 970
caries and, 971
development of, 970, 970*f*
mineral exchange in, 971
Dentinal tubules, 970
Deoxycorticosterone, 922, 923*f*, 924*t*
Deoxyribonucleic acid. *See* DNA (deoxyribonucleic acid).
Deoxyribose, 27, 28*f*
Depolarization, of action potential, 61, 61*f*, 64–65
calcium channels and, 64
Depolarization waves, 121–123, 122*f*. *See also* P wave; QRS complex.
current flow in chest and, 124, 124*f*
slow conduction of, T wave and, 142
L-Deprenyl, 693
Depression, mental, 726–727
Depth of focus, 602, 602*f*
Depth perception, 605, 605*f*, 630
Dermatomes, 582, 582*f*
Desmopressin, 354–355
Detoxification, enzymes for, 20
Detrusor muscle, 306–308, 307*f*, 309
micturition reflex and, 309
parasympathetic fibers to, 308
Deuteranope, 616
Dexamethasone, 922–923, 924*t*
Dexamethasone suppression test, 935
Dextran solution, 281
α-Dextrinase, 790
DHEA. *See* Dehydroepiandrosterone (DHEA).
Diabetes insipidus, 295
central, 354
nephrogenic, 354–355, 408
Diabetes mellitus, 939, 950–954
acidosis in, 393
arteriosclerosis and, 953
atherosclerosis and, 829
brain metabolism in, 749–750
diagnosis of, 952–953, 953*f*
end-stage renal disease caused by, 402, 403
fatty acids in blood in, 821
gigantism with, 903
glomerular filtration rate in, 321
hyperkalemia in, 361
ketosis in, 823
maternal, 1026
metabolic utilization of nutrients in, 845
triglycerides in liver in, 822
type I, 950–951
C peptide in, 940
clinical characteristics of, 952*t*
fetal morbidity in mothers with, 1026
treatment of, 953
type II, 950, 951–952
clinical characteristics of, 952*t*
large babies of mothers with, 1026
treatment of, 953
urinary glucose excretion in, 327
urine output in, 397
Diacylglycerol (DAG), 890
Dialysis, renal, 409–410, 409*f*
hypertension associated with, 219
Dialyzing fluid, 409–410, 410*t*
Diapedesis, 415
by lymphocytes, 425
by monocytes, 425
by neutrophils, 424*f*, 425, 428, 429*f*
Diarrhea, 802–803
calcium loss in, 966
hyponatremia caused by, 294–295
intestinal absorption capacity and, 797–798

Diarrhea (*Continued*)
metabolic acidosis caused by, 392
psychogenic, 802
as response to irritation, 787
severe, 796, 797–798
Diastole, 105, 105*f*
duration of, heart rate and, 105
filling of ventricles during, 105*f*, 106
Diastolic blood pressure, 158, 168
age-related increase in, 171, 171*f*
measurement of, 170–171, 170*f*
Diastolic pressure curve, 108, 108*f*
Dicer enzyme, 32–33, 33*f*
Diet. *See* Food intake.
Differentiation, cellular, 39–40
Differentiation inducers, of hematopoietic stem cells, 415
Diffuse junctions, of smooth muscle, 94–95
Diffusing capacity, 491–492, 492*f*
at high altitude, 529
Diffusion
of gases. *See also* Carbon dioxide, diffusion of; Oxygen, diffusion of.
physics of, 485–487, 486*f*
through respiratory membrane, 485, 486, 487, 489–492, 492*f*
as molecular and ionic motion, 46
osmosis and, 290
Diffusion across capillary walls, 4–5, 4*f*, 179–180, 179*f*
concentration difference and, 180
molecular size and, 179–180, 180*t*
Diffusion coefficient of a gas, 487, 487*t*
respiratory membrane and, 490–491
Diffusion potential, 57–58, 57*f*
resting membrane potential and, 60, 60*f*
Diffusion through cell membrane, 18, 45, 46–47, 46*f*. *See also* Ion channels; Protein channels.
vs. active transport, 45–46
facilitated, 46, 46*f*, 49–50, 49*f*
in glucose reabsorption, 326, 326*f*
in sodium reabsorption, 325
in pores and channels, 46–48, 46*f*, 47*f*, 48*f*, 49*f*
rate of, 49, 49*f*
factors affecting, 50–51, 50*f*
simple, 46, 46*f*
vs. facilitated diffusion, 49, 49*f*
of water, 46, 47, 51–52, 51*f*
Diffusion through interstitium, 180–181
Diffusion through respiratory membrane, 485, 486, 487, 489–492, 492*f*. *See also* Carbon dioxide, diffusion of; Oxygen, diffusion of.
Digestion, 789–793
of carbohydrates, 789–790, 790*f*
pancreatic enzyme for, 781, 790
of fats, 789, 791–793, 791*f*
of proteins, 789, 790–791, 791*f*
enterogastric reflexes and, 767, 768
pancreatic enzymes in, 781, 791
Digestive enzymes, 773
gastric. *See* Pepsin.
intestinal, 787, 790
pancreatic, 780–781
carbohydrates and, 781, 790
cholecystokinin and, 783
fats and, 781, 792–793, 792*f*
loss of, 801
optimal pH for, 783
phases of secretion, 782
proteins and, 781, 791, 791*f*
regulation of, 782–783, 783*f*
salivary, 774*f*, 775, 790
Digestive vesicle, 19, 19*f*, 426
Digitalis
in cardiogenic shock, 259
diuresis caused by, 263
in heart failure, 258
with acute pulmonary edema, 261
decompensated, 263, 263*f*
ventricular tachycardia caused by, 149
Digitalis toxicity, T-wave changes in, 142, 142*f*
Dihydropyridine receptors, 88, 88*f*
Dihydrotestosterone, 979, 980, 982–983
chemical structure of, 980*f*
Diisopropyl fluorophosphate, 86
Diopters, 600, 600*f*
Dipeptidases, 791
Disaccharides
dietary sources of, 789–790
digestion of, 787, 789, 790, 790*f*
Discharge zone, 565–566, 565*f*
Disse, spaces of, 837, 837*f*, 838
Disseminated intravascular coagulation, 459
in septic shock, 280
Dissociation constant, 381
Distal tubule, 306, 306*f*. *See also* Macula densa.
calcium reabsorption in, 368–369
diluting segment of, 331
potassium secretion by, 364, 366, 366*f*
transport properties of, 331–333, 332*f*, 333*f*
urine concentration and, 346, 346*f*, 348*t*, 350, 350*f*, 352*f*, 353
Distensibility, vascular, 167–168, 168*f*. *See also* Vascular compliance.
Diuretics, 397–399, 398*f*, 398*t*
for essential hypertension, 226
in heart failure, 258
with acute pulmonary edema, 261
hyponatremia caused by, 294–295
metabolic alkalosis caused by, 393
Divergence, in neuronal pathways, 566, 566*f*
Diving. *See* Deep-sea diving.
DNA (deoxyribonucleic acid), 27, 27*f*. *See also* Transcription.
methylation of, 36
mitochondrial, 16
nuclear location of, 17, 17*f*
replication of, 37–38
structure of, 27–29, 28*f*, 29*f*
viral, 18
DNA ligase, 37–38
DNA polymerase, 37–38
DNA proofreading, 37–38
DNA repair, 37–38
Dominant hemisphere, 701–702
corpus callosum and, 705
Donnan effect, 184, 287
L-Dopa, 693, 727
Dopamine
in basal ganglia, 692–693, 692*f*
Parkinson's disease and, 693
as central nervous system transmitter, 551
in norepinephrine synthesis, 732
prolactin secretion and, 1015
schizophrenia and, 727
Dopamine system, in brain, 712, 713, 713*f*
Doppler flowmeter, 160–161, 161*f*
Dorsal column–medial lemniscal system, 573–580
anatomy of, 573–574, 573*f*, 574*f*, 575*f*
overview of, 573
position sense and, 580
rapidly changing sensations in, 579
signal transmission and analysis in, 577–579, 578*f*
spatial orientation of fibers in, 574
types of sensations in, 573
Dorsal lateral geniculate nucleus, 623–624, 623*f*
Dorsal respiratory group, 505–506, 506*f*
Down syndrome, Alzheimer's disease characteristics in, 728
Dreaming, 712–713, 721
Drinking, threshold for, 358
Dropped beats, 145, 145*f*
Ductus arteriosus, 269–270, 270*f*, 1022, 1022*f*. *See also* Patent ductus arteriosus.
closure of, 270, 1023
Ductus venosus, 1022, 1022*f*, 1023
Duodenocolic reflex, 771
Duodenum. *See also* Small intestine.
mucus secreted in, 786
peptic ulcer of, 800, 800*f*, 801
stomach emptying and, 767–768
Dural sinuses, negative pressure in, 173
Dwarfism, 902–903
Dynamic proprioception, 580
Dynein, of cilia, 25
Dynorphin, 587
Dysarthria, 689
Dysbarism. *See* Decompression sickness.
Dysdiadochokinesia, 689
Dyslexia, 701, 703
Dysmetria, 689
Dyspnea, 522

**E**

Ear. *See* Hearing.
ECG. *See* Electrocardiogram (ECG).
Echocardiography, cardiac output estimated by, 240
Eclampsia, 1011
Ectopic beat. *See* Premature contractions.
Ectopic foci, causes of, 146
Ectoplasm, 16
Eddy currents, 161
Edema, 296–300
capillary filtration and, 185–186
cerebral. *See* Brain edema.
extracellular, 297
in cirrhosis, 298
excess fluid and, 373, 373*f*
general causes of, 297
in heart failure, 298
in kidney disease, 298
plasma protein decrease with, 298
safety factors preventing, 298–300, 299*f*, 373
specific causes of, 297–298
generalized, in renal failure, 406
histamine-induced, 199–200
hypoproteinemic, in neonate, 1027
hypoxia associated with, 521
interstitial fluid pressure and, 189
interstitial free fluid in, 181, 299
intracellular, 296
myxedema, 917–918, 918*f*
in nephrotic syndrome, 377
nonpitting, 299
of optic disc, 748
pitting, 299
in potential spaces, 300
Edinger-Westphal nucleus, 631, 631*f*, 632
EEG. *See* Electroencephalogram (EEG).
Effectors, 543
Efference copy, 683, 687
Efferent arteriole(s), renal, 304–305, 305*f*, 306, 307*f*, 311*f*
angiotensin II and, 338, 339
glomerular filtration rate and, 315, 316, 316*f*
physiologic control of, 317–318
reabsorption rate and, 336
tubuloglomerular feedback and, 320, 320*f*
Efficiency, of cardiac contraction, 110
Effusion, 300
Einthoven's law, 125
Einthoven's triangle, 125, 125*f*

Ejaculation, 979
  as sympathetic function, 738, 979
Ejaculatory duct, 973, 973*f*, 976
Ejection, period of, 105*f*, 106, 108, 108*f*, 109*f*
Ejection fraction, 106
Elastase, 791
Elastic recoil, 465
Elastin, of lungs, 467
Electric shock
  defibrillation with
    atrial, 152
    ventricular, 151, 151*f*
  fibrillation caused by, 150, 150*f*
Electrical alternans, 145–146, 145*f*
Electrical synapses, 546
Electrocardiogram (ECG)
  in angina pectoris, 141
  atrial contraction and, 122
  in atrial fibrillation, 152, 152*f*
  in atrial flutter, 152–153, 153*f*
  in atrioventricular block
    first-degree, 144–145, 144*f*
    second-degree, 145, 145*f*
    third-degree (complete), 145, 145*f*
  in bundle branch block, 136–137, 136*f*, 137*f*, 138
    T wave and, 142
  cardiac cycle and, 105, 105*f*
  current flows and, 123–124, 124*f*
  in electrical alternans, 145–146, 145*f*
  high-voltage, 135*f*, 136*f*, 137
    premature ventricular contractions with, 146–147
  leads used for, 124–127, 125*f*, 126*f*. *See also* Bipolar limb leads.
    axes of, 130, 130*f*
  in long QT syndrome, 147, 148*f*
  low-voltage, 137, 137*f*
  in myocardial ischemia or infarction
    current of injury and, 140–141, 140*f*, 141*f*
    in mild ischemia, 142, 142*f*
  normal, 121–123, 121*f*
    vectorial analysis of, 131–134, 132*f*, 133*f*
  normal voltages in, 123
  in paroxysmal tachycardia
    atrial, 148, 148*f*
    ventricular, 148–149, 149*f*
  in partial intraventricular block, 145–146, 145*f*
  position of heart in chest and, 135
  with premature contractions
    atrial, 146, 146*f*
    A-V nodal or A-V bundle, 146, 146*f*
    ventricular, 146–147, 147*f*
  QRS prolongation in, 137–138, 141
  QRS with bizarre patterns in, 138, 141
  recording methods for, 123
  in sinoatrial nodal block, 144, 144*f*
  in sinus bradycardia, 143*f*
  in sinus tachycardia, 143, 143*f*
  torsades de pointes in, 147, 148*f*
  vectorial analysis of, 129–142
    atrial T wave in, 133–134, 133*f*
    axes in, 130, 130*f*
    axis deviation in, 135–137
    current of injury in, 138–141, 139*f*, 140*f*, 141*f*
    direction of vector in, 129, 130*f*
    instantaneous mean vector in, 129, 129*f*
    mean electrical axis in, 134–137, 135*f*
    of normal ECG, 131–134, 132*f*, 133*f*
    P wave in, 133–134, 133*f*
    of potentials in each lead, 130–131, 130*f*, 131*f*
    with premature ventricular contractions, 147, 147*f*
    principles of, 129–131
Electrocardiogram (ECG), vectorial analysis of (*Continued*)
    projected vector in, 130, 130*f*, 131, 131*f*
    QRS complex in, 131–132, 132*f*
    T wave in, 133, 133*f*
    vectorcardiogram in, 134, 134*f*
  ventricular contraction and, 122–123
  in ventricular fibrillation, 150–151, 151*f*
  in ventricular hypertrophy, 135–136, 135*f*, 136*f*, 137–138
  voltage abnormalities in, 136*f*, 137, 137*f*
  voltage and time calibration of, 123
Electroconvulsive therapy, 727
Electroencephalogram (EEG), 723, 724
  epilepsy and, 725, 725*f*, 726
  frequencies of waves in, 723, 724–725, 724*f*
  normal types of waves in, 723*f*, 724
  in sleep and wakefulness, 723, 724, 725, 725*f*
  voltages in, 723, 724–725
Electrolytes. *See also specific electrolytes.*
  in gastrointestinal secretions, 774–775
  in large intestine, 797–798
    diarrhea and, 797, 802
  renal regulation of, 303, 304*f*, 311–312
  in stomach contents, 768
Electromagnetic flowmeter, 160, 160*f*
  for cardiac output measurement, 240, 240*f*
Electromagnetic receptors, 559, 560*b*
Electron transport chain, 814–815, 814*f*
Electrotonic conduction, 555, 556, 556*f*
  in retinal neurons, 617–618
ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), 892, 892*f*
Emboli, 459
Embryo. *See also* Fetus; Implantation.
  ameboid movement by cells of, 24
  cell differentiation in, 40
  early nutrition of, 995, 1005, 1008
Emission, 979
Emmetropia, 602, 602*f*
Emotional arousal, thyroid-stimulating hormone and, 915
Emotions. *See* Limbic system.
Emphysema, pulmonary, 517–518, 518*f*
  low-voltage ECG associated with, 137
  respiratory surface area in, 491
  ventilation-perfusion abnormalities in, 494, 518
Enamel, of teeth, 969–970, 969*f*
  development of, 970, 970*f*
  mineral exchange in, 971
  resistance to caries, 971
End plate potential, 84, 85–86, 85*f*
End-diastolic pressure, 108
  as preload, 109
End-diastolic volume, 106, 108, 109*f*
Endocochlear potential, 637–638
Endocrine glands
  anatomical loci of, 881, 882*f*
  autonomic control of, 734*t*, 735
  energy from ATP for, 859
  in infancy, problems of, 1026
  overview of, 883*t*
  regulatory functions of, 5–6
Endocrine hormones, 881. *See also* Hormones.
Endocytosis, 18–19, 18*f*
  adrenocortical hormone synthesis and, 922
  in ameboid movement, 23, 23*f*
  in capillary endothelium, 178
Endogenous pyrogen, 875–876
Endolymph, 637–638, 676, 677
Endometrial cycle, 995–996, 995*f*
Endometriosis, infertility secondary to, 1001
Endometrium
  estrogen and, 993
  implantation in. *See* Implantation.
  progesterone and, 994
Endoplasmic reticulum, 12*f*, 14–15, 15*f*
  gastrointestinal secretions and, 774, 774*f*
  Golgi apparatus and, 15, 15*f*, 20–21
  of muscle fiber. *See* Sarcoplasmic reticulum.
  nuclear membrane and, 17, 17*f*
  platelets and, 451, 454
  ribosomes and, 14, 20, 20*f*, 33–34, 34*f*
  secretory vesicles and, 16
  specific functions of, 20, 20*f*
Endoplasmic reticulum vesicles, 15, 15*f*, 20–21, 20*f*
Endorphins, 587
  β-endorphin, 933–934, 933*f*
Endostatin, 198
Endothelial cells
  of arteries and arterioles
    nitric oxide and, 195–196, 196*f*
    shear stress on, 195–196
  of capillaries, 177–178, 178*f*
    diffusion through, 179–180
  clotting and, 452, 457, 459
  of hepatic sinusoids, 837
  of lymphatic capillaries, 187, 187*f*, 188–189
  platelet fusion with, 452
Endothelial damage
  atherosclerosis and, 827–828, 828*f*, 829
  endothelin release in, 196
Endothelial-derived relaxing or constricting factors, 195–196, 196*f*
Endothelin, 196
  glomerular filtration rate and, 318
Endotoxin
  in circulatory shock, 277
  clotting activated by, 459
  fever and, 875–876
End-stage renal disease (ESRD), 401–402, 402*f*, 402*t*. *See also* Renal failure, chronic.
  dialysis for, 409–410, 409*f*, 410*t*
    hypertension associated with, 219
  transplantation for, 409
End-systolic volume, 106, 108, 109*f*
Energy abundance, insulin and, 939–940
Energy equivalent of oxygen, 863
Energy expenditure, 863–865. *See also* Metabolic rate.
  in cachexia, 852
  components of, 863, 863*f*
  for daily activities, 863
  for essential metabolic functions, 863–864, 864*f*
  hypothalamus and, 846, 849
  for nonshivering thermogenesis, 865
  for physical activities, 864, 864*t*
  for processing food, 864–865
  of pulmonary ventilation, 468
  for skeletal muscle contraction, 73, 74, 75, 76, 78–79
Energy release
  heat as end product of, 862
  rate of, 861–862. *See also* Metabolic rate.
Energy sources. *See* Adenosine triphosphate (ATP), as energy currency; Fats, as energy source; Food(s), energy available in; Glucose, energy production from; Protein(s), as energy source; Triglycerides, energy production from.
Enhancers, 35*f*, 36
Enkephalins, 587, 587*f*
  in basal ganglia, 692–693, 692*f*
Enteric lipase, 792
Enteric nervous system, 755, 756, 756*f*
  autonomic influences on, 735, 755, 756–757
  defecation reflex and, 771
  gallbladder emptying and, 785
  gastric pepsinogen secretion and, 779
  glandular secretions and, 773

Enteric nervous system (*Continued*)
neurotransmitters of, 756–757
pancreatic secretions and, 782
peristalsis and, 759
reflexes in, 757
sensory fibers and, 755, 757
small intestine and, 769
stomach emptying and, 767
Enteritis, 802
Enterochromaffin-like cells, 779
Enterocytes. *See also* Villi, intestinal.
of crypts, secretions of, 786–787
digestive enzymes of, 787, 790, 791, 792
replacement of, 787
Enterogastric reflexes, 757, 767–768
reverse, 780
Enterohepatic circulation, of bile salts, 785
Enterokinase, 781
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), 892, 892*f*
Enzymes, 11, 27
G-protein activation of, 887, 887*f*
hormone receptors linked to, 888, 888*f*
membrane proteins as, 13, 14
reaction rates and, 861–862, 862*f*
regulation of, 35, 36–37
synthetic functions of, 35
Eosinophilic chemotactic factor, in asthma, 520
Eosinophils, 423, 423*t*, 424*f*, 430
Epididymis, 973, 973*f*
spermatozoal maturation in, 975, 976
Epidural space, negative pressure in, 183
Epilepsy, 725–726, 725*f*. *See also* Seizures.
neuronal circuits in, 569
Epinephrine
adrenal medullar secretion of, 730, 732, 736, 884, 921
basal level of, 737
in hypovolemic shock, 275
adrenergic receptors and, 733
bronchiolar dilation and, 473
coronary blood flow and, 247, 248
fatty acid mobilization caused by, 825
gastrointestinal smooth muscle and, 755, 756, 757
glomerular filtration rate and, 318
glucose availability and, 812
insulin secretion and, 947
metabolic rate and, 867
phosphorylase activation by, 812
for shock, 281
sweat glands and, 870
as sympathomimetic drug, 739
synthesis of, 732, 884
thermogenesis and, 873
as vasoconstrictor, 199, 204
in skeletal muscle, 244
vasodilation in skeletal muscles and, 204, 244
Eplerenone, 332, 333*f*, 399
Equilibrium. *See also* Posture; Vestibular apparatus.
cerebellum and, 686–687
exteroceptive information and, 678
footpad pressure and, 678
neck proprioceptors and, 678
sensation of, 571
static, 676–677
visual information and, 678
Erectile dysfunction, 985–986
phosphodiesterase-5 inhibitors for, 196
Erection
female, 1000
penile, 196, 738, 978–979, 979*f*
Erythroblastosis fetalis, 415*f*, 420, 447–448, 1024
Erythroblasts, 415*f*, 420. *See also* Proerythroblasts.
Erythrocytes. *See* Red blood cells (erythrocytes).
Erythropoietin, 304, 416–417, 416*f*
kidney disease and, 304, 406, 416
Esophageal reflux, 765
Esophageal secretions, 776–777
Esophageal sphincter
lower, 765
upper, 764
Esophagus
achalasia of, 799
ulcer of, 800
ESRD. *See* End-stage renal disease (ESRD).
β-Estradiol, 991–992, 992*f*
hepatic degradation of, 993
Estriol, 991–992, 992*f*, 993
Estrogen(s), 987, 988*f*, 991
breast development and, 994, 1014
chemistry of, 991–992, 992*f*, 993*f*
in contraceptive drugs, 1001
excretion of, 993
fat deposition and, 994, 1031
functions of, 993–994
gonadotropin inhibition by, 997, 998
hepatic degradation of, 993
hypersecretion of, 999–1000
life cycle variations in, 999, 999*f*
in luteal phase, 991
in male, 980
menstrual cycle and, 995
osteoporosis and, 969
in ovarian follicles, 989, 990
plasma protein binding of, 993
in pregnancy, 1007*f*, 1008
preovulatory surge of luteinizing hormone and, 997–998
protein deposition in tissues and, 836
spermatogenesis and, 975
synthesis of
in adrenal cortex, 922
in ovaries, 992, 992*f*, 993*f*
uterine contractility and, 1011–1012
Estrone, 991–992, 992*f*, 993
Ethacrynic acid, 397
Eunuchism, 985
female, 999
Evans blue dye, 290
Evaporative heat loss, 869, 869*f*. *See also* Sweating.
hypothalamic control of, 872, 872*f*
by panting, 871
at very high air temperatures, 869
Excitation-contraction coupling
in cardiac muscle, 103–104, 104*f*
in skeletal muscle, 87, 88–89, 88*f*, 89*f*
Excitatory postsynaptic potential, 553, 553*f*, 554, 554*f*
dendrites and, 556
summation of, 553, 554*f*, 555
Excitatory presynaptic terminals, 547
Excitatory receptors, 547, 549–550
Excitatory stimulus, 565
reciprocal inhibition and, 566–567, 567*f*
Excitatory transmitter, 548
Excited zone, 565–566, 565*f*
Excretion rate, calculation of, 340*t*
Exercise. *See also* Sports physiology.
anaerobic glycolysis in, 860–861
arterial pressure increase in, 205, 210, 232, 232*f*
blood flow control to skeletal muscle and, 191, 195, 196–197, 198, 243–244
cardiac output during, 210, 230, 230*f*, 232, 244, 245, 245*f*
athletic training and, 1038, 1038*f*, 1039, 1039*f*
circulatory readjustments in, 244–245
coronary blood flow during, 246
Exercise (*Continued*)
energy expenditure in, 864, 864*t*
fat utilization in, 825
gastrointestinal vasoconstriction during, 762
glucagon secretion and, 948–949
growth hormone secretion and, 901, 902
hyperkalemia caused by, 362
lactic acid produced in, for cardiac energy, 816
life-prolonging effect of, 1041
lymphatic pump during, 188
obesity and, 850, 851
oxygen debt in, 861
oxygen diffusing capacity during, 491
oxygen transport during, 498–499, 499*f*
oxygen uptake by blood during, 495–496
oxygen-hemoglobin dissociation curve and, 500
pulmonary circulation and, 480, 481*f*
respiratory regulation during, 510–511, 510*f*, 511*f*
sweat glands and, 870
valvular heart lesions and, 269
Exercise testing, of cardiac reserve, 261–262
Exocytosis, 19, 21
in ameboid movement, 23, 23*f*
of catecholamines, 884
of gastrointestinal secretions, 774
of peptide hormones, 882
of protein hormones, 882
Exophthalmos, in hyperthyroidism, 916, 916*f*
Expanded tip tactile receptors, 560*f*, 572
Expiratory compliance curve, 467, 467*f*
Expiratory reserve volume, 469, 469*f*
Expired air, 487*t*, 489, 489*f*
External work, cardiac, 108–109, 108*f*, 109*f*
Exteroceptive sensations, 571, 678
Extracellular fluid, 3–4, 286, 286*f*, 287. *See also* Interstitial fluid; Plasma.
calcium in. *See* Calcium, in extracellular fluid and plasma.
in chronic renal failure, 406, 406*f*
composition of, 7, 7*t*, 45, 45*f*, 287, 288*f*, 288*t*
distribution between interstitium and blood, 373, 373*f*
as internal environment, 3, 9
intracellular fluid and, 3–4
exchange between compartments, 290
osmotic equilibrium of, 291–292, 292*f*
mixing of, 4–5
nutrients in, origins of, 5
osmolality of, 52
osmolarity of. *See* Extracellular fluid osmolarity.
pH of, 7, 7*t*, 380*t*. *See also* Acid-base regulation.
potassium concentration in, 364, 364*f*, 365*f*, 366*f*
regulation of, 7
carbon dioxide concentration, 6, 7
oxygen concentration, 6
sodium in. *See* Sodium, extracellular fluid.
transport through body, 4–5, 4*f*
volume of. *See* Extracellular fluid volume.
Extracellular fluid osmolarity. *See also* Plasma, osmolarity of.
in abnormal states, 292–294, 293*f*, 293*t*, 294*t*
glucose and, 950
potassium distribution and, 362
regulation of, 345, 355
angiotensin II and aldosterone in, 359–360, 359*f*
by osmoreceptor-ADH system, 345, 355–357, 355*f*, 356*f*, 357*f*, 358–359, 360, 905
by thirst, 357–360, 358*t*, 359*f*

Extracellular fluid volume. *See also* Blood volume.
in abnormal states, 292–294, 293*f*, 293*t*, 294*t*
aldosterone and, 925, 925*f*
antidiuretic hormone and, 375–376
arterial blood pressure and, 217, 217*f*
angiotensin II and, 221, 374–375
conditions causing large increases in, 376–378
depletion of, alkalosis secondary to, 390
diuretics and, 397, 398*f*
hypertension and, 218, 219, 220*f*
measurement of, 289, 289*t*
regulation of, 370–371
by renal–body fluid system, 371–373, 372*f*
salt and, 217–218
salt appetite and, 360
testosterone and, 982
thirst and, 358
Extracorporeal circulation, in cardiac surgery, 271–272
Extrafusal muscle fibers, 656*f*, 657, 659
Extrapyramidal system, 671
Extrasystole. *See* Premature contractions.
Extrinsic pathway of coagulation, 454–455, 455*f*, 456
Eye movements, 627
fixation movements, 628–630, 629*f*, 678
muscular control of, 627–628, 628*f*
neural pathways for, 628, 628*f*
vestibular apparatus and, 677
voluntary, premotor cortex and, 669
Eyes. *See also* Visual *entries.*
accommodation of, 601, 601*f*
autonomic control of, 631–632, 735
pupillary reaction to, 632
autonomic control of, 631–632, 631*f*, 734*t*, 735
equilibrium maintenance and, 678
fluid system of, 606–608, 606*f*, 607*f*
focusing of. *See* Accommodation.
headache associated with, 592
lens of. *See* Lens, of eye.
ophthalmoscopic examination of, 605–606, 605*f*
optics of, 600–605
accommodation in, 601, 601*f*
camera analogy in, 600, 600*f*
depth of focus in, 602, 602*f*
depth perception in, 605, 605*f*, 630
pupillary diameter in, 601–602, 602*f*
refractive errors in, 602–604, 602*f*, 603*f*, 604*f*
visual acuity in, 604–605, 604*f*
protruding, in hyperthyroidism, 916, 916*f*
pupillary diameter of, 601–602, 602*f*
autonomic control of, 632
dark adaptation by, 615

**F**

Facial recognition areas, 700–701, 700*f*
Facilitated diffusion, 46, 46*f*, 49–50, 49*f*
in glucose reabsorption, 326, 326*f*
in sodium reabsorption, 325
Facilitated zone, 565–566, 565*f*
Facilitation of neurons, 545, 555, 565–566
memory and, 707–708, 707*f*
F-actin, 75, 75*f*
FAD (flavin adenine dinucleotide), 854
Fainting
acute venous dilation in, 233
emotional, 204
in long QT syndromes, 147
in Stokes-Adams syndrome, 119, 145
Fallopian tubes
anatomy of, 987, 987*f*, 988*f*
entry of ovum into, 1003, 1004*f*
Fallopian tubes (*Continued*)
estrogenic effects on, 993–994
infertility associated with, 1002
progesterone and, 995
transport of fertilized ovum in, 1004, 1004*f*
transport of sperm in, 1000, 1003
Familial hypercholesterolemia, 828–829
Fanconi's syndrome, 408
Farsightedness, 602, 602*f*, 603, 603*f*
Fasciculus, 72*f*
Fast muscle fibers, 79
Fast pain, 583
Fast sodium channels, 64
in cardiac muscle, 66, 102, 115
sinus nodal action potential and, 116
ventricular action potential and, 115–116
Fastigial nucleus, 683, 684, 684*f*
lesions of, 689
Fasting blood glucose, 952
Fast-sharp pain pathway, 584–585, 585*f*
Fast-twitch muscle fibers, 1036, 1036*t*
Fat cells. *See* Adipocytes (fat cells).
Fatigue
of neuromuscular junction, 85–86
of skeletal muscle, 80–81
of synapses, 557
in reverberatory circuit, 567–568
stabilizing effect of, 569–570, 569*f*
Fats. *See also* Lipids; Triglycerides.
absorption of, 797
bile salts and, 785
deposits of, 821–822. *See also* Adipose tissue.
estrogen and, 994, 1031
dietary
gallstones and, 786
types of, 791–792
digestion of, 789, 791–793, 791*f*
bile acids and, 783
bile salts and, 785
gallbladder emptying and, 785
pancreatic enzymes for, 781, 783*f*
in stomach, 792
emulsification of, 792, 792*f*
as energy source. *See also* Triglycerides, energy production from.
for athletes, 1035, 1035*f*
in diabetes mellitus, 951
growth hormone and, 899
with high-fat diet, 824
hormonal regulation of, 825
insulin and, 943–944, 944*f*, 947
liver and, 821–822
in feces, 798
in foods
energy available in, 843–844
metabolic utilization of, 844–845
glucose storage as, 817
glucose synthesis from, 817
malabsorption of, 802
metabolism of, in liver, 839
neonatal utilization of, 1025, 1026
stomach emptying and, 768
storage of, 850. *See also* Adipose tissue.
depleted in starvation, 852, 852*f*
insulin and, 943
as thermal insulation, 868
Fatty acids
absorption of, 797
bile salts and, 785
amino acid conversion to, 835
beta-oxidation of, 822, 822*f*, 839
chemical structures of, 819
cholecystokinin release and, 783
chylomicron release of, 819–820, 820*f*
as energy source, 822–825, 822*f*
in absence of carbohydrates, 823, 825
for cardiac muscle, 248
Fatty acids, as energy source (*Continued*)
cortisol and, 929
regulation of, 825–826
unavailability of carbohydrates and, 824
free. *See* Free fatty acids.
glucagon and, 948
glucose conversion to, 817
insulin and, 942
hepatic degradation of, 821–822
nonesterified, 820
placental diffusion of, 1007
in plasma
cortisol and, 929
forms of, 820
growth hormone and, 899, 900, 901
protein binding of, 312, 820, 821
transport of, 820–821, 822
synthesis of
from carbohydrate excess, 825
insulin and, 943
in liver, 824, 824*f*
three most common, 819
transport into mitochondria, 822
from triglyceride hydrolysis, 789, 792
triglyceride synthesis from, in intestinal epithelium, 797, 819
Fatty liver disease, nonalcoholic, 838
Fatty streaks, 827–828
Feces
bile in, 840
clay-colored, 842
composition of, 798
fat in, 802
formation of, 797–798
intestinal mucus and, 787
nitrogen in, 845
water loss in, 285, 286*t*
Feedback
enzyme regulation and, 37
genetic regulation and, 37
negative, 7–8, 8*f*, 9
delayed, 9
in hormone systems, 885
positive, 8–9, 8*f*
in hormone systems, 885
Feedback gain, 7–8
body temperature and, 874
Feed-forward control, 9
Feeding center, hypothalamic, 845
Female fertility, 1000–1002
Female hormones, 987–988. *See also* Ovarian cycle; Ovarian hormones.
plasma concentrations of, 988, 988*f*
Female sexual act, 1000
Female sexual organs, 987, 987*f*, 988*f*
in pregnancy, 1009–1010
Fenestrated capillaries, glomerular, 312
Fenn effect, 76
Ferritin, 418*f*, 419–420, 840
Fertility, female, 1000–1002
Fertilization, 977, 1003–1004, 1004*f*
cervical mucus and, 1002
female orgasm and, 1000
limitation to one sperm, 977
prostaglandins and, 976
time during cycle and, 1000–1001
Fetal cells, transplantation of, for Parkinson's disease, 693
Fetal zone, of adrenal cortex, 1008
Fetus. *See also* Embryo.
circulation in, 1022–1023, 1022*f*
growth of, 1019, 1019*f*
hemoglobin of, 1006
hormones of, uterine contraction and, 1012
nutrition of, 1005, 1005*f*. *See also* Placenta.
human chorionic somatomammotropin and, 1009

Fetus (*Continued*)
organ system development, 1019–1020
respiratory movements of, 1019–1020
testosterone in, 980, 981, 981*f*, 984
$FEV_1$ (forced expiratory volume in 1 second), 517, 517*f*
Fever, 875–877, 875*f*
brain lesions or surgery and, 876
chills associated with, 876, 876*f*
cortisol and, 930
crisis of, 876, 876*f*
heart rate and, 143
hypothalamic set-point and, 875–876, 876*f*
metabolic rate and, 864
pyrogens and, 875–876
in septic shock, 280
Fibrillar proteins, 11, 16–17
Fibrin, 453–454, 453*f*
in platelet plug formation, 452, 452*f*
Fibrinogen, 453–454, 453*f*, 833
in seminal vesicle fluid, 976
Fibrinolysin, in menstrual fluid, 996
Fibrin-stabilizing factor, 451, 454
Fibroblast growth factor, angiogenesis and, 198
Fibroblasts, ameboid movement by, 24
Fibromuscular hyperplasia, 403
Fick principle, 240–241, 240*f*
Fields of vision, 627, 627*f*
Fifth cranial nerve, reticular excitatory signals and, 711–712, 712*f*
Fight or flight reaction, 739
Filaments, of cytoskeleton, 16
Filariasis, lymphatic, 297
Filling pressure. *See* Mean circulatory filling pressure; Mean systemic filling pressure.
Filtration coefficient, capillary, 181, 185
glomerular, 312, 314
peritubular, 336
Filtration fraction, glomerular, 312, 315
calculation of, 342
reabsorption rate and, 336
Filtration pressure, mean, at pulmonary capillary, 482, 482*t*
Filtration pressure, net, 181, 184, 185–186
abnormal, edema and, 185–186
First heart sound, 265–266, 267*f*
First-degree incomplete heart block, 144–145, 144*f*
Fitness, life-prolonging effect of, 1041. *See also* Exercise.
Fixation movements of eyes, 628–630, 629*f*, 678
Flagellum of sperm, 24, 975, 975*f*, 977
Flatus, 798, 804
Flavin adenine dinucleotide (FAD), 854
Flavin mononucleotide (FMN), 854
Flavoprotein, 814, 823
Flexor reflex, 661–663, 662*f*, 663*f*
Flocculonodular lobe, 678, 678*f*, 681, 682*f*
equilibrium and, 686
inputs to, 683, 683*f*
lesions of, 689
vestibular nuclei and, 682*f*, 683
Flowmeters, 160–161, 160*f*, 161*f*
electromagnetic, for cardiac output measurement, 240, 240*f*
Fluid absorption into capillaries, 181, 186. *See also* Net reabsorption pressure.
Fluid balance
of intake and output, 285–286, 286*t*
in neonate, 1024
Fluid compartments, 286, 286*f*. *See also* Extracellular fluid; Intracellular fluid; Potential spaces.
measurement of volumes in, 287–290, 289*f*, 289*t*
Fluid filtration across capillaries, 181–186, 181*f*. *See also* Net filtration pressure.
Fluid retention, renal, in cardiac failure, 256, 257, 262
decompensated, 257–258, 263
high-output, 264
peripheral edema and, 260–261
Fluid therapy, calculations for, 292–294, 293*f*, 293*t*, 294*t*
Fluorine, 856–857
dental caries and, 971
9α-Fluorocortisol, 922, 924*t*
Fluorosis, 857
Flush, febrile, 876, 876*f*
FMN (flavin mononucleotide), 854
Foam cells, 827–828, 828*f*
Focal epilepsy, 725, 726
Focal length, 597*f*, 598–599, 599*f*
Focal line, 598, 598*f*, 599*f*
Focal point, 597–598, 597*f*
Folds of Kerckring, 793, 793*f*
Folic acid, 854
in fetus, 1020
impaired absorption of, 802
red blood cell production and, 417, 420, 854
Follicle(s)
ovarian. *See* Ovarian follicle(s).
thyroid, 907, 907*f*
thyroglobulin storage in, 909
Follicle-stimulating hormone (FSH), 896, 896*t*
in female, 987, 988–989, 988*f*
follicular phase and, 989–990, 998
luteal phase and, 991
after menopause, 999
in pregnancy, 1009
preovulatory surge of, 988*f*, 997, 998
regulation of cycle and, 996, 997–998, 997*f*
in male, 983–984, 983*f*
spermatogenesis and, 975, 983, 983*f*, 984
Follicular phase, 989–990, 989*f*, 990*f*, 998
Food(s)
compositions of, 843, 844*t*
energy available in, 809–810, 843–844, 844*t*
regulation of intake and, 843, 845–849, 846*f*, 847*f*, 847*t*
metabolic utilization of, 844–845
thermogenic effect of, 864–865, 867
Food intake, regulation of, 843, 845–849
factors affecting quantity, 848–849
neural centers for, 845–848, 846*f*, 847*f*, 847*t*
Foot processes, of astrocytes, 743*f*, 744
Foramen ovale, 1022, 1022*f*, 1023
Forced expiratory vital capacity (FVC), 517, 517*f*
Forced expiratory volume in 1 second ($FEV_1$), 517, 517*f*
Foreign chemicals, renal excretion of, 303, 311–312, 330
Fornix, 714*f*, 718–719
Fourth (atrial) heart sound, 266, 267*f*
Fovea, 609, 610*f*, 616, 617, 617*f*, 619
accommodation and, 631
involuntary visual fixation and, 629, 629*f*
visual cortex representation of, 624
Fractures
in hypoparathyroidism, 968
muscle spasm associated with, 664–665
repair of, 960
vertebral, acceleratory forces causing, 532–533
Frank-Starling mechanism, 110–111, 229
FRC. *See* Functional residual capacity (FRC).
Free energy, 809
Free fatty acids. *See also* Fatty acids.
in adipose tissue, 825
in blood, 820–821, 822
during exercise, 825
insulin and, 943–944, 944*f*
Free nerve endings, 560*f*, 571
fiber types leading from, 572
as pain receptors, 583
spatial summation and, 564, 564*f*
tickle and itch detection by, 572–573
as warmth receptors, 592
Free radicals
high alveolar $P_{O_2}$ and, 536–537
oxygen-derived, high alveolar $P_{O_2}$ and, 536–537
Free-water clearance, 354
Frequency principle, 638
Frequency summation, of skeletal muscle contractions, 80, 80*f*
Frostbite, 877
Fructose, 790
intestinal absorption of, 796
in liver, 810, 810*f*
in seminal vesicles, 976
FSH. *See* Follicle-stimulating hormone (FSH).
Functional residual capacity (FRC), 469, 469*f*
in asthma, 520
determination of, 470–471
in neonate, 1024
Furosemide, 331, 331*f*, 397
Fusiform cells, of cerebral cortex, 697, 698*f*
FVC (forced expiratory vital capacity), 517, 517*f*

**G**

G cells, gastric acid secretion and, 779
G proteins
calcium-sensing receptor coupled to, 965
hormone receptors linked to, 887–888, 887*f*
adenylyl cyclase-cAMP and, 889, 890, 890*f*
inhibitory, 888
in olfactory cilium, 649, 649*f*
in postsynaptic neuron, 548–549, 549*f*
stimulatory, 888
GABA (gamma-aminobutyric acid), 551
in basal ganglia, 692–693, 692*f*
Huntington's disease and, 692–693, 692*f*, 694
of granular neurons, 697
presynaptic inhibition and, 554
G-actin, 75
Gain, of control system, 7–8
for body temperature, 874
Galactose, 790
absorption of, 796
in liver, 810, 810*f*
Gallbladder, 783–784, 784*f*, 785
emptying of, 784*f*, 785
Galloping reflex, 664
Gallstones, 786, 786*f*
blocking pancreatic duct, 801
obstructive jaundice and, 841
Gamma globulins, 833, 840. *See also* Antibodies.
in neonate, 1025
Gamma-aminobutyric acid. *See* GABA (gamma-aminobutyric acid).
Ganglia, autonomic. *See* Autonomic ganglia.
Ganglion cells, of retina, 610*f*, 617, 617*f*
cortical input from, 625, 626
excitation of, 617, 619–621, 620*f*
number of, 619
thalamic input from, 624
three types of, 619
visual pathway and, 617, 617*f*
Gap junctions, 546
in cardiac muscle, 101–102, 117
in gastrointestinal smooth muscle, 753
in unitary smooth muscle, 91
Gas, gastrointestinal, 798, 804

Gas exchange. *See* Respiratory membrane; Ventilation-perfusion ratio.
Gas gangrene, hyperbaric oxygen therapy for, 540
Gases
  diffusion coefficients of, 487, 487*t*
  diffusion of
    physics of, 485–487, 486*f*
    through respiratory membrane, 485, 486, 487, 489–492, 492*f*
  solubility coefficients of, 485–486, 486*t*
  volume-pressure relationship, 535
Gastric. *See also* Stomach.
Gastric acid. *See* Hydrochloric acid, gastric.
Gastric atrophy, 800
Gastric banding surgery, 851
Gastric barrier, 778, 799–800
Gastric bypass surgery, 851
Gastric glands. *See* Oxyntic (gastric) glands.
Gastric inhibitory peptide (GIP), 758, 758*t*
  gastric secretion and, 780
  stomach emptying and, 768
Gastric phase
  of gastric secretion, 779, 780*f*
  of pancreatic secretion, 782
Gastric secretion, 777–780
  gastric glands and. *See* Oxyntic (gastric) glands.
  inhibition by intestinal factors, 780
  in interdigestive period, 780
  phases of, 779, 780*f*
  pyloric glands and, 777, 778, 779
  surface mucous cells and, 777, 779
Gastric ulcer, 800. *See also* Peptic ulcer.
Gastrin, 758, 758*t*
  gastric acid secretion and, 778, 779
  molecular structure of, 779, 780
  secretion of, 777, 778
    duodenal, 779
  small intestine peristalsis and, 769
  stomach emptying and, 767, 768
Gastrin cells, 779
Gastritis, 799–800
Gastrocolic reflex, 757, 771
Gastroenteric reflex, 769
Gastroesophageal sphincter, 765
Gastroileal reflex, 769–770
Gastrointestinal hormones, 757–759, 758*t*, 761
  glandular secretions and, 774
  insulin secretion and, 947
  small intestine peristalsis and, 769
  stomach emptying and, 768
Gastrointestinal motility
  autonomic influences on, 735
  of colon, 770–772, 770*f*, 771*f*. *See also* Defecation.
  enteric nervous system and. *See* Myenteric plexus.
  hormonal control of, 757–759, 758*t*
  movements in. *See* Mixing movements, gastrointestinal; Peristalsis; Propulsive movements.
  muscle properties and. *See* Gastrointestinal smooth muscle.
  parasympathetic tone and, 737
  reflexes affecting, 757
  sensory nerve fibers and, 757
  of small intestine, 768–770, 768*f*, 770*f*
  of stomach
    mixing function of, 765, 766
    peristalsis in, 766, 767
  swallowing and, 763–765, 764*f*
  thyroid hormones and, 913
Gastrointestinal obstruction, 804, 804*f*
  plasma loss in, 279
Gastrointestinal secretion(s), 773–788. *See also* Digestive enzymes.
  autonomic control of, 734*t*, 735, 773–774
  autonomic reflexes and, 738
  daily volume of, 775*t*
  esophageal, 776–777
  functions of, 773
  gastric, 777–780, 777*f*, 778*f*, 780*f*. *See also* Oxyntic (gastric) glands.
  glands providing
    complex, 773, 774*f*
    secretion mechanism of, 774–775
    stimulation of, 773–774
    types of, 773
    typical cell of, 774*f*
  of large intestine, 787
  of liver. *See* Bile.
  pancreatic. *See* Pancreatic secretions.
  pH of, 775*t*
  saliva as, 775–776. *See also* Salivary glands.
  of small intestine, 786–787, 786*f*
Gastrointestinal smooth muscle
  electrical activity of, 753–755, 754*f*
  sympathetic nervous system and, 757
  as syncytium, 753
  tonic contraction of, 755
  wall structure and, 753, 754*f*
Gastrointestinal tract. *See also* Enteric nervous system.
  anatomy of, 753, 754*f*
  autonomic control of, 755, 756–757
    glands and, 734*t*, 735, 738, 773–774
  autonomic reflexes affecting
    bowel activity and, 772
    glands and, 738
  blood flow in, 759–762
    arterial blood supply, 760–761, 760*f*
    during exercise or shock, 762
    gut activity and, 761
    through intestinal villi, 761–762, 761*f*
    nervous control of, 762
    splanchnic circulation and, 759–760, 760*f*
  functional aspects of, 753
  glands in. *See* Gastrointestinal secretion(s).
  homeostatic functions of, 5
  reflexes affecting, 757
  sensory nerve fibers from, 755, 756*f*, 757
  wall structure of, 753, 754*f*. *See also* Gastrointestinal smooth muscle.
Gated channels, 47, 48, 48*f*, 49*f*
G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), in inflammation, 430, 430*f*
GDP. *See* Guanosine diphosphate (GDP).
Gene(s), 27–29
  nuclear location of, 17
  schema of control by, 27, 27*f*
  silencing of, 33
Gene expression, 27
  cell differentiation and, 40
  regulation of, 35–36, 35*f*
    microRNA in, 32–33, 33*f*
Gene transcription. *See* Transcription.
Genetic code, 29, 29*f*
Geniculocalcarine tract, 623, 623*f*, 625
Germ cells, primordial, 973, 974*f*
Germinal epithelium, 987
GFR. *See* Glomerular filtration rate (GFR).
GH. *See* Growth hormone (GH; somatotropin).
Ghrelin, 846, 846*f*, 847*f*, 848
  growth hormone secretion and, 901
GHRH (growth hormone–releasing hormone), 898, 898*t*, 901–902
Giant pyramidal cells, 669–670
Gigantism, 903
Gigantocellular neurons, 713, 713*f*
GIP. *See* Gastric inhibitory peptide (GIP).
Gitelman's syndrome, 408
Glands. *See* Endocrine glands.
Glans penis, 978
Glaucoma, 607–608
Glial feet, 745. *See also* Foot processes.
Global aphasia, 703, 704
Globin, 840
Globulins, 833. *See also* Immunoglobulin(s).
Globus pallidus, 690, 690*f*, 691–692, 691*f*
  Huntington's disease and, 694
  lesions in, 691
  neurotransmitters in, 692–693, 692*f*
Glomerular capillaries, 304–306, 311, 311*f*, 312–314, 313*f*
  colloid osmotic pressure in, 314, 314*f*, 315, 315*f*, 316
  fenestrae of, 178, 312
  hydrostatic pressure in, 182, 312, 314, 314*f*, 315–316
  selective permeability of, 178, 179–180, 313–314, 313*f*, 313*t*
Glomerular filtrate, composition of, 312
Glomerular filtration, 310–314, 311*f*
  of representative substances, 323, 324*t*
Glomerular filtration rate (GFR)
  advantages of normal high level, 312
  aging and, 403, 403*f*
  autoregulation of, 319–321, 319*f*, 320*f*
  in cardiac failure, 260
  in chronic renal failure, 404–405, 405*f*, 405*t*
  determinants of, 312, 314–316, 314*f*, 315*f*, 316*f*, 316*t*
  estimation of
    with creatinine concentration, 341, 341*f*, 342*f*
    with inulin clearance, 340–341, 340*t*, 341*f*
  as fraction of plasma flow, 312
  physiologic control of, 317–319, 318*t*
  in pregnancy, 1011
Glomerulonephritis
  acute, 400
  autoimmune, 442
  chronic, 403
    hypertension in, 407
    nephrotic syndrome in, 404
  end-stage renal disease caused by, 402
Glomerulosclerosis, 403
Glomerulotubular balance, 319, 334–335
Glomerulus(i), in olfactory bulb, 649*f*, 651
Glomerulus(i), of kidney, 305–306
  age-related loss of, 403, 403*f*
Glomus cells, 509
Glossopharyngeal nerve
  carotid baroreceptors and, 205, 206*f*
  carotid bodies and, 508*f*, 509
  in circulatory control, 203
  swallowing and, 764*f*, 765
  taste signals and, 647, 648*f*
Glossopharyngeal neuralgia, 590
Glucagon, 947–949
  chemistry of, 947
  fat metabolism and, 948
  glucose metabolism and, 947–948
  for hypoglycemic shock, 954
  insulin and, 947, 949
  phosphorylase activation by, 812, 948
  regulation of secretion of, 948–949, 948*f*
  secretion of, by alpha cells, 939, 947
  small intestine motility and, 769
  somatostatin and, 949
Glucagon-like peptide, appetite and, 848
Glucocorticoids, 921, 928. *See also* Cortisol.
  deficiency of, 934, 935
  excess of, 935–936
  gluconeogenesis and, 817
  for immunosuppression, in transplantation, 449
  ketogenic effect of, 825

Glucocorticoids (*Continued*)
nongenomic effects of, 931
pregnancy and, 1009
properties of, 922–923, 924*t*
protein metabolism and, 835
for shock, 281
synthesis of, 922
Glucokinase, 811, 811*f*, 942, 945, 945*f*
Gluconeogenesis, 817
from amino acids, 835
blood glucose concentration and, 839
cortisol and, 928
glucagon and, 947, 948
insulin and, 942, 944
in kidneys, 304
in neonate, 1025
Glucose
absorption of, 796
for athletes, 1035
for brain cells, 749–750
from carbohydrate digestion, 790, 790*f*
central role of, in carbohydrate metabolism, 810, 810*f*
in cerebrospinal fluid, 747
circulatory shock and, 277, 281
cortisol and utilization of, 928
diffusion through capillary pores, 179, 180*t*
energy production from, 812
acetyl-CoA and, 812–813
citric acid cycle and, 813–814, 813*f*
efficiency of, 815
glycolysis and, 812, 812*f*
oxidative phosphorylation and, 814–815, 814*f*
by pentose phosphate pathway, 816–817, 816*f*
as preferred source, 825
summary of, 815
in extracellular fluid, normal range of, 7, 7*t*
facilitated diffusion of, 50, 810–811
insulin and, 811
placental, 1007
in renal reabsorption, 326, 326*f*
fatty acids derived from, 817
in fetal metabolism, 1007, 1020
for gonads, 949
insulin and, 941–943, 942*f*
phosphorylation of, 811
placental diffusion of, 1007
plasma level of. *See* Blood glucose.
renal reabsorption of, 311–312, 325–326, 326*f*
transport maximum for, 326–327, 327*f*
sodium co-transport of, 54–55, 55*f*, 325–326, 326*f*, 794–795, 795*f*, 796, 811
solutions of, 294
isotonic, 291–292
storage of. *See* Glycogen.
transport through cell membrane, 810–811. *See also* Facilitated diffusion; Sodium co-transport.
insulin and, 811, 941–942, 942*f*, 943
urinary, 950, 952
vasodilation caused by lack of, 194
Glucose phosphatase, 810, 811
Glucose tolerance test, 952–953, 953*f*
Glucose transporters, 50, 325–326, 326*f*. *See also* Sodium co-transport.
of pancreatic beta cells, 945, 945*f*
Glucose-dependent insulinotropic peptide, 758
gastric secretion and, 780
stomach emptying and, 768
Glucose-6-phosphate, 810, 811
glycogen synthesis from, 811, 811*f*
Glucostatic theory of hunger and feeding, 849
Glucuronic acid, steroids conjugated to, 924
Glutamate
at Aδ pain fiber endings, 585
in basal ganglia, 692–693
at C pain fiber endings, 586
as central nervous system transmitter, 551
cochlear hair cells and, 637
of granular neurons, 697
as photoreceptor transmitter, 617
schizophrenia and, 727
umami taste and, 646
Glutamic acid, 834
Glutamine
as amino radical donor, 834
ammonium ion produced from, 388–389, 389*f*
Gluten enteropathy, 801
Glycerol, 789, 819
as energy source, 822
glucose synthesis from, 817
triglyceride hydrolysis and, 820
Glycerol esters, in plasma, 820
Glycerol-3-phosphate, 822
α-Glycerophosphate, 820, 824, 824*f*, 825
Glycine, as central nervous system transmitter, 551
Glycinuria, simple, 408
Glycocalyx, 14
endothelial, clotting activation and, 456–457
Glycogen, 12, 14, 20, 811–812
glucose storage as, 811, 817
as anaerobic energy source, 860–861
compared to fat storage, 824–825
depleted in starvation, 852
insulin and, 941, 942
in muscle, 941
in skeletal muscle, 78, 80–81, 811, 941
during exercise, 1032, 1032*t*, 1035
recovery of, 1034, 1035*f*
Glycogenesis, 811, 811*f*
Glycogen-lactic acid system, 1033–1034, 1033*f*, 1034*b*, 1036
Glycogenolysis, 811–812, 811*f*
glucagon and, 947–948
Glycolipids, of cell membrane, 14
Glycolysis, 22, 812, 812*f*, 815
anaerobic, 815–816, 860–861, 1033
in cardiac muscle, 248
feedback control of, 815
glycerol used in, 822
in shocked tissue, 278
in skeletal muscle, 78, 79, 1033
hypertrophy and, 81
Glycoproteins, of cell membrane, 14
Glycosuria, renal, 408–409
GM-CSF (granulocyte-monocyte colony-stimulating factor), in inflammation, 430, 430*f*
GMP (guanosine monophosphate). *See* Cyclic guanosine monophosphate (cGMP).
GnRH. *See* Gonadotropin-releasing hormone (GnRH).
Goblet cells, of gastrointestinal tract, 773
in crypts of Lieberkühn, 786, 786*f*
Goiter
antithyroid substances and, 915, 917
endemic, 917
hypothyroidism with, 917
idiopathic nontoxic, 917
toxic. *See* Hyperthyroidism.
Goitrogenic substances, 917
Goldblatt hypertension, 223–224, 223*f*, 403
Goldman equation, 58
Goldman-Hodgkin-Katz equation, 58
Golgi apparatus, 12*f*, 15, 15*f*, 16
gastrointestinal secretions and, 774, 774*f*
platelets and, 451, 454
specific functions of, 20–21, 20*f*
Golgi tendon organs, 560*f*, 657, 661, 661*f*
cerebellar input from, 661
feedback to motor cortex, 672
nerve fibers from, 564, 656*f*
Gonadotropes, 896, 896*t*
Gonadotropic hormones. *See also* Follicle-stimulating hormone (FSH); Luteinizing hormone (LH).
female infertility and, 1001
female sexual cycle and, 988–991, 990*f*
life cycle variation in, 998*f*
in male, 983–984, 983*f*
pineal gland and, 986
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH), 898, 898*t*
in childhood, 999
in female, 987, 988, 996–997, 997*f*
in male, 983, 983*f*
genetic deficiency of, 985, 985*f*
puberty and, 984
Gradient-time transport, 327–328
Grand mal epilepsy, 725–726, 725*f*
Granular cells, of cerebral cortex, 697, 698*f*
Granular endoplasmic reticulum, 14, 15*f*, 20, 20*f*
Granule cell layer, of cerebellum, 684–685, 684*f*
Granule cells, in olfactory bulb, 650, 652
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), in inflammation, 430, 430*f*
Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF), in inflammation, 430, 430*f*
Granulocytes, 423, 423*t*, 424, 424*f*. *See also* Basophils; Eosinophils; Neutrophils.
produced in inflammation, 429, 430, 430*f*
Granulosa cell tumor, 1000
Granulosa cells, 987, 989, 989*f*, 990. *See also* Corona radiata.
of corpus luteum, 991
estrogen synthesis in, 992, 993*f*
inhibin secreted by, 991, 997
Graves disease, 916
Gravitational pressure
arterial pressure and, 174
reference level and, 174–175, 174*f*
venous pressure and, 172–173, 173*f*, 174
Gravity. *See also* Vestibular apparatus.
acceleratory forces and, 531–533, 531*f*, 532*f*
brain stem nuclei and, 673–674
weightlessness and, 533–534
Gray ramus(i), 729–730, 730*f*
Greater circulation, 157
Ground substance, 20
of bone, 957, 958
Growth, thyroid hormones and, 912
Growth factors, 39
Growth hormone (GH; somatotropin), 895, 896*t*, 898–904
abnormalities of secretion of, 902–904, 903*f*
aging and, 901, 904
carbohydrate utilization and, 899–900
cartilage and bone growth and, 900
cells secreting, 896, 896*t*, 897
daily variations in secretion, 901, 901*f*
diabetogenic effect of, 900
fat utilization and, 899
general growth-promoting effect of, 898–899, 899*f*
in hypoglycemia, 901, 949
insulin and, 900, 945, 945*f*, 947
ketogenic effect of, 825
metabolic effects of, 899
metabolic rate and, 864
plasma concentration of, 901
protein deposition in tissues and, 899, 904
protein synthesis and, 835, 899

Growth hormone (GH; somatotropin) (*Continued*)
regulation of secretion of, 901–902, 901*t*, 902*f*
short duration of action, 901
somatomedins and, 900–901
spermatogenesis and, 975
therapy with
for dwarfism, 902–903
in older people, 904
Growth hormone–inhibitory hormone, 898, 898*t*, 901–902, 949
Growth hormone–releasing hormone (GHRH), 898, 898*t*, 901–902
Growth inducers, of hematopoietic stem cells, 415
GTP. *See* Guanosine triphosphate (GTP).
GTP-binding proteins. *See* G proteins.
Guanine, 27, 28, 28*f*, 30, 31*t*
Guanosine diphosphate (GDP), hormone receptors and, 887, 887*f*
Guanosine monophosphate (GMP). *See* Cyclic guanosine monophosphate (cGMP).
Guanosine triphosphate (GTP), 810, 859
hormone receptors and, 887, 887*f*
Guanylyl cyclase
penile erection and, 978–979
in smooth muscle, 97
Gynecomastia, tumor-induced, 985

**H**

H band, 72*f*
Habituation, 706, 707, 718
Hagfish, 213
Hair(s)
estrogens and, 994
olfactory, 649
testosterone and, 981
Hair cells
of cochlea, 634–635, 636–638, 636*f*, 637*f*
loudness and, 638
retrograde pathways to, 641–642
of vestibular apparatus, 675–676, 675*f*, 676*f*, 677, 677*f*
Hair end-organ, 560*f*, 572
adaptation of, 562, 562*f*
Haldane effect, 503–504, 504*f*
Hallucinations, hippocampal seizures with, 719
Hand skills, cortical control of, 669
Hashimoto disease, 917
Haustrations, 770
Haversian canal, 959–960, 960*f*
Hay fever, 443
HDLs. *See* High-density lipoproteins (HDLs).
Head orientation, maculae and, 674–676
Head rotation
cortical control of, 669
vestibular system and, 676, 677, 677*f*, 678
Headache, 590–592, 591*f*
Head-down position, for shock, 281
Hearing, 633–643
abnormalities of, 642, 642*f*
attenuation reflex in, 634
bone conduction and, 634, 642, 642*f*
central mechanisms in, 639–642, 639*f*, 640*f*
retrograde pathways in, 641–642
cochlea in, 634–639
functional anatomy and, 634–635, 634*f*, 635*f*
organ of Corti and, 634–635, 634*f*, 636–638, 636*f*, 637*f*, 641–642
ossicular system and, 633–634, 633*f*
traveling wave and, 635, 635*f*, 636*f*
direction of sound and, 641
frequency of sound and, 638–639, 638*f*
auditory cortex and, 640
auditory pathways and, 639–640
loudness and, 638–639, 638*f*
Hearing, loudness and (*Continued*)
attenuation reflex and, 634
auditory pathways and, 639
ossicular system in, 633–634, 633*f*
of sound patterns, 640–641
speech and, 703, 704–705, 704*f*
tympanic membrane in, 633–634, 633*f*
Heart. *See also* Cardiac *entries.*
athletic training and, 1038, 1038*f*, 1038*t*, 1039, 1039*f*, 1039*t*
autonomic regulation of, 110, 111, 111*f*, 119–120, 734*t*, 735
blood flow through, 101, 101*f*
as blood reservoir, 175
electrical currents in region of, 124, 124*f*
enlargement of. *See* Cardiac hypertrophy.
excitatory and conductive system of, 115–118, 116*f*. *See also* Bundle branches; Purkinje fibers.
cardiac cycle and, 104–105
control of, 118–120
muscle fibers of, 101
spread and timing of impulse, 118, 118*f*
velocity of conduction in, 103, 117
fetal, 1019
Frank-Starling mechanism and, 110–111, 229
lactic acid as energy for, 816
oxygen consumption by, 109
regulation of pumping by, 110–112, 231
rupture of, 251
structure of, 101*f*
work output of, 107–109, 108*f*, 109*f*, 110
during exercise, 1038, 1038*f*
Heart failure. *See* Cardiac failure.
Heart rate
arterial pressure regulation and, 205
atrial reflex control of, 208–209
body temperature and, 112, 143
duration of cardiac cycle and, 105
duration of contraction and, 104
from electrocardiogram, 123
exercise and, 244, 245
athletic training and, 1039, 1039*f*
hypothalamus and, 715
in hypovolemic shock, 274
irregular, 144, 144*f*
in atrial fibrillation, 152
parasympathetic regulation of, 201
right atrial wall stretch and, 110, 229–230
slow, 143–144, 143*f*
sympathetic stimulation of, 111, 120, 143
cardiac output and, 231
vasomotor center and, 203
thyroid hormones and, 913
vagal stimulation and, 111, 119–120
Heart sounds, 107, 265–268
auscultation of, 266, 266*f*
frequencies of, 265, 266*f*
normal, 265–266
with patent ductus arteriosus, 267*f*, 270
with valvular lesions, 267–268, 267*f*
Heart-lung machines, 271–272
Heat. *See also* Warmth receptors.
as metabolic end product, 862
metabolic rate measurement and, 862–863
from nonshivering thermogenesis, 865
Heat loss, 868–871
blood flow to skin and, 868, 868*f*
evaporative. *See* Evaporative heat loss; Sweating.
insulator system of body and, 868
mechanisms of, 868–870, 869*f*
panting in, 871
at very high air temperatures, 869
to water vs. air, 869, 876
Heat production. *See* Thermogenesis (heat production).
Heat-sensitive neurons, 871
Heatstroke, 876–877, 1040
*Helicobacter pylori*, 801
Helicotrema, 635, 635*f*
traveling wave toward, 635, 636
Helium, in deep diving, 539
Helium dilution method, 470–471
Helper T cells, 436, 437, 440–441, 441*f*
cyclosporine and, 449
Hematocrit, 165, 165*f*, 287
in blood volume calculation, 290
at high altitude, 529, 530
splenic reservoir of red cells and, 175
viscosity of blood and, 165, 165*f*
Hematopoietic stem cells, pluripotential, 414–415, 414*f*, 423–424
Heme, 840
Hemiballismus, 691
Hemoglobin. *See also* Oxygen-hemoglobin dissociation curve.
acid-base buffering by, 383, 413
combination with carbon monoxide, 501–502, 501*f*
combination with oxygen, 418, 498–499, 498*f*, 499*f*
degradation of, 419–420, 840
deoxygenated, in cyanosis, 521–522
fetal, 1006
oxygen transport by, vs. dissolved state, 498, 501
oxygen transport capacity of, 413
oxygen-buffering function of, 6, 499
high alveolar $Po_2$ and, 536, 537
quantity in red blood cells, 413
quantity in whole blood, 413
at high altitude, 529
red blood cells and, 413
structure of, 418, 418*f*
synthesis of, 417, 417*f*
Hemoglobin S, 420
Hemolysins, 446
Hemolysis, in transfusion reactions, 446
Hemolytic anemia, 420
Hemolytic jaundice, 841–842
Hemophilia, 458
Hemorrhage. *See also* Bleeding tendencies.
adjustment to
blood volume and, 373–374
delayed compliance in, 168
renin-angiotensin system in, 221, 221*f*
sympathetic control in, 168
vasopressin in, 199
venous constriction in, 175
anemia secondary to, 420
Hemorrhagic shock. *See* Hypovolemic shock.
Hemosiderin, 418*f*, 419
Hemostasis. *See also* Blood coagulation.
definition of, 451
events in, 451
clot dissolution or fibrosis, 453
clot formation, 452, 452*f*
platelet plug formation, 451–452
vascular constriction, 451
Henderson-Hasselbalch equation, 382
blood $CO_2$ measurement and, 515
Henry's law, 485–486
Heparin, 457
clinical use of, 459, 460
from mast cells and basophils, 431, 439, 457
Hepatic arterioles, 837
Hepatic artery, 837*f*, 838
Hepatic coma, 835
Hepatic vein, 837*f*, 838
elevated pressure in, 838
Hepatitis, jaundice in, 841

Hepatocyte growth factor, 838
Hepatocytes, bile secretion by, 783
Hereditary spherocytosis, 420
Hering-Breuer inflation reflex, 506
Hering's nerves
baroreceptors and, 205–206, 206*f*
chemoreceptors and, 208
Hermaphroditism, 1026
Herpes zoster, 590
Hexagonal reference system, 130
Hexokinase, 811
High altitude
acclimatization to, 510
alveolar $Po_2$ and, 527, 528–530
work capacity and, 530, 530*t*
acute hypoxia at, 528
alveolar $Pco_2$ at, 527, 528*t*, 529
alveolar $Po_2$ at, 499, 527, 528*t*
acclimatization of natives, 529–530, 530*f*
acclimatization over time, 528–529
breathing pure oxygen, 528, 528*t*
alveolar ventilation at, 510
arterial oxygen saturation at, 527, 528*f*, 528*t*
barometric pressures at, 527, 528*t*
mountain sickness at
acute, 530
chronic, 530–531
polycythemia at, 421
red blood cell production at, 416
tissue vascularity increase at, 197–198
work capacity at, 530, 530*t*
High-density lipoproteins (HDLs), 821
atherosclerosis and, 829
High-energy phosphate compounds. *See* Adenosine triphosphate (ATP); Phosphocreatine.
High-fat diet, adaptation to, 824
Hindbrain, motor control and, 694
Hippocampus, 714, 714*f*, 718–719
learning and, 719
memory storage and, 709, 719
olfaction and, 651
schizophrenia and, 727
Hirschsprung disease, 802
His bundle. *See* Atrioventricular (A-V) bundle.
Histamine
anaphylaxis and, 443
in asthma, 520
bronchiolar constriction caused by, 473
gastric acid secretion and, 778, 779, 801
hay fever and, 443
from mast cells and basophils, 431, 439
shock induced by, 280
urticaria and, 443
as vasodilator, 199–200
Histiocytes, 426, 428
Histones, 36, 38, 40
Hives, 443
HLA (human leukocyte antigen complex), 449
HMG-CoA reductase, 827
statins and, 829
Homeostasis, 4. *See also* Control systems of body.
automaticity of body and, 9
circulatory system and, 4–5, 4*f*
nutrients and, 5
in premature infant, 1027
protection of body and, 6
regulatory systems and, 5–6
removal of metabolic products and, 5
reproduction and, 6
Homonymous hemianopsia, 627
Horizontal cells, 609, 610*f*, 617, 617*f*
function of, 618
inhibitory, 620, 620*f*
neurotransmitters released by, 617
Hormone response element, 888, 889*f*
for cortisol, 931
for thyroid hormones, 910, 911*f*, 913*f*
Hormone-gated receptors, of smooth muscle, 97
Hormones, 881–893. *See also* Endocrine glands.
anatomical loci of sources of, 881, 882*f*
chemical messenger systems and, 881
clearance from blood, 886
concentrations of, in blood, 884–885
measurement of, 891–892, 892*f*
general classes of, 881–884
insulin secretion stimulated by, 947
mechanisms of action, 886–891
genetic machinery and, 888–889, 891
intracellular signaling in, 887–889, 887*f*, 888*f*, 889*f*
receptors in, 886–889
second messengers in, 888, 889–891, 889*b*, 890*b*, 890*f*
overview of, 883*t*
regulatory functions of, 5–6
secretion of, 884–885, 885*f*
cyclical variations in, 885
feedback control of, 885
structures of, 881–884
synthesis of, 881–884
transport of, in blood, 885–886
Hormone-sensitive lipase, 820, 825
insulin and, 943
Horner's syndrome, 632
Human chorionic gonadotropin
for female infertility, 1001
fetal testes and, 984, 1008
in pregnancy, 1007–1008, 1007*f*
Human chorionic somatomammotropin, 1009, 1014
Human chorionic thyrotropin, 1009
Human growth hormone, 902–903. *See also* Growth hormone (GH; somatotropin).
Human leukocyte antigen (HLA) complex, 449
Human placental lactogen, 1009
Humidification of air, 487, 487*t*
Humoral immunity, 433, 434, 435*f*, 437–439, 437*f*. *See also* Antibodies; B lymphocytes.
Hunger, 845. *See also* Appetite.
hypothalamus and, 716
Hunger contractions, 766
Hunger pangs, 766
Huntington's disease, 694
Hyaline membrane disease, 1022. *See also* Neonatal respiratory distress syndrome.
Hyaluronic acid, 20
in proteoglycan filaments, 180
Hyaluronidase, in acrosome, 975, 977
Hydrocephalus, 748
Hydrochloric acid, gastric
deficiency of, 778, 800
emotional stimuli and, 780
organisms destroyed by, 433
pepsinogen secretion and, 778, 779
peptic ulcer and, 800, 801
treatment and, 801
pH of, 380, 380*t*, 777
pepsin activity and, 791
protein digestion and, 791
secretin release caused by, 782
secretion of, 777–778, 777*f*, 778*f*
stimulation of, 778, 779
Hydrocortisone. *See* Cortisol.
Hydrogen atoms
from fatty acid oxidation, 823
oxidation of, 814–815
from pentose phosphate pathway, 816–817, 816*f*
Hydrogen ATPase, 324–325, 387–388, 387*f*
Hydrogen bonding
in DNA, 28, 29
in DNA replication, 37
in protein synthesis, 32
in proteins, 831
in transcription, 30
Hydrogen gas, in large intestine, 804
Hydrogen ions. *See also* Acid-base disorders; Acid-base regulation; pH.
acids and, 379–380
arterial blood, chemoreceptors and, 208
arteriolar dilation or constriction and, 200
cerebral blood flow and, 744
concentration in body fluids, 380, 380*t*
precise regulation of, 379
in oxidative phosphorylation, 814–815, 814*f*
primary active transport of, 54
renal excretion of, with reduced GFR, 404, 405*f*
renal secretion of, 311–312, 326, 326*f*, 332–333, 334
aldosterone excess and, 926
bicarbonate reabsorption and, 385, 386–388, 386*f*, 387*f*, 390–391, 390*t*
factors affecting, 390–391, 390*t*
respiratory control by, 507, 507*f*, 508, 508*f*
chemoreceptors and, 509
high altitude and, 529
sodium counter-transport of, 55, 55*f*, 326, 326*f*
intestinal, 794–795
sour taste and, 645
vasodilation associated with, 97
Hydrogen peroxide, oxidation by, 15–16
high alveolar $Po_2$ and, 536–537
of iodide, 908
in leukocytes, 426
Hydrogen-potassium ATPase pump, 324–325
gastric acid secretion and, 777–778, 778*f*
potassium reabsorption and, 364.
Hydrolase enzymes, in lysosomes, 15, 19–20
Hydrolysis, 789
Hydronephrosis, 315
Hydrostatic pressure
in capillaries. *See* Capillary pressure.
in interstitium. *See* Interstitial fluid hydrostatic pressure.
reabsorption in kidney and, 335–337, 335*f*, 336*t*, 337*f*
venous pressure and, 172–173
Hydroxyapatite
of bone, 957, 958
of teeth, 969, 970, 971
β-Hydroxybutyric acid, 823
ketosis and, 823, 852
Hydroxyl ions, of neutrophils and macrophages, 426
Hydroxymethylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase, 827
statins and, 829
17α-Hydroxyprogesterone, 992
Hyperalgesia, 583–584, 590
Hyperbaric oxygen therapy, 540
Hyperbarism, 535
Hyperbilirubinemia, physiologic, 1024, 1024*f*
Hypercalcemia, 367, 956. *See also* Calcium, in extracellular fluid and plasma.
in hyperparathyroidism, 968
Hypercapnia, 522
dyspnea secondary to, 522
Hyperchloremic metabolic acidosis, 395, 395*t*
Hypercholesterolemia, familial, 828–829
Hypereffective heart, 231, 231*f*
Hyperemia
active, 194
reactive, 194
Hyperglycemia, gigantism with, 903

Hyperinsulinemia, 951, 952
Hyperinsulinism, 953
Hyperkalemia, 361
  acidosis secondary to, 391
  aldosterone deficiency and, 926
  in mineralocorticoid deficiency, 924
Hyperlipidemia, coronary artery disease and, 829
Hypernatremia, 294, 295–296, 295*t*
Hyperopia, 602, 602*f*, 603, 603*f*
Hyperosmotic dehydration, 295, 295*t*
Hyperosmotic overhydration, 295*t*, 296
Hyperosmotic solution, 292
Hyperparathyroidism
  primary, 967–968
  secondary, 968
    in chronic renal failure, 407
Hyperpolarization
  of cardiac fibers, 66*f*, 67, 120
    atrioventricular nodal, 120
    sinus nodal, 116, 120
  of photoreceptor membrane, 612–613, 617–618
  of postsynaptic membrane, 554
  of smooth muscle, 97
    gastrointestinal, 755
Hypersensitivity, 443–444
Hypertension
  acute neurogenic, 224–225
  in aldosteronism, primary, 219–220
  Alzheimer's disease and, 728
  in aortic coarctation, 224
  atherosclerosis and, 829
  cerebral blood flow and, 744–745, 745*f*
  chronic
    definition of, 218
    impaired renal fluid excretion and, 218–220, 218*f*, 220*f*
    lethal effects of, 218
  coronary artery disease and, 829
  endothelial damage in, 196
  essential (primary), 225–226, 226*f*
    treatment of, 226
  genetic causes of, 225
  Goldblatt types of, 223–224, 223*f*
  kidney disease and, 406, 407
    dialysis and, 219
    as end-stage renal disease, 402
    as nephrosclerosis, 403
  left ventricular hypertrophy in, 135–136, 135*f*, 137
  in preeclampsia, 224, 1011
  pregnancy-induced, 1009
  renal artery stenosis and, 223–224, 223*f*
  renal ischemia and, 224
  renin-angiotensin system and, 223–224, 223*f*
  stroke secondary to, 745
  volume-loading, 218–219, 218*f*, 220*f*
    combined with vasoconstriction, 224–225
Hyperthyroidism, 916, 916*f*
  cardiac output in, 233
  in neonate, 1026
Hypertonic solutions, 292, 292*f*
  fluid shifts and osmolarities caused by, 293, 293*f*
Hyperventilation, alkalosis secondary to, 392
Hypocalcemia, 367, 956, 956*f*. *See also* Calcium, in extracellular fluid and plasma.
  hyperparathyroidism secondary to, 968
Hypochlorhydria, 800
Hypochromic anemia, 419
  microcytic, 415*f*, 420
Hypoeffective heart, 231, 231*f*
Hypogastric plexus, 729, 730*f*
  bladder and, 308
Hypoglycemia
  cortisol secretion in, 949
  epinephrine and, 949
  growth hormone secretion in, 901, 949
Hypoglycemic shock, 943
Hypogonadism
  female, 999
  male, 985, 985*f*
Hypokalemia, 361
  aldosterone excess and, 925–926
  alkalosis secondary to, 391
Hyponatremia, 294–295, 295*t*, 296*f*
Hypo-osmotic dehydration, 294–295, 295*t*
Hypo-osmotic overhydration, 295, 295*t*
Hypo-osmotic solution, 292
Hypoparathyroidism, 967
Hypophosphatemia
  congenital, 969
  renal, 408
Hypotension, antidiuretic hormone and, 905
Hypothalamic inhibitory hormones, 897–898, 898*t*
Hypothalamic releasing hormones, 897–898, 898*t*
Hypothalamic-hypophysial portal vessels, 897–898, 897*f*
Hypothalamus, 714, 714*f*, 715–718, 716*f*
  amygdala and, 719
  autonomic control by, 739, 739*f*
  behavioral functions of, 717
  blood-brain barrier and, 748–749
  hunger and satiety centers of, 845–846, 846*f*
    anorexia and, 852
    leptin and, 849
    neurons and neurotransmitters in, 846–847, 847*f*, 847*t*, 849
    obesity and, 850–851
  lesions in, 717
  osmoreceptors in, 355, 356*f*, 905
  pain signals and, 587
  pineal gland and, 986
  pituitary and
    anterior, 716–717, 897–898, 897*f*, 898*t*, 901–902
    posterior, 895, 897, 904, 904*f*, 905, 906
  reward and punishment functions of, 717–718
  sleep and, 722
  temperature regulation and. *See* Temperature, body, hypothalamic regulation of.
  vasodilator system and, 204
  vasomotor center controlled by, 204
  vegetative and endocrine control functions of, 715–717
  visual fibers to, 623
Hypothermia, 877
  artificial, 877
  deep body temperature receptors and, 872
Hypothyroidism, 917–918, 918*f*
  cardiac output in, 234
  in fetal life, infancy, or childhood, 918
  menstrual irregularities in, 999
  in neonate, 1026
Hypotonia
  deep cerebellar nuclei and, 689
  motor cortex lesions with, 673
Hypotonic solutions, 292, 292*f*
  fluid shifts and osmolarities caused by, 293, 293*f*
Hypoventilation, hypoxia secondary to, 520
  hypercapnia and, 522
  oxygen therapy in, 521
Hypovolemic shock, 274–279
  arterial pressure and, 274–275, 274*f*
  bleeding volume and, 274–275, 274*f*
Hypovolemic shock (*Continued*)
  cardiac output and, 274–275, 274*f*
  in dehydration, 279
    fluid therapy for, 280
  gastrointestinal vasoconstriction in, 762
  irreversible, 278–279, 278*f*
  nonprogressive (compensated), 275–276
  in plasma loss, 279
  progressive, 275, 275*f*, 276–278, 276*f*
  in trauma, 279
  treatment of, 280–281
Hypoxia
  acute, at high altitude, 528
  anaerobic energy during, 860
  in anemia, 420–421, 521
  causes of, 520, 521
  dyspnea secondary to, 522
  effects on the body, 521
  erythropoietin secretion in, 304, 416
  in neonate, 1021
  neuronal depression in, 557
  polycythemia secondary to, 421

**I**

I bands, of skeletal muscle, 71, 72*f*
I cells, intestinal, 783
IDLs (intermediate-density lipoproteins), 821
Ig. *See* Immunoglobulin *entries*.
Iggo dome receptor, 572, 572*f*
IL. *See* Interleukin *entries*.
Ileocecal sphincter, 756, 769–770, 770*f*
Ileocecal valve
  feedback control of, 770
  function of, 769–770, 770*f*
  ileal peristalsis and, 769, 770*f*
Image formation. *See also* Visual image(s).
  by lenses, 599–600, 599*f*
  on retina, 601
Imipramine, 727
Immune system, homeostatic functions of, 6
Immunity. *See* Acquired (adaptive) immunity; Innate immunity.
Immunization, 433, 437, 442.
Immunoglobulin(s), 437–438, 437*f*. *See also* Antibodies.
Immunoglobulin E (IgE), 431, 438
  allergy and, 443–444
Immunoglobulin G (IgG), 438
Immunoglobulin M (IgM), 438
  transfusion reaction caused by, 446
Immunosuppression
  by cortisol, 930, 931
  for transplantation, 449–450
Impedance matching, by ossicular system, 633–634
Impermeant solutes, 291, 292
Implantation, 1004, 1004*f*, 1005*f*
  endometrial nutrients and, 995, 1004, 1008
Inanition, 851
  hypothalamic feeding center and, 845
Incisura, in aortic pressure curve, 107, 169*f*, 170*f*
  aortic regurgitation and, 169
Incomplete intraventricular block, 145–146, 145*f*
Incontinence, overflow, 310
Incus, 633, 633*f*
Indicator-dilution method, 241, 241*f*, 287–290, 289*f*, 289*t*
Indifferent electrode, 126
Infant. *See also* Child; Neonate.
  allergy in, 1026
  endocrine problems in, 1026
  premature, 1026–1027
    retrolental fibroplasia in, 197–198, 1027
Inferior colliculus, 639–640, 639*f*
Inferior olivary nuclei, 670, 683

Inferior olive
basal ganglia and, 690*f*
cerebellum and, 683, 684, 684*f*, 686, 687
Inferior salivatory nucleus, 648
Infertility
female, 1001–1002
male, 977, 978
Inflammation, 428
atherosclerosis and, 828, 829
chemotaxis of leukocytes in, 424*f*, 425
complement system in, 439
cortisol and, 930–931
in allergic reactions, 931
intracellular edema secondary to, 296
macrophages and neutrophils in, 428–430, 429*f*, 430*f*
mast cells in, 431
stages of, 930
walling-off effect of, 428
Inflammatory cytokines, anorexia-cachexia and, 852
Infrared radiation, 868–869
Ingestion of food, 763
mastication in, 763
swallowing in, 763–765, 764*f*
Inhibin
in female, 991, 997, 998
in male, 984
Inhibition circuit, reciprocal, 566–567, 567*f*
Inhibitory neuronal circuits, 569
Inhibitory postsynaptic potential, 553*f*, 554–555
dendrites and, 556
summation and, 555
Inhibitory presynaptic terminals, 547
Inhibitory receptors, 547, 549, 550
Inhibitory transmitter, 548
Inhibitory zone, 566
Injury potential. *See* Current of injury.
Innate immunity, 433. *See also* Complement system; Natural killer lymphocytes; Phagocytosis.
Inositol, in cephalin synthesis, 826
Inositol triphosphate ($IP_3$), 890
INR (international normalized ratio), 461
Insensible water loss, 285, 286*t*
heat loss caused by, 869
Inspiratory capacity, 469, 469*f*
Inspiratory compliance curve, 467, 467*f*
Inspiratory reserve volume, 469, 469*f*
Insulin, 939–947
appetite and, 846, 846*f*, 847*f*, 848
blood cholesterol and, 827
carbohydrate absence and, 825
carbohydrate metabolism and, 941–943, 942*f*, 947
chemistry of, 940, 940*f*
circulatory shock and, 277
control of secretion of, 945–947, 946*f*
cortisol and, 928
energy abundance and, 939–940
energy storage and, 849
factors affecting secretion of, 946*t*
fat storage and, 943
fat synthesis and, 825
fat utilization and, 943–944, 944*f*, 947
glucagon and, 949
glucose transport into cells and, 811, 941
growth hormone and, 900, 945, 945*f*, 947
mechanisms of secretion of, 945, 945*f*
overtreatment with, brain metabolism and, 749–750
plasma half-life of, 940
plasma level of, 952
potassium homeostasis and, 361
protein storage and, 835, 945
protein synthesis and, 835, 944
Insulin (*Continued*)
receptor activation by, 940–941, 941*f*
small intestine peristalsis and, 769
somatostatin and, 949
in switching between carbohydrates and lipids, 947
synthesis of, 940, 940*f*
treatment of diabetes with, 953
Insulin receptors, 940–941, 941*f*
Insulin resistance, 950, 951–952, 952*b*, 953
growth hormone–induced, 900
Insulin shock, 953–954
Insulinase, 940
Insulin-like growth factor 1 (somatomedin C), 900–901
Insulin-like growth factors (somatomedins), 900–901
Insulinoma, 953
Insulin-receptor substrates, 940–941, 941*f*
Integral membrane proteins, 13*f*, 14
Integrins, on neutrophils, 428
Intelligence, 701
Intention tremor, 687–688, 689
Intercalated cells, renal, 332–333, 332*f*
hydrogen ion secretion by, 54, 333, 387–388, 387*f*
potassium reabsorption by, 364
Intercalated disks, 101–102, 102*f*
of Purkinje fibers, 117
Interleukin(s), 881
Interleukin-1 (IL-1)
fever and, 875–876, 930
in inflammation, 430, 430*f*
in lymphocyte activation, 436, 441*f*
Interleukin-2 (IL-2), from helper T cells, 440, 441
Interleukin-3 (IL-3), hematopoietic stem cells and, 415
Intermediate-density lipoproteins (IDLs), 821
Intermediolateral horn, 729, 730*f*
Internal capsule, of brain, 690, 690*f*
International normalized ratio (INR), 461
Interneurons, in motor control, spinal, 655*f*, 656
Internodal pathways, cardiac, 115, 116*f*, 117, 117*f*
Interphase, 37, 38
Interphase nucleus, 17, 17*f*
Interplexiform cells, 617
Interposed nucleus, 683, 684, 687
lesions of, 689
Interstitial cells of Cajal, 754
Interstitial fluid, 180–181, 180*f*, 286, 286*f*, 287. *See also* Lymphatic system.
carbon dioxide partial pressure ($P_{CO_2}$) in, 497–498, 498*f*
composition of, 287, 288*t*
fibrinogen leaking into, 453–454
osmolarity of, 288*t*, 291
oxygen partial pressure ($P_{O_2}$) in, 496–497, 496*f*
pH of, 380, 380*t*
plasma proteins in, 184, 185, 189
protein concentration in, 185, 187, 189
renal, physical forces and, 335–337, 335*f*, 336*t*, 337*f*
renal medullary, hyperosmotic, 347–349, 349*f*, 350–352, 350*f*, 351*f*, 352*f*, 353
impaired formation of, 354
transport between plasma and, 4–5, 4*f*
volume of, 189
calculation of, 290
Interstitial fluid colloid osmotic pressure, 181, 181*f*, 184, 184*t*, 185*t*
in lungs, 481, 482*t*
lymph flow and, 188, 189
Interstitial fluid hydrostatic pressure, 181, 181*f*, 182–184, 184*t*, 185*t*
lymph flow and, 187–188, 187*f*, 189
negative, 182, 183–184, 189
edema and, 298–299, 299*f*, 300
in lungs, 481, 482, 482*t*
in potential spaces, 300
Interstitial nephritis, 403
Interstitium, 180–181, 180*f*
excess extracellular fluid in, 373, 373*f*
free fluid in, 180*f*, 181, 183, 299
ground substance in, 20
Intestinal obstruction, plasma loss in, 279. *See also* Gastrointestinal obstruction.
Intestinal phase
of gastric secretion, 779, 780, 780*f*
of pancreatic secretion, 782
Intestine. *See* Large intestine (colon); Small intestine.
Intra-abdominal pressure, venous pressure in legs and, 172
Intracellular edema, 296
Intracellular fluid, 3, 286, 286*f*
buffers in
phosphate as, 383
proteins as, 383–384
composition of, 45, 45*f*, 287, 288*f*, 288*t*
extracellular fluid and, 3–4
exchange between compartments, 290
osmotic equilibrium of, 291–292, 292*f*
of neuronal somal, 553
osmolality of, 52
osmolarity of, 288*t*, 291
in abnormal states, 292–294, 293*f*, 293*t*, 294*t*
pH of, 380, 380*t*
volume calculation of, 290
in abnormal states, 292–294, 293*f*, 293*t*, 294*t*
Intracranial pressure. *See* Cerebrospinal fluid pressure.
Intrafusal muscle fibers, 656, 656*f*, 657–658, 657*f*, 659, 660
Intramural plexus. *See* Enteric nervous system.
Intraocular pressure, 607–608, 607*f*
Intrapleural pressure, cardiac output curve and, 234, 234*f*, 235, 235*f*
Intrapleural space, negative pressure in, 183
Intravenous solutions, nutritive, 294. *See also* Saline solutions.
Intraventricular block, partial, 145–146, 145*f*
Intrinsic factor, 417, 420, 800
secretion of, 777, 778
Intrinsic pathway of coagulation, 454–456, 456*f*
Inulin, water reabsorption and, 334
Inulin clearance, 340–341, 340*t*, 341*f*, 343
Inulin space, 289
Iodide
antithyroid activity of, 915, 917
dietary
absorption of, 907
deficiency of, 917, 918
requirement for, 856, 907
oxidation of, 908, 908*f*
radioactive, for hyperthyroidism, 917
in thyroid hormone synthesis, 908–909, 908*f*, 909*f*, 914
Iodide trapping, 908, 914
deficient mechanism of, 917
high iodide concentration and, 915
thiocyanate and, 915
Iodinase, 908–909
Iodine, 856. *See also* Iodide.

Ion channels, 14. *See also* Acetylcholine-gated ion channels; Calcium ion channels; Chloride ion channels; Potassium ion channels; Protein channels; Sodium ion channels; Voltage-gated channels.
of adrenergic or cholinergic receptors, 732–733
G-protein–activated
hormones and, 887
in postsynaptic membrane, 549, 549*f*
of interstitial cells of Cajal, 754
in postsynaptic membrane, 548, 550
G-protein–activated, 549, 549*f*
receptors linked to, 887
Ionizing radiation, cancer caused by, 41
Ionophore component, of postsynaptic receptor, 548
Ions, in cell, 11
$IP_3$ (inositol triphosphate), 890
Iris, innervation of, 631, 631*f*, 632
Iron, 418–419, 856
absorption of, 419, 796
atherosclerosis and, 829
daily loss of, 419
fetal accumulation of, 1020, 1020*f*
functions of, 418
from hemoglobin degradation, 840
neonatal need for, 1025
in pregnancy, 1010
transport, storage and metabolism of, 418–419, 418*f*, 840
Iron lung, 522*f*, 523
Iron sulfide proteins, 814
Irritant receptors, in airways, 512
Ischemia. *See also* Cerebral ischemia; Myocardial ischemia; Renal ischemia.
intracellular edema secondary to, 296
as pain stimulus, 584
visceral, 588
Ischemic heart disease, 246, 248–250. *See also* Myocardial ischemia.
Islets of Langerhans, 939, 939*f*
adenoma of, 953
Isograft, 449
Isogravimetric method, for capillary pressure measurement, 182, 182*f*
Isohydric principle, 383–384
Isomaltase, 787
Isometric contraction
of skeletal muscle, 79, 79*f*
of ventricle, 106
Isometric relaxation, of ventricle, 106
Isopropyl norepinephrine, 733
Isosmotic solutions, 292
Isosthenuria, 405, 406*f*
Isotonic contraction, of skeletal muscle, 79, 79*f*
Isotonic solutions, 291–292, 292*f*
Isovolumic contraction, 105*f*, 106, 108, 108*f*, 109*f*
Isovolumic relaxation, 105*f*, 106, 108, 108*f*, 109*f*
Itch detection, 572–573
anterolateral system and, 573
scratch reflex and, 664

**J**
J point, 138–140, 139*f*
J receptors, in lung, 512
Jacksonian epilepsy, 726
Janus kinases (JAKs), leptin receptor and, 888, 888*f*
Jaundice, 841–842
neonatal, 1024, 1024*f*
in transfusion reactions, 448
Joint angulation, position receptors and, 580
Joint receptors
adaptation of, 562, 562*f*
of neck, 678
predictive function of, 563
Ruffini's endings as, 572
Joint spaces, effusion in, 300
Junctional potential, 96
Juxtaglomerular apparatus, 195, 320, 320*f*, 331
Juxtaglomerular cells, 220, 320, 320*f*
Juxtamedullary nephrons, 306, 307*f*
countercurrent mechanism and, 306, 307*f*, 348

**K**
Kallidin, 199, 761
Kallikrein, 199
in salivary glands, 776
Keratoconus, 604
Kernicterus, 448
Keto acids
amino acid synthesis from, 834, 834*f*, 840
conversion of amino acids to, 834, 835
in diabetes mellitus, 953
oxidation of, 835
Ketogenesis, 835
α-Ketoglutaric acid, 834
Ketone bodies, 823, 824
insulin lack and, 944
in starvation, 852
Ketosis, 823–824
hormonally induced, 825
by growth hormone, 899
insulin lack and, 944
in starvation, 852
Kidney(s). *See also* Renal *entries.*
acid-base balance and. *See* Acid-base regulation, kidneys in.
anatomy of, physiologic, 304–306, 305*f*, 306*f*, 307*f*
arterioles of. *See* Afferent arteriole(s), renal; Efferent arteriole(s), renal.
blood flow control in, 195
blood pressure and. *See* Arterial blood pressure control, by renal–body fluid system; Renin-angiotensin system.
blood supply of, 304–305, 305*f*
drugs and, 330
fetal, 1020
functions of, 303–304
gluconeogenesis in, 817
homeostatic functions of, 5
interstitial fluid pressure in, 183
irritation of, intestinal activity and, 772
in neonate, 1024
oxygen consumption by, 316, 317*f*
reabsorption by, 311*f*, 312, 323, 324*f*
arterial pressure and, 337
calculation from renal clearance, 340*t*, 342–343, 343*t*
in different parts of nephron, 329–334
glomerulotubular balance and, 334–335
hormonal control of, 337–339, 338*f*, 338*t*, 339*f*
hydrostatic and osmotic forces in, 335–337, 335*f*, 336*t*, 337*f*
mechanisms of, 323–329
regulation of, 334–339
of representative substances, 323, 324*t*. *See also specific substances.*
summary of, 334, 334*f*
transport maximum for, 326–327, 327*f*, 327*t*
secretion by, 311*f*, 312, 323, 334
calculation from renal clearance, 340*t*, 342–343
counter-transport in, 326, 326*f*
of hydrogen ions, 311–312, 326, 326*f*, 332–333, 334
of organic acids and bases, 329*f*, 330
of potassium, 311–312, 332, 333, 333*f*, 337–338
transport maximum for, 326, 327, 327*t*
shock-related lesions in, 277–278
Kidney disease, 399. *See also* Renal failure.
anemia in, 304
edema in, 298
hypertension and, 406, 407
in end-stage renal disease, 402
in nephrosclerosis, 403
nephrotic syndrome in, 404
osteomalacia and rickets in, 969
tubular disorders, 408–409
Kidney function testing, clearance methods for, 341*f*, 342*f*
Kidney stones, in hypoparathyroidism, 968
Kidney transplantation, 409
Kilocalorie, 862
Kinesiology, 81
Kinesthesia, 580
Kinetic energy, of blood flow, cardiac work and, 108
Kininogen, high-molecular-weight, 455
Kinins, 199
Kinocilium, 675–676, 675*f*
Klüver-Bucy syndrome, 720
Knee jerk, 660, 660*f*
Korotkoff sounds, 170–171
Krause's corpuscle, 560*f*
Krebs cycle. *See* Citric acid cycle.
Kupffer cells, 427, 427*f*, 837, 839
Kwashiorkor, 843, 854
growth hormone in, 901, 902*f*
Kyphosis, in acromegaly, 903–904

**L**
Labeled line principle, 559
Labor, 1012–1013, 1012*f*
Labor pains, 1013
Lacrimal glands, autonomic control of, 734*t*, 735
Lactase, 787, 790
Lactation, 1014–1016
metabolic drain on mother from, 1016
oxytocin and, 716, 905–906
parathyroid enlargement in, 965
Lactic acid
from anaerobic glycolysis, 816, 860–861
as energy source for heart, 816
ischemic pain and, 584
from muscle glycogen, 1033–1034, 1033*f*
reconversion to pyruvic acid, 816
removal of, 1033–1034
shock and, 278
in skeletal muscle, 78
as vasodilator, 243–244
in sweat, 870
Lactic acid oxygen debt, 1034, 1034*f*
Lactic dehydrogenase, zinc in, 856
Lactose, 789–790
Lactotropes, 896, 896*t*
Laminar flow, of blood, 161, 161*f*, 162
Language, 699–700, 699*f*, 702, 703–705, 704*f*. *See also* Speech.
Large intestine (colon)
absorption in, 797–798
active transport in, 55–56, 55*f*
of chloride, 795, 797, 926
of sodium, 795, 797, 926
bacterial action in, 798, 804
disorders of, 802–803. *See also* Diarrhea.
functions of, 770
gas in, 798, 804
movements of, 770–772, 770*f*, 771*f*. *See also* Defecation.
obstruction of, 804, 804*f*
secretions of, 787
bicarbonate in, 795
storage function of, 797
Larynx, 474–475, 474*f*
Lateral geniculate body, 623–624, 623*f*

Lateral inhibition, 578–579, 578*f*
in auditory system, 640
in cerebellum, 685
in motor system, 656
in retina, 618, 618*f*, 620, 620*f*
Lateral lemniscus, 639, 639*f*
Lateral motor system of the cord, 671
Law of the gut, 759
LDLs. *See* Low-density lipoproteins (LDLs).
Learned patterns of movement, 690, 695
Learning
hippocampus in, 719
neuronal connectivity and, 708
reflexive, 709
reward or punishment and, 718
Lecithin
in bile, 784, 784*t*, 786, 792
chemical structure of, 826, 826*f*
Left atrial pressure, 478, 478*f*
in left-sided heart failure, 481
pulmonary edema and, 482–483, 482*f*
Left bundle branch block
left axis deviation in, 136, 136*f*
T wave and, 142
Left ventricle
volume-pressure curves of, 108–109, 108*f*, 109*f*
work done by, 107–109, 108*f*, 109*f*
Left ventricular dilatation, QRS prolongation in, 137–138
Left ventricular hypertrophy. *See also* Cardiac hypertrophy; Ventricular hypertrophy.
aortic valve lesions and, 268
electrocardiogram with, 135–136, 135*f*, 137
QRS prolongation in, 137–138
Left-to-right shunt, 269. *See also* Patent ductus arteriosus.
Lengthening reaction, 661
Lens, of eye
accommodation of, 601, 601*f*
autonomic control of, 631–632, 735
pupillary reaction to, 632
in analogy to camera, 600, 600*f*
cataracts in, 604
Lenses, physical principles of
concave, 598, 598*f*
convex, 597–598, 597*f*
cylindrical, 598, 598*f*, 599*f*
focal length of, 597*f*, 598–599, 599*f*
focal point of, 597–598, 597*f*
image formation by, 599–600, 599*f*
refractive power of, 599*f*, 600, 600*f*
Leptin, 846, 846*f*, 847*f*
as cytokine hormone, 881
fat storage and, 849
obesity and, 851, 865
Leptin receptor, 888, 888*f*
Leukemias, 431–432
Leukocyte pyrogen, 875–876
Leukocytes (white blood cells), 423–425. *See also specific cell types.*
ameboid movement by, 24
concentration of, in blood, 423
genesis of, 423–424, 424*f*
life span of, 424–425
types of, 423
as percentages, 423, 423*t*
Leukopenia, 431
Leukorrhea, during menstruation, 996
Leukotrienes, bronchoconstriction caused by, 443
Lever systems, in skeletal muscle function, 81, 81*f*
Leydig cell tumors, 985
Leydig cells, 974*f*, 975, 979–980, 980*f*
LH. *See* Luteinizing hormone (LH).
Licorice, 924–925
Liddle's syndrome, 408–409
Lidocaine, for paroxysmal tachycardia, 148
Ligand-gated channels, 47, 48
Ligands, 14, 19
Light and dark adaptation, 614–615, 614*f*
Limb leads. *See* Bipolar limb leads.
Limbic association area, 699*f*, 700
Limbic cortex, 714–715, 714*f*, 720
Limbic system, 714–715, 714*f*. *See also* Amygdala; Hippocampus; Hypothalamus.
Alzheimer's disease and, 727
gonadotropin-releasing hormone and, 997
manic-depressive illness and, 727
motivation and, 695
olfaction and, 651
Parkinson's disease and, 693
psychomotor seizure and, 726
reward and punishment functions of, 717–718
schizophrenia and, 727
Liminal zone, 565–566, 565*f*
Linear acceleration, of head, 676–677
Linear acceleratory forces, 532–533, 532*f*
Lingual glands, 792
Lingual lipase, 792
Lipase(s)
in adipose tissue, 821, 826, 943
glucagon and, 948
enteric, 792
hormone-sensitive, 820, 821, 825
insulin and, 943
intestinal, 787
lingual, 792
in macrophages, 426
pancreatic, 781, 792–793, 792*f*
Lipase inhibitor, for weight loss, 851
Lipid bilayer, 13–14, 13*f*, 45, 46, 46*f*. *See also* Cell membrane.
Lipids. *See also* Cholesterol; Fats; Phospholipids.
absorption of, bile salts and, 785
of cell membranes, 12, 13
glycolipids, 14
in cells, 12
classification of, 819
synthesis of, in endoplasmic reticulum, 20, 20*f*
transport of, in body fluids, 819–821
Lipodystrophy, 822
Lipopolysaccharide. *See* Endotoxin.
Lipoprotein(a), 829
Lipoprotein lipase, 819–820, 820*f*
insulin and, 943
Lipoproteins, 821. *See also* High-density lipoproteins (HDLs); Low-density lipoproteins (LDLs).
insulin and, 944
phospholipids in, 826
Lipostatic theory of hunger and feeding, 849
β-Lipotropin, 933–934, 933*f*
Lissauer, tract of
pain signals in, 585*f*
thermal signals in, 593
Liver, 837–842. *See also* Hepatic *entries*.
acetoacetic acid formed in, 823–824
adrenocortical hormones metabolized in, 924
amino acid storage by, 833
anatomic organization of, 837, 837*f*
B lymphocyte processing in, 435
bile salt synthesis by, 785
bile secretion by, 783–784, 784*f*, 785
as blood reservoir, 175, 838
capillaries of, permeability of, 178, 179–180
coagulation factors formed in, 840
detoxifying function of, 840
Liver (*Continued*)
excretory functions of, 840
fatty acid degradation in, 823
glucose buffer function of, 839, 949
glycogen in, 811, 811*f*
homeostatic functions of, 5
insulin action on, 942
iron storage in, 840
lipids in, 821–822
lymphatic system in, 837, 837*f*, 838
macrophages in, 427
metabolic functions of, 839–840
monosaccharides in, 810, 810*f*
neonatal function of, 1025
protein synthesis in
cortisol and, 929
of plasma proteins, 833
regeneration of, 838
shock-related injury to, 277, 278*f*
sinusoids of, 837, 837*f*
blood flow in, 838
phagocytosis of bacteria in, 839
reticuloendothelial cells of, 759–760, 837
vascular system of, 837*f*, 838
vitamin storage in, 840
Liver disease, 838. *See also* Cirrhosis.
bilirubin and, 840, 841–842
clotting factor deficiencies in, 457–458
Local sign principle, 662–663
Lochia, 1013–1014
Locomotive reflexes, 663–664
Locus ceruleus, and norepinephrine system, 551, 712–713, 713*f*
Long QT syndromes, 147, 148*f*
Loop diuretics, 331, 331*f*, 397–398, 398*t*
Loop of Henle, 306, 306*f*
calcium reabsorption in, 368–369
glomerulotubular balance of, 335
magnesium reabsorption in, 370
transport properties of, 330–331, 330*f*, 331*f*
urine concentration and, 346, 346*f*, 352–353, 352*f*
hyperosmotic medulla and, 348–349, 348*t*, 349*f*
Loudness, 638–639, 638*f*
attenuation reflex and, 634
auditory pathways and, 639
Low-density lipoproteins (LDLs), 821
adrenocortical hormone synthesis and, 922
atherosclerosis and, 828–829
receptors for
mutations affecting, 827, 828–829
statins and, 829
Low-pressure receptors, 208
Lumirhodopsin, 611–612, 611*f*
Lung(s). *See also* Pulmonary *entries*.
as blood reservoir, 175, 478
blood volume in, 157, 478–479
circulation of. *See* Pulmonary circulation.
compliance of, 467, 467*f*
hypoxia and, 520
thoracic cage and, 468
consolidation of, 518
elastic forces of, 465, 467
surface tension and, 467–468
work and, 468
macrophages in, 427
massive collapse of, 519, 519*f*
neonatal expansion of, 1021, 1021*f*
recoil pressure of, 467
shock-related injury to, 277–278
Lupus erythematosus, 442
chronic glomerulonephritis in, 403
Luteal phase, 989*f*, 990–991
Lutein cells, 990–991
Luteinization, 990–991
Luteinization-inhibiting factor, 991

Luteinizing hormone (LH), 896, 896*t*
in female, 987, 988–989, 988*f*
follicular phase and, 989–990
luteal phase and, 991
after menopause, 999
ovulation and, 990, 990*f*
in pregnancy, 1009
preovulatory surge of, 885, 988*f*, 997–998, 1001
regulation of cycle and, 996, 996*f*, 997–998, 997*f*
in male, 983–984, 983*f*
spermatogenesis and, 975
Lymph
formation of, 187
in liver, 838
intestinal absorption into, 187
rate of flow, 187–189, 187*f*
Lymph nodes
macrophages in, 426–427
structure of, 426–427, 427*f*
Lymphatic capillaries, 186*f*, 187, 187*f*, 188, 188*f*
pumping by, 188–189
Lymphatic pump, 188, 189
Lymphatic system, 181, 186–189, 186*f*
cerebral substitute for, 747
chylomicrons in, 797, 819
edema and, 297, 300
interstitial fluid pressure and, 183–184, 189
interstitial fluid protein concentration and, 187, 189
interstitial fluid volume and, 189
intestinal villi and, 769, 793*f*, 794
in liver, 837, 837*f*, 838
net filtration and, 185
potential spaces drained by, 300
pulmonary, 477, 481, 482, 482*f*
valves in, 187, 187*f*, 188, 188*f*
Lymphedema, 297
Lymphoblast, 423–424, 424*f*
Lymphocytes, 423, 423*t*, 424, 434, 435*f*. *See also* B lymphocytes; T lymphocytes.
activation of clones of, 436
life span of, 425
preprocessing of, 434–435
tolerance and, 442
specificity of, 435–436, 436*f*
Lymphocytic leukemias, 431
Lymphocytic lineage, 423–424, 424*f*
Lymphocytopenia, cortisol-induced, 931
Lymphoid tissues, 434
cortisol-induced atrophy of, 931
Lymphokines, 436, 440–441, 441*f*, 881
Lysine monohydrochloride, for alkalosis, 393
Lysis
by antibodies, 438
by complement system, 439, 439*f*
in transfusion reaction, 446
Lysoferrin, 20
Lysosomes, 12*f*, 15, 19–20, 19*f*
amino acids released by, 833
circulatory shock and, 277
glucocorticoids and, 281
inflammation and, 930
of leukocytes, 426
in thyroid hormone release, 909
Lysozyme, 20, 433
in saliva, 776
Lytic complex, 439, 446

**M**

M line, 73*f*
Machinery murmur, 270
Macrocytes, 417
Macromotor units, 82
Macrophages, 425–426
alveolar, 427, 428, 474
ameboid movement by, 24, 425
as antigen-presenting cells, 440
atherosclerosis and, 827–828, 828*f*
chemotaxis by, 439
helper T cells and, 441
hemoglobin uptake by, 419–420
hepatic (Kupffer cells), 427, 427*f*, 837, 839
in inflammation, 428–430, 430*f*
in lymphocyte activation, 436, 437
in milk, 1016
in monocyte-macrophage system, 426–428, 427*f*
opsonization and, 439
pinocytosis in, 18
pyrogens released by, 875–876
tissue, 426–428
development from monocytes, 429
hemoglobin incorporated by, 840
platelet removal by, 451–452
response to infection, 428
Macula densa, 195, 306, 306*f*, 320, 320*f*, 331
glomerular filtration rate and, 319–320, 320*f*
Maculae, 674–675, 675*f*, 676–677
hair cells of, 675–676, 675*f*
linear acceleration and, 676–677
Magnesium, 856
in bone, 957–958
extracellular fluid concentration of, 369, 370, 856
intestinal absorption of, 796
renal excretion of, 369–370
Magnet reaction, 663
Magnocellular neurons, 356, 897
Major basic protein, 430
Major histocompatibility complex (MHC) proteins, 440, 440*f*, 441*f*
Malabsorption, 801–802
Male climacteric, 984
Male hormones
androgenic. *See* Androgens; Testosterone.
hypothalamic-pituitary axis and, 983–984, 983*f*
Male hypogonadism, 985, 985*f*
Male sexual act, 978–979
Male sexual organs, 973, 973*f*
Malleus, 633, 633*f*
Malnutrition, and metabolic rate, 864. *See also* Starvation.
Malocclusion, 971–972
Malonyl-CoA, 824, 824*f*, 825
Maltase, 787, 790
Maltose, 790
Manic-depressive psychosis, 727
Mannitol, for brain edema, 749
Marginal ulcer, 800
Margination, 424*f*, 428, 429*f*
Mark time reflex, 664
Mass discharge, 738
Mass movements, in colon, 770–771
Mass reflex, 665
Mast cells, 431
allergies and, 443
asthma and, 520
complement fragments and, 439, 439*f*
eosinophil chemotactic factor of, 430
heparin produced by, 431, 439, 457
Mastication, 763
Maximum expiratory flow, 516–517, 516*f*
Mayer waves, 210–211
M-CSF (monocyte colony-stimulating factor), in inflammation, 430, 430*f*
Mean circulatory filling pressure, 236, 236*f*
Mean electrical axis of ventricles, 134–137, 135*f*
conditions causing deviation of, 135–137
Mean filtration pressure, at pulmonary capillary, 482, 482*t*
Mean pulmonary filling pressure, in left-sided heart failure, 259
Mean QRS vector, 129, 135, 135*f*
Mean systemic filling pressure, 235, 235*f*, 236–237, 236*f*, 238–239, 238*f*
in decompensated cardiac failure, 262–263
exercise and, 244–245
after myocardial infarction, 255–256
fluid retention and, 256, 258
in neurogenic shock, 279
Meat, digestion of
collagen in, 791
elastin in, 791
Mechanical pain stimuli, 583
Mechanical ventilation, 522–523, 522*f*
Mechanical work, energy of ATP for, 22, 23
Mechanoreceptive senses, 571
Mechanoreceptors, 559, 560*b*. *See also specific receptor types.*
adaptation of, 562–563, 562*f*
of skin and deep tissues, 559, 560*b*, 560*f*
Meconium, 1020
Medial forebrain bundle, 715, 717
Medial geniculate nucleus, 639, 639*f*, 640
Medial lemniscus(i), 573, 574, 574*f*, 575*f*
Medial longitudinal fasciculus, 628, 628*f*, 630
vestibular signals in, 678
Medial motor system of the cord, 671
Median eminence, 897, 897*f*, 898
Medulla. *See also* Brain stem.
chemoreceptor trigger zone in, 804
circulatory control by, 202, 202*f*, 203, 204*f*
baroreceptor signals and, 206
pyramids of, 669, 670*f*
respiratory control by, 505–508, 506*f*, 507*f*, 508*f*, 509. *See also* Respiratory center.
reticular inhibitory area in, 712, 712*f*
swallowing and, 764, 765
Medullary collecting duct, 333–334, 333*f*
Medullary reticular nuclei, 673, 673*f*, 674
decerebrate rigidity and, 674
Medullary reticulospinal tract, 674, 674*f*
Megacolon, 802
Megaesophagus, 799
Megakaryocytes, 423, 424, 451
Megaloblastic anemia, 415*f*, 420
Meiosis
in ovary, 1003
in testis, 974, 974*f*
Meissner's corpuscles, 560*f*, 571, 572
vibrations detected by, 572, 579
Meissner's plexus. *See* Submucosal plexus.
Melanin
Addison disease and, 934
of retina, 609–611
of skin, 934
Melanocortin receptors, 846–847, 847*f*, 849, 851
anorexia and, 852
Melanocyte-stimulating hormone, 933–934, 933*f*
α form of, 846, 847, 847*f*, 849, 933–934, 933*f*
obesity and, 851
β form of, 933–934, 933*f*
γ form of, 933–934, 933*f*
Melatonin, pineal gland secretion of, 986
Membrane. *See* Cell membrane.
Membrane potential(s). *See also* Action potential(s); Receptor potentials; Resting membrane potential.
diffusion potential, 57–58, 57*f*
resting membrane potential and, 60, 60*f*
measurement of, 58–59, 58*f*, 59*f*
oscilloscope in, 69, 69*f*
of olfactory cells, 650

Membrane transport, 45–56. *See also* Active transport; Diffusion.
  basic mechanisms of, 45–46, 46*f*
  energy of ATP for, 22–23, 22*f*
Membranous labyrinth, 674, 675*f*
Memory, 545, 706–707
  Alzheimer's disease and, 727–728
  classification of, 706–707
  hippocampus and, 709, 719
  intermediate long-term, 706, 707–708
  long-term, 706, 708
    thalamus and, 712
  reward or punishment and, 718
  short-term, 706, 707
    consolidation of, 708–709
  Wernicke area and, 701
  working, 703, 706
Memory B cells, 437
Memory T cells, 440
Memory traces, 706
Menarche, 988, 998–999
Meningitis, headache of, 591
Menopause, 987, 998*f*, 999, 999*f*
  osteoporosis secondary to, 969, 994
Menstrual cycle, 988, 995–996, 995*f*. *See also* Ovarian cycle.
  absent, 999
  anovulatory, 998, 1001
  irregular, 999
  thyroid hormones and, 914, 999
Menstruation, 995–996
  leukorrhea during, 996
  prevented by human chorionic gonadotropin, 1007, 1008
Merkel's discs, 572, 572*f*
Meromyosin, 72*f*
Mesencephalon
  motor function and, 670*f*, 673
  reticular substance of, 711
Mesenteric ganglia, 757
Mesolimbic dopaminergic system, 727
Messenger RNA (mRNA), 29*f*, 31–32, 32*f*. *See also* Transcription; Translation.
  microRNA and, 32–33, 33*f*
Metabolic clearance rate, of hormone, 886
Metabolic end products, removal of, 5
Metabolic rate, 862–863. *See also* Energy expenditure.
  ADP in control of, 862
  basal. *See* Basal metabolic rate (BMR).
  blood flow to tissue and, 192, 192*f*
    cardiac output and, 234
  epinephrine and, 736
  estrogens and, 994
  factors determining, 867
  interstitial fluid $P_{CO_2}$ and, 498, 498*f*
  after a meal, 864–865
  measurement of, 862–863
  in neonate, 1025
  thermogenesis and, 873
Metabolic syndrome, 951
Metabolism
  blood flow and, cerebral, 743
  of cardiac muscle, 248
  definition of, 862
Metaphase, 38*f*, 39
Metarhodopsin, 611–612, 611*f*, 613, 614
Metarterioles, 177, 178*f*
  in local blood flow control, 193, 193*f*
  sympathetic innervation of, 201
  vasomotion of, 178–179, 193
Metastatic calcification, in hyperparathyroidism, 968
Methacholine, 86
Methane, in large intestine, 804
Methoxamine, as sympathomimetic drug, 739
Methyl alcohol, acidosis caused by, 393
Methylmercaptan, 650
Methylprednisone, 922, 924*t*
MHC (major histocompatibility complex) proteins, 440, 440*f*, 441*f*
Micelles, 785, 786, 792, 793, 797
Michaelis-Menten equation, 861
Microcirculation, 177–178, 178*f*. *See also* Capillaries.
Microcytic, hypochromic anemia, 415*f*, 420
Microglia, 428
Microgravity, 533–534
Microprocessor complex, 32–33
MicroRNA (miRNA), 31, 32–33, 33*f*
Microtubules, 11, 16, 17, 17*f*
  of cilia, 24, 25
  of flagellum, 975, 975*f*
  of mitotic apparatus, 17, 38–39
Microvilli
  of intestinal epithelium, 790, 791, 794, 794*f*
    gluten and, 801
  of taste bud, 646, 647*f*
Micturition, 306
  abnormalities of, 310
Micturition reflex, 306, 309–310, 738
  neurologic injury and, 310
Micturition waves, 309, 309*f*
Middle cerebral artery, blockage of, 745
Migraine headache, 591
Milk
  composition of, 1016, 1016*t*
  ejection of, 906, 1015–1016
Mineral(s), 855–857. *See also specific minerals.*
  body content of, 856*t*
  daily requirements of, 856*t*
Mineralocorticoid receptor, 891, 926, 926*f*
Mineralocorticoid receptor antagonists, 399
Mineralocorticoids, 921. *See also* Aldosterone.
  deficiency of, 924, 934
  properties of, 922–923, 924*t*
  synthesis of, 921–922
Minimal change nephropathy, 313–314, 404
Minute respiratory volume, 471
Minute work output, cardiac, 107–108
Miosis, 632
miRNA. *See* MicroRNA (miRNA).
Mirror neurons, 668
Mitochondria, 12*f*, 16, 16*f*, 21–23, 22*f*
  citric acid cycle in, 813
  exchangeable calcium in, 967
  fatty acid metabolism in, 822–823
  fatty acid transport into, 822
  high altitude and, 529
  oxidative phosphorylation in, 814–815, 814*f*
  of photoreceptors, 609, 610*f*
  of platelets, 451, 454
  of presynaptic terminals, 547, 547*f*
  of skeletal muscle, 73, 73*f*
    in fast vs. slow fibers, 79
  of sperm, 975, 975*f*
  thyroid hormones and, 911–912
Mitochondrial uncoupling protein, 873
Mitosis, 17, 37, 38–39, 38*f*
  prevention of, with colchicine, 39
Mitral cells, 651, 651*f*, 652
Mitral regurgitation
  circulatory dynamics in, 268–269
  murmur of, 267–268, 267*f*
Mitral stenosis
  circulatory dynamics in, 268–269
  murmur of, 267*f*, 268
  pulmonary capillary pressure in, 483
Mitral valve, 106–107, 107*f*
  first heart sound and, 265, 266, 266*f*
Mixed acid-base disorders, 394–395, 394*f*
Mixing movements, gastrointestinal, 759
  of colon, 770
  of small intestine, 768–769, 768*f*
Mixing waves, gastric, 766
Modality of sensation, 559
Modiolus, 635, 636–637, 637*f*
Molecular layer, of cerebellum, 684–685, 684*f*
Monoamine oxidase, of adrenergic nerve endings, 732
Monoamine oxidase inhibitors, 727
Monocyte colony-stimulating factor (M-CSF), in inflammation, 430, 430*f*
Monocyte-macrophage system, 426–428, 427*f*
Monocytes, 423, 423*t*, 424, 425
  atherosclerosis and, 827–828, 828*f*
  diapedesis by, 425
  in inflammation, 429
    increased production of, 429, 430, 430*f*
Monoglycerides, 791*f*, 792, 792*f*
  absorption of, 797
    bile salts and, 785, 792
  resynthesis of triglycerides from, 797, 819
Monosaccharides, 789, 790
  absorption of, 796
  in liver cells, 810, 810*f*
Morphine, respiratory depression caused by, 512
Morula, 1008–1009
Mossy fibers, 684–685, 684*f*
Motilin, 758–759, 758*t*
  small intestine peristalsis and, 769
Motion sickness
  nausea in, 804
  in spacecraft, 533
  vomiting in, 804
Motivation, 695. *See also* Limbic system; Punishment centers; Reward centers.
Motor aphasia, 704
Motor apraxia, 669
Motor cortex, 667–673. *See also* Premotor area; Supplementary motor area.
  basal ganglia and, 689, 690*f*, 691
  cerebellar input from, 682, 683, 686, 687, 687*f*
  cerebrocerebellum and, 688
  columnar arrangement of neurons in, 671–672
  lesions in, 673
  pathways from, 669–670, 670*f*
    red nucleus and, 670–671, 671*f*
  prefrontal association area and, 700
  representations of body in, 667, 668*f*
  role of, 694–695
  sensory pathways to, 670
  somatosensory feedback to, 672
  somatosensory input to, 575, 575*f*, 577, 670
  specialized areas of, 668–669, 669*f*
  speech and, 704–705
  spinal cord excitation by, 671–673, 672*f*
  subareas of, 667–668, 668*f*
  vasomotor center excitation by, 204
  voluntary movements and, 667, 673, 686
Motor end plate, 83, 84*f*. *See also* Neuromuscular junction.
Motor functions, 543–544, 544*f*
  basal ganglia in. *See* Basal ganglia.
  brain stem in, 673–674, 673*f*, 674*f*
    anencephaly and, 678–679
    gamma efferents in, 659, 660
    stretch reflexes and, 660
  cerebellum in. *See* Cerebellum.
  cerebral cortex in. *See* Motor cortex.
  cognitive control of, 691–692, 695
  integrated control of, 694–695
  spinal cord in, 655
    excitation by cortex for, 671–673, 672*f*
    organization of, 655–657, 655*f*, 656*f*
    pathways from cortex for, 669–671, 670*f*, 671*f*
    reflexes and. *See* Spinal cord reflexes.
    sensory receptors and. *See* Golgi tendon organs; Muscle spindles.

Motor imagery, 686
Motor nerve fibers, classification of, 563*f*, 655, 656
Motor neurons, anterior, 547, 547*f*, 552, 655, 655*f*. *See also* Spinal cord reflexes.
  alpha, 655, 656, 656*f*, 659
  corticospinal tract and, 669, 672, 672*f*
  gamma, 655, 656, 656*f*, 657, 657*f*, 658, 659, 660
  inhibition of, Golgi tendon organ and, 661
  pathways converging on, 672, 672*f*
  pontine reticulospinal tract and, 673–674
  Renshaw cells and, 656
  rubrospinal tract and, 671, 672, 672*f*
Motor units, 80, 656
  after poliomyelitis, 82
Mountain sickness
  acute, 530
  chronic, 530–531
Movement receptors, 563
mRNA. *See* Messenger RNA (mRNA).
Mucin, salivary, 775
Mucopolysaccharides, in cardiac T tubules, 103
Mucous cells
  of gastric surface, 777, 779
  of gastrointestinal tract, 773
  of pyloric glands, 778
Mucous glands, 773
  esophageal, 776–777
Mucous neck cells, gastric, 777, 777*f*, 778
Mucus
  gastrointestinal tract, 773, 775
    in large intestine, 787
    in saliva, 774*f*, 775, 776
    in small intestine, 786
    in stomach, 777, 778, 779, 780, 799–800
  in respiratory passages, 473
Multiple fiber summation, 80
Mumps orchitis, 977
Murmurs, cardiac
  with patent ductus arteriosus, 267*f*, 270
  in valvular heart disease, 267–268
Muscarinic receptors, 733
  drugs acting on, 740
  drugs blocking, 740
Muscle. *See* Cardiac muscle; Skeletal muscle; Smooth muscle.
Muscle contraction
  energy of ATP for, 22, 22*f*, 23, 859
  heat dissipated in, 862
Muscle cramps, 665
Muscle impulse, 64–65
Muscle spasm
  headache caused by, 591
  pain caused by, 584
  spinal cord reflexes causing, 664–665
Muscle spasticity, stroke leading to, 673
Muscle spindles, 560*f*, 656*f*, 657
  adaptation of, 562, 562*f*
  cerebellar input from, 661, 683, 683*f*
  feedback to motor cortex, 672
  joint angulation and, 580
  nerve fibers from, 564, 656, 656*f*
  receptor function of, 657–658, 657*f*
  stretch reflex and, 658–659, 658*f*, 659*f*, 672
    clinical applications of, 660, 660*f*
Muscle stretch reflex, 658–659, 658*f*, 659*f*, 672, 694
  clinical applications of, 660, 660*f*
Muscle tone
  central control of, 694
  of skeletal muscle, 80
Muscle weakness
  aldosterone excess and, 925–926
  cortisol excess and, 929
Muscularis mucosae, contractions of, 769
Musculoskeletal system, homeostatic functions of, 5
Mutations, 38
  cancer caused by, 40–41
Myasthenia gravis, 86–87, 442
Mydriasis, 632
Myelin sheath, 67, 67*f*, 68, 68*f*. *See also* Demyelination.
  sphingomyelin of, 826
  thiamine deficiency and, 853
Myelinated nerve fibers, 67, 67*f*
  absolute refractory period of, 69
  classification of, 563, 563*f*
  saltatory conduction in, 68, 68*f*
  velocity of conduction in, 68, 563
Myeloblasts, 423–424, 424*f*
Myelocytic lineage, 423–424, 424*f*
Myelogenous leukemias, 431
Myenteric plexus, 755, 756, 756*f*
  of colon, deficient in megacolon, 802
  of esophagus, 765
  gastroenteric reflex and, 769
  parasympathetic neurons in, 757
  peristalsis and, 759
  reflexes of, from cecum to ileum, 770
  of small intestine, 769, 780
Myenteric reflexes, 759
  defecation and, 771
  peristaltic rush and, 769
  stomach emptying and, 767
Myocardial infarction, 249–250
  acute anterior wall, 140, 140*f*
    recovery from, 141, 141*f*
  acute posterior wall, 140–141, 140*f*
    recovery from, 141, 141*f*
  cardiogenic shock secondary to, 259
  causes of death after, 250–251
  circulatory effects of. *See* Cardiac failure, circulatory dynamics in.
  current of injury in, 140–141, 140*f*, 141*f*
  low-voltage ECG after series of, 137, 137*f*
  recovery from
    function of heart after, 252, 256–257, 256*f*
    rest during, 251–252
    stages of, 251–252, 251*f*
  subendocardial, 249–250
Myocardial ischemia. *See also* Angina pectoris.
  ectopic foci caused by, 146
  electrocardiogram in
    current of injury and, 138, 140–141, 140*f*, 141*f*
    in mild ischemia, 142, 142*f*
  metabolism of cardiac muscle in, 248
  pain in, 252
  vasospastic, 248
Myofibrils, of skeletal muscle, 71, 72*f*, 73*f*, 74*f*
  T tubules and, 87, 87*f*, 88
Myogenic mechanism, 321
  renal blood flow and, 321
Myoglobin, 79, 1036
Myopia, 602–603, 602*f*, 603*f*
Myosin
  in ameboid movement, 23
  as ATP-degrading enzyme, 859
  of cardiac muscle, 101, 103
    Frank-Starling mechanism and, 110
    ventricular volume and, 108
  coated pits and, 18–19, 18*f*
  in mitosis, 39
  of platelets, 451, 454
  of skeletal muscle
    contraction mechanism and, 74, 74*f*, 75–76, 76*f*
    hypertrophy and, 81
    muscle tension and, 77, 77*f*
    structural features of, 71, 72*f*, 73*f*, 74–75, 74*f*
  of smooth muscle, 92–94, 92*f*
Myosin light chain kinase, 93–94, 94*f*
  calmodulin and, 891
Myosin phosphatase, 94, 94*f*
Myxedema, 917–918, 918*f*

**N**

$NAD^+$. *See* Nicotinamide adenine dinucleotide ($NAD^+$).
Naming objects, cortical area for, 699*f*, 700
Nasal cavity, 472*f*, 474
Nasal field of vision, 627
Nasal glands, autonomic control of, 735
Nasal sinuses, headache associated with, 591–592, 591*f*
NASH (nonalcoholic steatohepatitis), 838
Natriuretic drugs, for essential hypertension, 226
Natural killer lymphocytes, 433
Nausea, 804
Nearsightedness, 602–603, 602*f*, 603*f*
Neck proprioceptors, 678
Necrosis
  cellular, 40
  in hypovolemic shock, 277–278, 278*f*
Negative feedback, 7–8, 8*f*, 9
  delayed, 9
  in hormone systems, 885
Neglect syndrome, 692, 692*f*
Neocortex, 715
Neonatal respiratory distress syndrome, 468, 519, 1022, 1026
Neonate. *See also* Infant.
  circulation of
    readjustments in, 1022–1023
    special problems in, 1024, 1024*f*
  immunity in, 1025–1026
  jaundice in, 1024, 1024*f*
  liver function in, 1025
  nutrition of, 1023, 1025, 1026
  renal function in, 1024
  respiration in, 1021–1022, 1021*f*, 1024, 1026
  special functional problems in, 1023–1026
  temperature regulation in, 873, 1025, 1025*f*
    prematurity and, 1027
  weight loss in, 1023
Neospinothalamic tract, 585
Neostigmine, 86
  for myasthenia gravis, 86–87
Nephritis, interstitial, 403
Nephrogenic diabetes insipidus, 295
Nephron(s), 305–306, 306*f*, 307*f*. *See also* Distal tubule; Loop of Henle; Proximal tubule.
  age-related loss of, 403
  transport and permeability properties of, 348*t*
Nephrosclerosis, 403
  benign, 403
  malignant, 403
Nephrotic syndrome, 404
  edema in, 298, 377
Nernst equation, 50, 57–58
Nernst potential, of neuron membrane, 552–553
Nerve fibers, physiologic classification of, 563–564, 563*f*
Nerve impulse, 64–65. *See also* Action potential(s), nerve.
Nerve trunks
  myelinated fibers in, 67, 67*f*
    saltatory conduction in, 68, 68*f*
    velocity of conduction in, 68
  unmyelinated fibers in, 67, 67*f*
Nervous system. *See also* Central nervous system (CNS); Enteric nervous system; Synapses.
  compared with computer, 546, 546*f*
  general design of, 543–545, 544*f*
  integrative function of, 544–545
  regulatory functions of, 5

Net acid excretion, 390
Net filtration, 185
Net filtration pressure, 181, 184, 185–186
abnormal, edema and, 185–186
glomerular, 314, 314*f*
Net reabsorption pressure, 185, 186
Neuroendocrine hormones, 881
Neurogenic bladder, 310
Neurogenic shock, 279–280
sympathomimetic drugs for, 281
Neurohormonal systems, in brain, 711, 712–713, 713*f*
Neurohypophysis. *See* Pituitary gland, posterior.
Neuromuscular junction
of skeletal muscle, 83
acetylcholine action at, 73, 83–86, 84*f*
acetylcholine synthesis at, 83, 86
drugs acting at, 85, 86
fatigue of, 85–86
myasthenia gravis and, 86–87
structure of, 83, 84*f*
of smooth muscle, 94–95, 94*f*
Neuron(s). *See also* Axon; Dendrites; Soma of neuron; Synapses.
central nervous system, 543, 544*f*
continuously discharging, 568
excitation of, 552–555, 552*f*, 553*f*, 554*f*. *See also* Action potential(s), neuronal.
dendrite functions in, 555–556, 556*f*
drug effects on, 557
rate of firing and, 556–557, 556*f*
excitatory state of, 556–557, 556*f*
facilitation of, 545, 555
inhibition of, 553*f*, 554–555
inhibitory state of, 556–557
metabolism of, 749
morphologic variations in, 547
motor. *See* Motor neurons, anterior.
rate of firing of, for different neuron types, 556–557, 556*f*
resting membrane potential of soma, 552, 552*f*
Neuronal circuits
inhibitory, 569
instability and stability of, 569–570, 569*f*
Neuronal pools, 564–568
grossly inhibitory, 569
prolongation of signal by, 567–568
relaying of signals through, 565–567, 565*f*, 566*f*, 567*f*
Neuropeptide Y, 846, 847, 847*f*, 849, 851
Neuropeptides, 550, 550*b*, 551–552
Neurophysins, 904
Neurotransmitters, 546, 547, 550–552, 550*b*, 881
in basal ganglia, 692–693, 692*f*
in enteric nervous system, 756–757
in hypothalamus, feeding and, 847*f*, 847*t*
neurohormonal control of brain activity by, 712–713, 713*f*
release from presynaptic terminal, 548
of retinal neurons, 617
Neutral fats. *See* Triglycerides.
Neutrophilia, 428–429
Neutrophils, 423, 423*t*, 424*f*
chemotaxis by, 439
diapedesis by, 424*f*, 425, 428, 429*f*
in infection, 425–426
in inflammation, 428–430, 429*f*
in milk, 1016
opsonization and, 439
Niacin, 853–854
Nicotinamide adenine dinucleotide ($NAD^+$), 813, 814
in deamination, 834
in fatty acid oxidation, 822*f*, 823
glucocorticoids and, 928
lactic acid formation and, 816
niacin requirement and, 853–854
Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ($NADP^+$)
in fatty acid synthesis, 824, 824*f*
niacin requirement and, 853–854
pentose phosphate pathway and, 816*f*, 817
Nicotine, 86
Nicotinic acid. *See* Niacin.
Nicotinic drugs, 740
Nicotinic receptors, 733
Night blindness, 612
Nitrates, for angina pectoris, 196, 252
Nitric oxide
as central nervous system transmitter, 551
glomerular filtration rate and, 318
penile erection and, 978–979
vasodilation by, 195–196, 196*f*
Nitric oxide synthase, 195, 196*f*
Nitrogen
dissolved in body fluids, 537, 537*t*. *See also* Decompression sickness.
excretion of, 845
high partial pressures of, 535
Nitrogen balance, 845
Nitrogen narcosis, 535, 539
Nociceptive reflex, 662
Nociceptors. *See* Pain receptors.
Nodes of Ranvier, 67, 67*f*, 68, 68*f*
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH), 838
Nondominant hemisphere, 702
corpus callosum and, 705
Nonpitting edema, 299
Nonprotein nitrogen
chronic renal failure and, 406
placental diffusion of, 1007
Nonshivering thermogenesis, 865, 873
Nonsteroidal antiinflammatory agents, gastric mucosa and, 801
Nonvolatile acids, 385, 387, 388, 390
anion gap and, 395
Norepinephrine
adrenal medullar secretion of, 736, 884, 921
basal level of, 737
of adrenergic nerve endings, 731–732
adrenergic receptors and, 733
in basal ganglia, 692–693, 692*f*
cardiac effects of, 120
as central nervous system transmitter, 551
coronary blood flow and, 247, 248
depression and, 726–727
drugs blocking release of, 740
drugs blocking synthesis of, 740
drugs causing release of, 740
fatty acid mobilization caused by, 825
gastrointestinal smooth muscle and, 755, 756, 757
glomerular filtration rate and, 318
metabolic rate and, 867
molecular structure of, 731
for shock, 281
as smooth muscle neurotransmitter, 95, 96, 97
sweat glands and, 870
as sympathomimetic drug, 739
synthesis of, 732, 884
thermogenesis and, 873
as vasoconstrictor, 199, 203, 203*f*, 204
in skeletal muscle, 244
Norepinephrine system, in brain, 712–713, 713*f*
Nose, 474
Nuclear bag muscle fibers, 657–658, 657*f*
Nuclear chain muscle fibers, 657–658, 657*f*
Nuclear membrane, 11, 11*f*, 13, 17, 17*f*
Nuclear pores, 17, 17*f*
Nucleolus(i), 12*f*, 17, 17*f*, 32
Nucleotides
deoxyribose, 27–29, 28*f*, 29*f*
ribose, 29*f*, 30
Nucleus, 11, 11*f*, 17, 17*f*
evolution of, 18
Nucleus accumbens, Parkinson's disease and, 693
Nucleus ambiguus, 506
Nucleus parabrachialis, 506
Nucleus retroambiguus, 506
Nucleus tractus solitarius. *See also* Tractus solitarius.
energy expenditure and, 846
respiration and, 505
sleep and, 722
Nystagmus, cerebellar, 689

**O**

Oat bran, 829
Obesity, 850–851
coronary artery disease and, 829
cortisol excess causing, 929
end-stage renal disease associated with, 402
fat storage in, 825–826
genetic factors in, 851
leptin and, 849, 851
melanocortin system and, 846–847, 851
in rodents, 826, 847
hypertension and, 225–226
left axis deviation in, 135
sympathetic activation in, 865
treatment of, 851
type II diabetes and, 951, 952
Obstructive jaundice, 841–842
Occlusion, of teeth, 969
Oddi, sphincter of, 780–781, 784*f*, 785
Odontoblasts, 970
Odor blindness, 650
Ohm's law, 159, 160, 230–231
Oleic acid, 819
Olfaction. *See also* Smell.
amygdala and, 719
hippocampus and, 719
Olfactory bulb, 649*f*, 651, 651*f*
granule cells in, 650, 652
Olfactory cells, 649, 649*f*, 651
stimulation of, 649–650, 649*f*
Olfactory cilia, 649, 649*f*
Olfactory membrane, 648–649, 649*f*, 651
Olfactory nerve, 649
Oliguria, 399
Olivocerebellar tract, 670, 683, 683*f*
Oncogenes, 40, 41
Oncotic pressure. *See* Colloid osmotic pressure.
Oocyte
primary, 987, 1003
secondary, 1003
Ophthalmoscope, 605–606, 605*f*
Opsins, 614
Opsonization, 19, 425
phagocytosis and, 439, 439*f*
Optic chiasm, 623, 623*f*
destruction of, 627
Optic disc, edematous, 748
Optic nerves, 623, 623*f*
destruction of, 627
peripheral vs. central retina and, 619
Optic radiation, 623, 623*f*
Optic tracts, 623, 623*f*
interruption of, 627
Opticokinetic movements, 629
Optics
of eye, 600–605
physical principles of, 597–600
Orexigenic substances, 846, 847, 847*t*, 851
Organ of Corti, 634–635, 634*f*, 636–638, 636*f*, 637*f*
damage to, 642
retrograde pathways in, 641–642
Organum vasculosum, 905

Orgasm
female, 1000
male, 979
Orlistat, 851
Oscillatory circuits. *See* Reverberatory circuits.
Oscilloscope, for recording membrane potentials, 69, 69*f*
Osmolality, 52, 291
of stomach contents, 767, 768
Osmolar clearance, 354
Osmolarity, 52, 291. *See also* Extracellular fluid osmolarity.
of body fluids, 288*t*, 291
plasma, 288*t*, 291
estimated from sodium concentration, 294, 355
Osmoles, 290–291
Osmoreceptor cells, 355, 356, 356*f*, 358, 905
Osmosis, 51, 51*f*, 290
active transport combined with, 55–56, 55*f*
renal reabsorption and, 324, 328
sodium-potassium pump and, 53
Osmotic coefficient, 291
Osmotic diuresis, 950
Osmotic diuretics, 397, 398*t*
Osmotic equilibrium, of intracellular and extracellular fluids, 291–292, 292*f*
Osmotic pressure, 51–52, 51*f*, 291. *See also* Colloid osmotic pressure.
of cerebrospinal fluid, 747
Ossicular system, 633–634, 633*f*
damage to, 642
Osteitis fibrosa cystica, 968
Osteoblasts, 900, 958, 959–960, 959*f*
calcitonin and, 966
of cementum, 971
fracture repair and, 960
parathyroid hormone and, 963–964
Osteoclasts, 900, 959–960, 959*f*
calcitonin and, 966
of cementum, 971
estrogen and, 994
parathyroid hormone and, 963, 964–965
Osteocytes, 958, 959*f*
parathyroid hormone and, 963, 964
Osteocytic membrane system, 964
calcitonin and, 966
Osteoid, 958
Osteolysis, 963–964
Osteomalacia, 969
in renal disease, 406–407, 969
Osteon, 959–960
Osteoporosis, 969
in postmenopausal women, 969, 994
Osteoprotegerin, 959, 994
Osteoprotegerin ligand, 959, 964
Oval window, 633–634, 633*f*, 635, 635*f*, 636
Ovarian cycle, 988–991. *See also* Female hormones; Menstrual cycle.
follicular phase of, 989–990, 989*f*, 990*f*
gonadotropic hormones and, 988–989
hypothalamic-pituitary hormones and, 996–998, 996*f*, 997*f*
luteal phase of, 990–991
ovulation in, 990, 990*f*
plasma levels of hormones in, 988, 988*f*
summary of, 991
suppression of, during nursing, 1015
Ovarian follicle(s), 988*f*
atretic, 990
development of, 989–990, 989*f*
mature, 989*f*, 990
primary, 989
primordial, 987, 989, 989*f*
Ovarian hormones, 991–996, 992*f*, 993*f*. *See also* Estrogen(s); Progestins.
abnormalities of, 999–1000
Ovaries
anatomy of, 987, 987*f*, 988*f*
cholesterol used by, 827
Overdrive suppression, 145
Overflow incontinence, 310
Overhydration
hypernatremia causing, 295*t*, 296
hyponatremia in, 295, 295*t*
Ovulation, 989*f*, 990, 990*f*, 1003, 1004*f*
infertility due to failure of, 1001
preovulatory surge and, 885, 988*f*, 997–998
suppression of, 1001
timing of fertilization and, 1000–1001
Ovum(a)
development of, 987, 989–990, 989*f*
entry into fallopian tube, 1003, 1004*f*
fertilized, 1003–1004, 1004*f*
mature, 1003
release of. *See* Ovulation.
Oxalate, as anticoagulant, 456, 460
Oxaloacetic acid, in citric acid cycle, 813, 813*f*
deficiency of, 824
starting with fatty acids, 822–823
Oxidases, of peroxisomes, 15–16
Oxidative metabolism. *See also* Aerobic energy.
at high altitude, 529
hypoxia caused by defects in, 521
in skeletal muscle, 78, 79
for exercise, 1033, 1033*f*, 1033*t*
Oxidative phosphorylation, 814–815, 814*f*
pentose phosphate pathway and, 816–817
uncoupled, 865, 873
Oxygen
brain's special need for, 749
diffusing capacity for, 491, 492*f*
carbon monoxide method, 492
diffusion coefficient of, 487*t*
diffusion of. *See also* Diffusion, of gases.
from alveoli to capillaries, 5, 495–496, 496*f*
from capillaries to cells, 497, 501
from capillaries to interstitial fluid, 496–497, 496*f*
through capillary membrane, 179, 180
energy equivalent of, 863
in extracellular fluid
normal range of, 7*t*
regulation of, 6
lipid solubility of, 46
in local blood flow control
acute, 192, 192*f*, 193
long-term, 197–198
in skeletal muscle, 243
smooth muscle and, 97
placental diffusion of, 1006–1007, 1006*f*
respiratory control by, 507, 508–510, 509*f*, 510*f*
tissue concentration of, capillary blood flow and, 178–179
transport of, 495–502
from alveoli to capillaries, 495–496, 496*f*
in blood, 496, 496*f*, 501
from capillaries to tissue cells, 497, 501
from capillaries to tissue fluid, 496–497, 496*f*
in dissolved state, 498, 501, 521, 535–536, 536*f*
during exercise, 498–499
hemoglobin in, 495, 498–500, 498*f*, 499*f*, 500*f*
Oxygen consumption
by brain tissue, 744
cardiac output and, 230, 230*f*
in cellular metabolism, 500–501
ADP concentration and, 500, 501, 501*f*
blood flow limited, 501
Oxygen consumption, in cellular metabolism (*Continued*)
diffusion limited, 501
interstitial fluid $Po_2$ and, 496*f*, 497
intracellular $Po_2$ and, 500–501, 501*f*
coronary blood flow and, 247, 248
during exercise, 510, 510*f*, 1036, 1036*f*, 1036*t*
heat generation and, 1040
maximal, 1037, 1037*f*, 1039
work output and, 1038, 1038*f*
by heart, 109, 249
metabolic rate determination from, 863
basal, 863
Oxygen debt, 861, 1034, 1034*f*
Oxygen free radicals, high alveolar $Po_2$ and, 536–537
Oxygen lack theory, of local blood flow regulation, 192, 193, 193*f*
Oxygen partial pressure ($Po_2$)
alveolar, 488, 488*f*
altitude and. *See* High altitude, alveolar $Po_2$ at.
high levels of, 499, 535–537, 536*f*
intracellular, 497
with oxygen therapy, 521, 521*f*
solubility coefficient and, 486
in tissues, hemoglobin buffering of, 499
ventilation-perfusion ratio and, 492–494, 493*f*
arterial
chemoreceptors and, 208
during exercise, 1037
measurement of, 515–516
atmospheric, 527, 528*t*. *See also* High altitude.
in tissues
cerebral blood flow and, 744
with high alveolar $Po_2$, 536
Oxygen saturation, arterial, 530
at different altitudes, 527, 528*f*, 528*t*
local blood flow and, 192, 192*f*
Oxygen therapy, 520, 521, 521*f*
in heart failure, with acute pulmonary edema, 261
hyperbaric, 540
in premature infant, 1027
for shock, 281
Oxygen toxicity, 501
at high pressures, 535–537, 539
Oxygen-diffusing capacity, 1037, 1037*t*
Oxygen-hemoglobin dissociation curve, 498, 498*f*, 499*f*
fetal, 1006, 1006*f*
hemoglobin buffering and, 499
at high pressures, 535–536, 536*f*
of high-altitude residents, 530, 530*f*
shift in, factors causing, 499–500, 500*f*
Oxyntic cells. *See* Parietal (oxyntic) cells.
Oxyntic (gastric) glands, 766, 777–778, 777*f*, 779
hydrogen ion transport in, 54
peptic cells of, 777, 777*f*, 778, 779
structure of, 777, 777*f*
Oxyphil cells, 963, 963*f*
Oxytocin, 896, 905–906
chemical structure of, 904
copulation and, 1000
fertilization and, 1003
hypothalamus and, 716, 904
labor and, 905
lactation and, 716, 905–906, 1015–1016
uterine contraction and, 1012, 1013

**P**

P wave, 121, 121*f*
atrial contraction and, 122
cardiac cycle and, 105, 105*f*
normal voltage of, 123
vectorial analysis of, 133*f*

Pacemaker
  cardiac, 118–119
    arrhythmias and, 143
    artificial implanted, 145, 153
    ectopic, 119
    in paroxysmal tachycardia, 148
  gastrointestinal smooth muscle, 754
Pacemaker waves, of smooth muscle, 96
Pacinian corpuscles, 560*f*, 561–562, 561*f*, 572
  adaptation of, 562, 562*f*, 563
  joint angulation and, 580
  stimulus intensity and, 579
  vibrations detected by, 572, 579
Packed red cell volume. *See* Hematocrit.
Paget disease, calcitonin in, 966
PAH. *See* Para-aminohippuric acid (PAH).
Pain
  analgesia system of brain and spinal cord, 586–588, 587*f*
  brain stem excitatory area and, 711
  in coronary artery disease, 252. *See also* Angina pectoris.
  dual pathways for transmission of, 584–586, 585*f*
    surgical interruption of, 586
  electrical stimulation for treatment of, 588
  fast vs. slow, 583
  of headache, 590–592, 591*f*
  of herpes zoster, 590
  hyperalgesia and, 583–584, 590
  inhibition by tactile signals, 587–588
  of labor, 1013
  parietal, 589–590, 589*f*
  protective function of, 583
  referred, 588, 588*f*
    headache as, 591
    from visceral organs, 588, 589, 589*f*
  of tic douloureux, 590
  tissue damage and, 583, 584
  visceral, 588–590, 589*f*
Pain fibers, 564
  fast and slow, 584–585
  spatial summation and, 564, 564*f*
Pain receptors, 559, 560*b*, 583
  nonadapting nature of, 583–584
  thermal excitation of, 592, 592*f*
  types of stimuli acting on, 583
Pain reflex, 662
Pain sense, 571
  anterolateral system and, 573
  localization of, 577
Paleocortex, 715
Paleospinothalamic tract, 585, 586
Palmitic acid, 819
Pancreas
  acini of, 773, 780–781, 939, 939*f*
  physiologic anatomy of, 939, 939*f*
Pancreatic duct, 780–781
Pancreatic polypeptide, 939
Pancreatic secretions, 780–783, 782*f*, 783*f*
  alkalinity of, 800
  amylase, 781, 790
    in neonate, 1025
  deficiency of, 801
  lipases, 781, 792–793, 792*f*
  proteolytic enzymes, 781, 791, 791*f*
Pancreatitis, 781, 801
Panhypopituitarism, 902
  in adult, 903
    with gigantism, 903
  dwarfism in, 902–903
Panting, 871
Pantothenic acid, 812–813, 855
Papilla of Vater, 780–781
  blockage at, 801
Papillary muscles, 107, 107*f*
Papilledema, 748
Para-aminohippuric acid (PAH), 330
  renal plasma flow and, 341–342, 342*f*
Parachute jumps, deceleratory forces in, 532–533
Paracrines, 881
Paradoxical sleep, 722
Parafollicular cells, thyroid, 966
Parallax, 605
Parallel fibers, of cerebellum, 684–685
Parasitic infections, eosinophils in, 430
Parasympathetic denervation, 737
Parasympathetic nervous system. *See also* Autonomic nervous system; Vagus nerves.
  anatomy of, physiologic, 730–731, 731*f*
  in arterial pressure control, 206
  bladder and, 308, 308*f*, 309
  bronchiolar constriction caused by, 473
  cardiac innervation by, 111, 111*f*, 119, 201, 202*f*
  cardiac regulation by, 111, 111*f*, 119–120
    bradycardia and, 144
    cardiac output and, 231
    vasomotor center and, 203
  circulatory control by, 201, 202*f*
  coronary blood flow and, 247
  erection and
    in female, 1000
    penile, 978–979
  eye control by, 601, 631, 632, 730–731
  gastric secretions and, 778
  gastrointestinal regulation by, 755, 756–757
    blood flow and, 762
    defecation and, 738, 757, 771, 771*f*
    large intestine mucus and, 787
    peristalsis and, 759
    psychogenic diarrhea and, 802
  gastrointestinal secretions and, 773–774
  localized activation of, 738
  salivary glands and, 776, 776*f*
  sexual lubrication and, 979
  ureteral peristalsis and, 309
Parasympathetic tone, 737
Parasympathomimetic drugs, 740
Parathyroid glands, 962–963, 963*f*
Parathyroid hormone (PTH), 962–966
  bone resorption and, 959
  calcium homeostasis and, 367–369, 368*f*
    extracellular fluid concentration in, 963–966, 963*f*, 965*f*, 967
    intestinal absorption in, 796, 964
    renal reabsorption in, 339, 964
  chemistry of, 963
  control of secretion of, 965–966, 965*f*
  deficiency of, 967
  excess of
    in chronic renal failure, 407
    primary, 967–968
    secondary, 968
  phosphate homeostasis and, 369
    extracellular fluid concentration in, 963–965, 963*f*
    renal excretion in, 964
  in pregnancy, 1009
  summary of effects of, 965–966, 965*f*
  vitamin D and, 961–962, 961*f*
Parathyroid poisoning, 968
Paraventricular nuclei
  food intake and, 846, 849
  pituitary hormones and, 897, 904, 904*f*, 905, 906
Parietal (oxyntic) cells, 777, 777*f*
  ghrelin released by, 848
  hydrochloric acid secretion by, 777–778, 777*f*, 778*f*
    stimulation of, 778, 779
  intrinsic factor secretion by, 778
Parietal lobe, somatosensory signals and, 575
Parietal pain, 589–590, 589*f*
Parieto-occipitotemporal association area, 699–700, 699*f*
  in nondominant hemisphere, 702
  prefrontal association area and, 700
Parkinson's disease, 691, 693–694, 727
Parotid glands, 775, 790
Paroxysmal tachycardia, 148–149
  atrial, 148, 148*f*
  ventricular, 148–149, 149*f*
Partial intraventricular block, 145–146, 145*f*
Partial pressures. *See also* Carbon dioxide partial pressure ($P_{CO_2}$); Oxygen partial pressure ($P_{O_2}$).
  of dissolved gases, 485–486
  in gas mixture, 485
  net diffusion and, 486–487
  of water vapor, 486
Parturition, 1011–1014, 1012*f*
  involution of uterus after, 1013–1014
Passive immunity, 442
Past pointing, 689
Patch-clamp method, 48, 49*f*
Patent ductus arteriosus, 269–271, 270*f*, 1023
  aortic pressure pulse associated with, 169, 169*f*
  murmur of, 267*f*, 270
$P_{CO_2}$. *See* Carbon dioxide partial pressure ($P_{CO_2}$).
Pellagra, 854
Pelvic nerves
  bladder and, 308, 309
  parasympathetic fibers in, 731
    defecation reflex and, 771, 771*f*
    to intestine, 757, 787
Pendrin, 908, 908*f*
Pendular movements, 687–688
Penetrating arterioles, of brain, 743, 743*f*
Penile erection, 196, 738, 978–979, 979*f*
Pentagastrin, 780
Pentose phosphate pathway, 816–817, 816*f*
Pepsin, 778, 791, 791*f*
  deficiency of, 800
  excess of, 800
Pepsinogen, 777, 778
  regulation of secretion of, 779
Peptic (chief) cells, 777, 777*f*, 778, 779
Peptic ulcer, 780, 786, 800, 800*f*, 801
  obstruction caused by, 804
  treatment of, 801
Peptidases
  of enterocytes, 787, 791
  zinc in, 856
Peptide hormones, 881, 882
  clearance from blood, 886
Peptide linkages, 789, 790, 831
  energy required for, 859, 862
  formation of, 34, 35
Peptide YY, 846*f*, 848
Peptidyl transferase, 34
Peptones, 783, 783*f*, 791
Perforins, 441
Periaqueductal gray, pain signals and, 586–587, 587*f*
Pericardial effusion, 300
  low-voltage ECG associated with, 137
Perilymph, 637–638
Perimetry, 627, 627*f*
Periodic breathing, 512–513, 512*f*
Periodontal membrane, 970
Peripheral chemoreceptor system. *See* Chemoreceptor reflexes; Chemoreceptors.
Peripheral circulation, 157
Peripheral membrane proteins, 13*f*, 14
Peripheral resistance unit (PRU), 162–163

Peripheral vascular resistance. *See* Total peripheral resistance; Vascular resistance.
Peristalsis, 759, 759*f*
  of colon, 771
  of esophagus, 764*f*, 765
  of pharynx, 764, 765
  of rectum, 771
  of small intestine, 769
    of ileum, 769–770, 770*f*
  of stomach, 766
    emptying and, 766, 767
Peristaltic reflex, 759
Peristaltic rush, 769
Peristaltic waves, in small intestine, 769
Peritoneointestinal reflex, 772
Peritonitis
  abdominal muscle spasm in, 665
  intestinal paralysis secondary to, 772
  septic shock secondary to, 280
Peritubular capillaries, 304–305, 305*f*, 306, 307*f*, 311, 311*f*. *See also* Vasa recta.
  reabsorption and, 323–324, 324*f*
    physical forces and, 335–337, 335*f*, 336*t*, 337*f*
Perivascular spaces, of brain, 746, 747, 747*f*
Periventricular nuclei, 586–587, 587*f*
Pernicious anemia, 417, 420, 778, 800, 854
Peroxidases, 536–537
  iodide oxidation by, 908, 908*f*
    deficient, 917
Peroxide radical, high alveolar $P_{O_2}$ and, 536–537
Peroxisomes, 15–16
  of neutrophils and macrophages, 426
Petit mal epilepsy, 725*f*, 726
pH. *See also* Acid-base regulation; Hydrogen ions.
  bicarbonate buffer system and, 382
  blood
    acid-base disorders and, 393, 394–395, 394*f*
    carbon dioxide transport and, 504
    measurement of, 515–516
    oxygen-hemoglobin dissociation curve and, 499–500, 500*f*
    respiratory control and, 508, 508*f*, 510, 510*f*
  of body fluids, 380, 380*t*
  definition of, 380
  of gastrointestinal secretions, 775*t*
Phagocytes, in spleen, 175
Phagocytosis, 18, 19, 423, 425–426
  after apoptosis, 40
  aqueous humor cleansed by, 607
  bactericidal agents and, 20, 426
  by eosinophils, 430
  in inflammatory response, 428, 429
  innate immunity and, 433
  monocyte-macrophage system and, 426–428
  opsonization and, 439, 439*f*
Phagocytotic vesicle, 19, 19*f*, 425–426
Pharyngoesophageal sphincter, 764
Phasic receptors, 563
Phenylthiocarbamide, 646
Phonation, 474–475
Phonocardiogram, 266, 267*f*
  cardiac cycle and, 105, 105*f*
  of valvular murmurs, 267*f*, 268
Phosphagen energy system, 1033, 1034*b*, 1036
Phosphate, 856. *See also* Hypophosphatemia.
  in bone, 957
    deposition of, 958
    parathyroid hormone and, 963–964
  in extracellular fluid and plasma, 955
    forms of, 955
    level of, 955–956
Phosphate, in extracellular fluid and plasma (*Continued*)
    parathyroid hormone and, 963–965, 963*f*
    in rickets, 968
  fecal excretion of, 957
  fetal accumulation of, 1020, 1020*f*
  intestinal absorption of, 796, 957, 962
    parathyroid hormone and, 964–965
    vitamin D and, 962, 964–965
  phospholipids as donors of, 826
  renal excretion of, 369, 957, 962, 964
    with reduced GFR, 404, 405*f*
  renal failure and, chronic, 407
Phosphate buffer system, 383, 388, 388*f*
Phosphatidylinositol biphosphate ($PIP_2$), 890
  aldosterone and, 927
Phosphocreatine, 78, 860
  depleted in irreversible shock, 278–279
  in strenuous muscle activity, 860, 861, 1032–1034, 1033*f*
  summary of use of, 861, 861*f*
Phosphodiesterase-5 inhibitors, 196, 986
Phosphofructokinase, inhibition of, 815
Phosphogluconate pathway, 816–817, 816*f*
Phospholipase, pancreatic, 781
Phospholipase $A_2$, 792–793
Phospholipase C, hormonal activity and, 890, 890*b*, 890*f*
  parathyroid, 965
  thyroid, 914
Phospholipids, 12, 13, 819, 826. *See also* Lecithin.
  chemical structures of, 826, 826*f*
  in chylomicrons, 819
  dietary, 792
  digestion of, 792–793
  insulin and, 944
  in lipoproteins, 821, 821*t*
  second messenger system using, 890, 890*b*, 890*f*
  synthesis of, 826
    in endoplasmic reticulum, 20
    in liver, 822, 839
  thyroid hormones and, 912
  uses of, 826
    structural, 827
Phosphoric acid, as component of DNA, 27, 28*f*
Phosphorus, 856
Phosphorylase, 811, 811*f*
  activation of, 36, 812
Photopsins, 614
Photoreceptors. *See* Cones; Rods.
Physiologic dead space, 471–472, 493, 494
Physiologic shunt, 493, 494
Physiology, 3
Physostigmine, 86
Pia mater, perivascular space and, 747, 747*f*
Pial arteries, 743, 743*f*
Pigment layer, of retina, 609–611, 610*f*
Piloerection, for temperature regulation, 872–873
Piloerector muscles, nerve fibers to, 729–730, 730*f*, 731
Pineal gland, 986
  blood-brain barrier and, 748–749
Pinocytosis, 18–19, 18*f*
  in intestinal epithelium, 794, 794*f*
  of proteins in renal tubule, 326
  in thyroid gland, 908*f*, 909
Pinocytotic vesicle, 18–19, 19*f*
  in intestinal epithelium, 794, 794*f*
$PIP_2$. *See* Phosphatidylinositol biphosphate ($PIP_2$).
Pitting edema, 299
Pituicytes, 904
Pituitary gland, 895–906
  adenoma of, 935, 936
  anatomy of, 895, 895*f*
Pituitary gland (*Continued*)
  anterior
    cell types in, 896–897, 896*f*, 896*t*
    hormone deficiencies of, 902–903
    hormones of, 895, 895*f*, 896, 896*t*, 898. *See also specific hormones.*
    hypothalamus and, 716–717, 897–898, 897*f*, 898*t*, 901–902
    pregnancy and, 1009
  embryology of, 895
  intermediate lobe of, 934
  posterior
    hormones of, 895, 896, 897. *See also specific hormones.*
    hypothalamus and, 895, 897, 904, 904*f*, 905, 906
PKC (protein kinase C), 890, 890*f*
Place principle, 638
Placenta, 1005–1007
  anatomy of, 1005–1007, 1006*f*
  blood flow through, 1010
  breaks in membrane of, 1005–1006
  carbon dioxide diffusion through, 1007
  diffusion conductance of, 1005–1006, 1005*f*
  duration in pregnancy and, 1005, 1005*f*
  hormones secreted by, 1007–1009
  nutrient diffusion through, 1007
  oxygen diffusion through, 1006–1007, 1006*f*
  preeclampsia and, 1011
  separation and delivery of, 1013
  waste product diffusion through, 1007
Plaque, dental, 971
Plaques, atheromatous, 827, 828, 828*f*
Plasma. *See also* Extracellular fluid.
  composition of, 287, 288*f*, 288*t*
  as fluid compartment, 4–5, 286, 286*f*, 287
  hypovolemic shock in loss of, 279
    with trauma, 279
  osmolarity of, 288*t*, 291. *See also* Extracellular fluid osmolarity.
    estimated from sodium concentration, 294, 355
  viscosity of, 165
Plasma cells, 423, 424, 437, 441*f*
Plasma colloid osmotic pressure, 181, 181*f*, 184, 184*t*, 185*t*
  albumin and, 184, 184*t*, 833
  lymph flow and, 188
Plasma membrane
  of cell. *See* Cell membrane.
  of skeletal muscle fiber, 71
Plasma proteins. *See also* Albumin.
  as amino acid source, 833, 834*f*
  calcium bound to, 367
  capillaries impermeable to, 4–5
  carbon dioxide transport by, 503
  colloid osmotic pressure and, 184, 184*t*
  of complement system, 438
  cortisol and, 929
  edema caused by decrease in, 297, 298, 300
    in cirrhosis, 377–378, 833
    in nephrotic syndrome, 377
  equilibrium between tissue proteins and, 833–834, 834*f*
  estrogens bound to, 993
  glomerular filtration of, 312, 313, 313*t*. *See also* Proteinuria.
  glucocorticoids and, 835
  hormone transport by, 885–886
    of adrenocortical steroids, 923–924
    of steroids, 885–886
    of testosterone, 980
    of thyroid hormones, 882, 885–886
  immunoglobulins as, 437–438
  in interstitial fluid, 184, 185, 189
  interstitial fluid cations and, 287
  intestinal obstruction and loss of, 279

Plasma proteins (*Continued*)
lymphatic return of, 186
magnesium bound to, 369
major types of, 833
in neonate, 1025, 1027
nephrotic syndrome and, 377, 404
in potential spaces, 300
progesterone bound to, 993
synthesis of, 833, 840
thyroid hormones bound to, 909–910
Plasma substitutes, 281
Plasma transfusion, 280–281
Plasma volume, measurement of, 290
Plasmalemmal vesicles, of capillary endothelial cells, 178, 178*f*
Plasmin, 457
Plasminogen, 457
Platelet factor 3, 455
Platelet plug formation, 451–452, 452*f*
Platelets, 423, 424, 451–452
in clot, 452, 452*f*, 454
clot retraction and, 454
concentration of, in blood, 423
deficiency of, 458
endothelial surface and, 452, 457
intrinsic clotting pathway and, 455
life span of, 425
prothrombin receptors on, 453
Pleural effusion, 300, 483
low-voltage ECG associated with, 137
Pleural fluid, 465–466, 483, 483*f*
Pleural pressure, 466, 466*f*
Pleural space, 483
Pluripotential hematopoietic stem cells, 414–415, 414*f*, 423–424
Pneumonia, 518–519, 518*f*, 519*f*
Pneumotaxic center, 505, 506, 506*f*
$Po_2$. *See* Oxygen partial pressure ($Po_2$).
Podocytes, 312–313, 313*f*
Poiseuille's law, 163–164
Poison ivy, 443
Polar body
first, 1003
second, 1003
Polarography, 515
Poliomyelitis, macromotor units subsequent to, 82
Polycystic ovary syndrome, 952
Polycythemia, 421
hematocrit in, 165, 165*f*, 287
Polycythemia vera, 421
cyanosis in, 521–522
Polymorphonuclear leukocytes, 423, 423*t*, 424*f*. *See also* Basophils; Eosinophils; Neutrophils.
Polypeptide hormones, 881, 882, 885*f*
Polypeptides
classification into proteins and peptides, 882
from protein digestion, 791, 791*f*
Polyribosomes, 33
Polysaccharides, 789–790
Pons. *See also* Brain stem.
respiratory control by, 505, 506, 506*f*
reticular substance of, 711–712
swallowing and, 764
Pontine reticular nuclei, 673–674, 673*f*
Pontine reticulospinal tract, 673–674, 674*f*
Pontocerebellar tracts, 670, 682
Pores. *See also* Ion channels.
in capillaries. *See* Capillaries, pores in.
in cell membrane, 14
nuclear, 17, 17*f*
Portal hypertension, 838
Portal vein, 759–760, 759*f*, 837, 837*f*, 838
blockage in, 838
colon bacilli in, 839
Portal vessels, hypothalamic-hypophysial, 897–898, 897*f*
Position senses, 571, 573, 580, 580*f*
Positive and supportive reaction, 663
Positive feedback, 8–9, 8*f*
in hormone systems, 885
Postcentral gyrus, 575*f*, 576, 577
Posterior parietal cortex
lesions of, 692
spatial coordinates of body and, 692, 699, 699*f*
Postganglionic neurons, autonomic
drugs that block, 740
drugs that stimulate, 740
muscarinic receptors of, 733
parasympathetic, 731
enteric nervous system and, 757
sympathetic, 729–730, 730*f*
adrenal medulla and, 730
gastrointestinal tract and, 757
transmitters of, 731, 732
Postsynaptic neuron, 546, 548–549. *See also* Neurotransmitters.
excitatory receptors of, 547, 549–550
inhibitory receptors of, 547, 549, 550
second messengers in, 548–549, 549*f*
Postsynaptic potentials, 553–555, 553*f*, 554*f*
summation of, 553, 554*f*, 555
Postural instability, in Parkinson's disease, 693
Postural reflexes, 663–664
Posture, and baroreceptor reflexes, 206–207. *See also* Equilibrium.
Potassium
aldosterone secretion and, 921–922
in bone, 957–958
cardiac action potential and, 102–103, 115–116
in cerebrospinal fluid, 747
dietary, benefit of, 367
in extracellular fluid
aldosterone secretion and, 927
fibrillation tendency and, 250
heart function and, 112
normal range of, 7, 7*t*, 361
regulation of, 361–362, 362*f*, 362*t*
gastric acid secretion and, 777–778, 778*f*
intestinal absorption of, 796
neuronal somal membrane and, 552–553, 552*f*
renal excretion of, 361, 362–363, 363*f*
renal reabsorption of, 331, 331*f*, 332–333, 362, 363*f*, 364
renal secretion of, 311–312, 332, 333, 333*f*, 362–367, 363*f*
acidosis and, 364, 367
aldosterone and, 337–338, 364–366, 364*f*, 365*f*, 366*f*
concentration in extracellular fluid and, 364, 364*f*, 365*f*, 366*f*
distal tubular flow rate and, 364, 366, 366*f*
in saliva, 774*f*, 775, 776
sports-related loss of, 1040
in sweat, 870
in skeletal muscle, 243–244
Potassium ion channels, 47, 47*f*, 48, 48*f*
of cardiac muscle, 66, 115
in sinus node, 116
ventricular action potential and, 115–116
of cochlear hair cells, 637
memory and, 708
of pancreatic beta cells, 945, 945*f*
in postsynaptic neuron membrane
excitation and, 549
G-protein–activated, 549, 549*f*
inhibition and, 550, 554
of smooth muscle, 97
voltage-gated
in cardiac muscle, 66
of nerve membrane, 61, 62–63, 62*f*
Potassium leak channels, 59, 59*f*, 60, 63
Potassium-sparing diuretics, 332, 333*f*, 399
Potential energy, of ventricular contraction, 108*f*, 109
Potential spaces
fluids in, 300
pleural, 483
Power law for stimulus intensity, 579, 580*f*
auditory, 638
P-Q interval, 121*f*, 123
P-R interval, 121*f*, 123
prolonged, 144–145, 144*f*
Precapillary sphincters, 177
in local blood flow control, 193, 193*f*
sympathetic innervation of, 201
vasomotion of, 178–179, 193
Precordial leads, 126, 126*f*
Prednisolone, 924*t*
Prednisone, 922
Preeclampsia, 1011
hypertension in, 224
Prefrontal association area, 699*f*, 700, 702–703
Prefrontal cortex
feeding and, 848
schizophrenia and, 727
Prefrontal lobotomy, 702, 703
Preganglionic neurons
as cholinergic neurons, 731
parasympathetic, 731
sympathetic, 729, 730*f*
Pregnancy
circulatory system during, 1010–1011, 1010*f*
hormones secreted in, 1007–1009, 1007*f*
maternal body's response to, 1009–1011, 1010*f*
metabolism in, 1010
nutrition in, 1010
parathyroid enlargement in, 965
toxemia of, 224
weight gain in, 1010
Pregnanediol, 993, 1001
Pregnenolone, 922, 923*f*, 932
Prekallikrein, 455
Preload, 109
Prelymphatics, 186
Premature contractions, 146–147
atrial, 146, 146*f*
A-V nodal or A-V bundle, 146, 146*f*
causes of, 146
definition of, 146
in long QT syndromes, 147, 148*f*
ventricular, 146–147, 147*f*
refractory period and, 103, 103*f*
in ventricular paroxysmal tachycardia, 148–149
Premature infant, 1026–1027
retrolental fibroplasia in, 197–198, 1027
Premotor area, 667–668, 668*f*, 698, 699*f*
basal ganglia and, 690*f*, 691–692, 691*f*
Broca's area and, 668–669, 669*f*, 700, 702, 704
cerebellar communication with, 682, 686, 688
hand skills and, 669
voluntary eye movement and, 669
Preprohormones, 882
Prerenal acute renal failure, 399–400, 400*b*
Presbyopia, 601
Pressure
fluid. *See* Hydrostatic pressure; Osmotic pressure.
gas. *See* Partial pressures.
Pressure buffer system, 207, 207*f*
Pressure diuresis, 213–218, 214*f*, 215*f*, 319, 337, 371–373
aldosterone oversecretion and, 375, 925
antidiuretic hormone and, 375–376

Pressure gradient, blood flow and, 159, 160
Pressure natriuresis, 213, 215, 216, 319, 337, 371–373, 371*f*
  aldosterone oversecretion and, 375, 925
  angiotensin II and, 374, 374*f*
  antidiuretic hormone and, 375–376
  obesity and, 225–226
Pressure sensations, 571. *See also* Tactile receptors; Tactile sensations.
  on footpads, equilibrium and, 678
  pathways into central nervous system, 573
Pressure-volume curves, of neonatal lungs, 1021, 1021*f*
Presynaptic facilitation, memory and, 707, 707*f*, 708
Presynaptic inhibition, 554
  by enkephalin, 587
  memory and, 707
Presynaptic membrane, calcium channels in, 548
  memory and, 707, 707*f*, 708
Presynaptic neuron, 546
Presynaptic terminals, 547–548, 547*f*. *See also* Neurotransmitters.
  long-term memory and, 708
  transmitter release from, 548, 550
  transmitter synthesis in, 550–551
Pretectal nuclei, visual fibers to, 623
Prevertebral ganglia, 729
Primary motor cortex, 667, 668*f*
  damage to, 673
Primordial follicle, 987, 989, 989*f*
Primordial germ cells, 973, 974*f*
Principal cells, renal, 332, 332*f*
  aldosterone and, 337
  potassium and, 362–364, 363*f*
Procaine, 69
Procarboxypolypeptidase, 781
Procoagulants, 453
Proelastase, 791
Proerythroblasts, 415, 415*f*. *See also* Erythroblasts.
  erythropoietin and, 416–417
  hemoglobin synthesis in, 417
Progesterone, 987, 988*f*, 991
  adrenal secretion of, 934
  breast development and, 995, 1014
  chemistry of, 992, 992*f*, 993*f*
  in contraceptive drugs, 1001
  degradation of, 993
  endometrial nutrients and, 1005
  excretion of, 993
  fallopian tube relaxation and, 1004
  functions of, 994–995
  gonadotropin inhibition and, 997, 998
  menstrual cycle and, 995–996
  ovarian cycle and, 990, 991
  plasma protein binding of, 993
  in pregnancy, 1007*f*, 1008–1009
  synthesis of, 992, 992*f*, 993*f*
  uterine contractility and, 1011–1012
Progestins, 991, 992, 992*f*. *See also* Progesterone.
  in contraceptive drugs, 1001
Prohormone convertase, 933–934, 933*f*
Prohormones, 882
Prolactin, 896, 896*t*
  lactation and, 1014–1015, 1015*f*
  pregnancy and, 1009
Prolactin inhibitory hormone, 898, 898*t*, 1015
Prometaphase, 38*f*, 39
Promoter, 30, 35–36, 35*f*
Pronucleus
  female, 1003–1004, 1004*f*
  male, 1003–1004, 1004*f*
Proopiomelanocortin, 933–934, 933*f*
Proopiomelanocortin neurons, 846, 847, 847*f*, 849, 933–934
  obesity and, 865
Prophase, 38*f*, 39
Proprioceptive senses, 571. *See also* Position senses.
  equilibrium and, 678
Propriospinal fibers, 656–657, 672*f*
Propulsive movements. *See also* Peristalsis.
  of colon, 770–771
  of small intestine, 769
Propylthiouracil, antithyroid activity of, 915, 917
Prosopagnosia, 700
Prostaglandin(s)
  fertilization and, 1003
  fever and, 876
  glomerular filtration rate and, 318, 319
  platelet synthesis of, 451
  in seminal vesicles, 976
Prostate gland, 307*f*, 973, 973*f*
  cancer of, 985
  function of, 976
  life cycle changes in, 984–985
  testosterone and, 982–983
Protanope, 616
Proteases, in thyroid hormone release, 908*f*, 909
Proteasomes, muscle atrophy and, 82
Protein(s). *See also* Plasma proteins.
  absorption of, 797
  amino acids stored as, 833
  as bases, 379
  as buffers, 383–384
    hemoglobin as, 383, 413
  in cell, 11
  in cell membrane, 13, 13*f*, 14, 45, 46*f*
  chemical structures of, 790, 831
  deposition of
    estrogens and, 994
    testosterone and, 835–836, 982–983, 1031
  in diabetes mellitus, depletion of, 951
  dietary
    complete vs. partial, 835, 843
    deficiency of, 843, 901, 902*f*
    energy available in, 843–844
    gastrin release stimulated by, 779
    glomerular filtration rate and, 321
    metabolic utilization of, 844–845
    recommended intake of, 835, 843
  digestion of, 789, 790–791, 791*f*
    enterogastric reflexes and, 767, 768
    pancreatic enzymes in, 781, 791
  as energy source, 834–835
    in starvation, 835, 843–844
  equilibrium between plasma and tissues, 833–834, 834*f*
  in feces, 798
  in interstitial fluid, 185, 187, 189
  in lipoproteins, 821, 821*t*
  in lymph, 187
  metabolism of, 834–835, 834*f*
    cortisol and, 928–929, 936
    hormonal regulation of, 835–836
    insulin and, 944–945
    liver's functions in, 839–840
  obligatory loss of, 835
  renal reabsorption of, 326
  specific dynamic action of, 864–865
  starvation-related depletion of, 852, 852*f*
  storage of
    insulin and, 835, 945
    in neonate, 1025
  structural, 27
  synthesis of. *See also* Transcription; Translation.
    chemical steps in, 34, 34*f*
Protein(s), synthesis of (*Continued*)
    endoplasmic reticulum and, 20, 20*f*, 33–34, 34*f*
    energy of ATP for, 22, 22*f*, 23, 859
    growth hormone and, 899, 902
    insulin and, 835, 944
    in neonate, 1025
  triglycerides synthesized from, 825
Protein C, 456–457
Protein channels, 45, 46–48, 46*f*, 48*f*. *See also* Ion channels.
  gating of, 47, 48, 48*f*, 49*f*
  selective permeability of, 47, 47*f*
Protein hormones, 881, 882, 885*f*
Protein kinase A, 932
Protein kinase C (PKC), 890, 890*f*
Protein kinases
  calmodulin-dependent, 891
  glucagon and, 948
  hormone action and, 882, 891
Protein sparers, 843–844
Proteinuria, in minimal change nephropathy, 313–314
Proteoglycan filaments, 180–181, 180*f*
  fluid flow and, 299
  of glomerular capillary wall, 312, 313
  interstitial fluid pressure and, 299
  as spacer for cells, 299
Proteoglycans, 14, 20
  of bone, 957, 958
Proteolytic enzymes
  in acrosome, 975, 977
  of phagocytic cells, 426
Proteoses, 783, 791
Prothrombin, 453, 453*f*, 454
Prothrombin activator, 453, 453*f*, 454–456, 455*f*, 456*f*
Prothrombin time, 460–461, 460*f*
Protoplasm, 11
Proximal tubule, 306, 306*f*
  glomerulotubular balance of, 334–335
  reabsorption in, 329–330, 329*f*, 330*f*
    of amino acids, 325–326
    of calcium, 368, 368*f*, 369
    of glucose, 325–326
    of phosphate, 369
    of potassium, 362, 363*f*
    of sodium, 327–328
    of water, 328
  secretion by, 329*f*, 330
  urine concentration and, 346, 346*f*, 348*t*, 352
PRU (peripheral resistance unit), 162–163
Pseudopodium, 23, 23*f*
Psychomotor seizure, 725*f*, 726
Psychosis, 726
  manic-depressive, 727
Pteroylglutamic acid. *See* Folic acid.
PTH. *See* Parathyroid hormone (PTH).
Ptyalin, 774*f*, 775, 790
Puberty
  female, 988, 993, 998–999, 998*f*, 999*f*
    anovulatory cycles at, 998
  gonadotropic hormone levels at, 998–999, 998*f*
  regulation of onset, 984, 999
Pudendal nerve
  external anal sphincter and, 771
  external bladder sphincter and, 308, 308*f*, 310
Pulmonary. *See also* Lungs.
Pulmonary artery(ies), 477
  distensibility of, 167
Pulmonary artery pressure, 158, 159*f*, 477, 478, 478*f*. *See also* Pulmonary hypertension.
  elevated, in mitral valve disease, 269
  during exercise, 480, 481*f*
  left-sided heart failure and, 481
Pulmonary artery stretch receptors, 208
  sodium excretion and, 376

Pulmonary capacities, 469–471, 469*f*, 470*t*
Pulmonary capillaries, 489, 490, 490*f*
damage to, causing pulmonary edema, 482
fluid exchange at, 481–483, 482*f*, 482*t*
J receptors adjacent to, 512
length of time blood stays in, 481
oxygen therapy and, 521*f*
pressure in, 158, 159*f*, 478, 478*f*, 481
as sheet of flow, 481, 489
Pulmonary circulation, 157, 158*f*, 477–484
anatomy of, physiologic, 477
blood flow distribution
alveolar oxygen concentration and, 479
hydrostatic pressure zones and, 479–481, 479*f*, 480*f*
ventilation-perfusion ratio and, 492–494
blood volume in, 157, 478–479
capillary dynamics in, 481–483, 482*f*
exercise and, 480, 481*f*
left-sided heart failure and, 478–479, 481
pressures in, 158, 159*f*, 477–478, 478*f*
two components of, 477
Pulmonary congestion
in heart failure, left-sided, 259
patent ductus arteriosus with, 270
Pulmonary edema, 482–483, 482*f*
in acute mountain sickness, 530
common causes of, 482
in decompression sickness, 538
in heart failure, 256, 298
as acute edema, 261
aortic valve lesions and, 268, 269
decompensated, 258
left-sided, 259, 482, 483
after myocardial infarction, 250, 256
oxygen therapy in, 521, 521*f*
in oxygen toxicity, 537
patent ductus arteriosus with, 270
in shock, hypovolemic, 277
in valvular heart disease
aortic valve, 268, 269
mitral valve, 269
Pulmonary embolism, 459
Pulmonary function, abbreviations and symbols for, 470*t*
Pulmonary function studies, 469–471, 469*f*
Pulmonary hypertension. *See also* Pulmonary artery pressure.
emphysema leading to, 518
endothelin receptor blockers for, 196
at high altitude, 530, 531
Pulmonary membrane. *See* Respiratory membrane.
Pulmonary valve, 107
congenital stenosis of, 136, 136*f*, 137
second heart sound and, 107, 266, 266*f*
Pulmonary vascular resistance
alveolar oxygen concentration and, 479
decrease at birth, 1023
total, 163
Pulmonary veins, 477
Pulmonary venous pressure, 478
Pulmonary ventilation, 465–475
acid-base disorders and, 392
alveolar. *See* Alveolar ventilation.
definition of, 465
energy required for, 468
during exercise, 1037, 1037*t*
mechanics of, 465–468, 466*f*, 467*f*
minute respiratory volume in, 471
respiratory passageways in, 472–475, 472*f*
volume and capacity measurements of, 469–471, 469*f*, 470*t*
Pulmonary volumes, 469–471, 469*f*, 470*t*
Pulmonary wedge pressure, 478
Pulp
of spleen, 175, 175*f*
of teeth, 969, 969*f*, 970
Pulse deficit, premature contractions and, 146
Pulse pressure. *See also* Arterial pressure pulses.
definition of, 168
determinants of, 168–169
Punishment centers, 717–718
memory and, 709
Pupillary diameter, 601–602, 602*f*
autonomic control of, 632, 734*t*, 735
dark adaptation by, 615
Pupillary light reflex, 623, 631*f*, 632, 735
in central nervous system disease, 632
Pupillary reaction to accommodation, 632
Purines, 27, 37
Purkinje cells, 684–685, 684*f*, 686
Purkinje fibers, 115, 117–118
action potentials in, 102*f*, 103, 117
blocks in. *See also* Bundle branch block.
multiple small, 138
QRS prolongation caused by, 138
ectopic pacemaker in, 119–120
intrinsic rhythmicity of, 119
synchronous ventricular contraction and, 119
Pursuit movement, 629
Pus, formation of, 430
Putamen, 670, 690, 690*f*, 691*f*
Huntington's disease and, 694
lesions in, 691
neurotransmitters in, 692–693, 692*f*
Parkinson's disease and, 693
Putamen circuit, 690–691, 690*f*, 691*f*
PVCs (premature ventricular contractions), 146–147, 147*f*
refractory period and, 103, 103*f*
Pyelonephritis, 403–404
Pyloric glands, 777, 778, 779
Pyloric pump, 767, 768
Pyloric sphincter, 756, 767, 768
Pylorus, 767
Pyramidal cells, 697, 698*f*
in motor cortex, 669–670, 671, 672
somatosensory feedback to, 672
Pyramidal tract. *See* Corticospinal (pyramidal) tract.
Pyridoxal phosphate, 854
Pyridoxine, 854–855
amino acid synthesis and, 834, 854
Pyrimidines, 27, 37
Pyrogens, 875–876
Pyrophosphate, 958
Pyruvic acid, 22
alanine derived from, 834, 834*f*
conversion back to glucose, 816
conversion to acetyl-CoA, 812–813
conversion to lactic acid, 816
from glycolysis, 812, 812*f*
production from lactic acid, 816

**Q**

Q wave, 121, 121*f*, 132
after myocardial infarction, 141, 141*f*
QRS complex, 121, 121*f*
bizarre patterns of, 138, 141
cardiac cycle and, 105, 105*f*
current of injury and, 138, 139*f*
monophasic action potential and, 122, 122*f*
normal voltage of, 123
prolonged
definition of, 138
after myocardial infarctions, 137, 137*f*, 141
premature ventricular contractions with, 146
from Purkinje system blocks, 136*f*, 138
in ventricular hypertrophy or dilatation, 137–138
vectorial analysis of, 131–132, 132*f*
QRS complex (*Continued*)
ventricular contraction and, 122–123
voltage abnormalities of, 137, 137*f*
QRS vectorcardiogram, 134, 134*f*
Q-T interval, 121*f*, 123
prolonged, 147, 148*f*
Quinidine
for paroxysmal tachycardia, 148
for ventricular tachycardia, 149

**R**

R wave, 121, 121*f*, 132
Radiation, heat loss by, 868–869, 869*f*
Radioimmunoassay, 891–892, 892*f*
Rage pattern, 718
amygdala and, 719
limbic cortex and, 720
sympathetic discharge in, 739
RANK ligand, 959
Raphe magnus nucleus, 586–587, 587*f*
Raphe nuclei
serotonin system and, 713, 713*f*
sleep and, 722
Rapid ejection, period of, 106
Rate of movement sense, 571, 580
Rate receptors, 563
Rathke's pouch, 895
Reabsorption pressure, net, 185, 186
Reactive hyperemia, 194
Reading, 700, 702, 704*f*, 705
Reagins, 443, 444
Receptor field, of nerve fiber, 564
Receptor potentials, 560–562, 561*f*
of cochlear hair cells, 637–638
of rods, 612–613
of taste cells, 647
Receptor proteins
of olfactory cilium, 649, 649*f*
postsynaptic, 547*f*, 548–550, 549*f*
down-regulation or up-regulation of, 569–570
in taste villus, 647
Receptors, cell membrane, 14
carbohydrates as, 14
phagocytosis and, 19
pinocytosis and, 18–19
Reciprocal inhibition, 566–567, 567*f*, 663
flexor reflex and, 662, 662*f*, 663, 663*f*
Reciprocal innervation, 663, 672
Recoil pressure, of lungs, 467
Red blood cell count, in neonate, 1024, 1024*f*
Red blood cells (erythrocytes), 413–420
A and B antigens on, 445–447, 446*f*, 446*t*, 447*t*
concentration of, in blood, 413
cortisol and, 931
destruction of, 840, 841
fetal, 1019, 1020
functions of, 413
hemoglobin concentration in, 413. *See also* Hemoglobin.
life span of, 419–420, 840
metabolic systems of, 419
production of, 414–417, 414*f*, 415*f*
regulation of, 416–417, 416*f*
radiolabeled, in blood volume measurement, 290
shape and size of, 413, 415*f*
spleen as reservoir for, 175
splenic removal of, 175
testosterone and, 982
Red muscle, 79
Red nucleus, 670–671, 671*f*, 678*f*
basal ganglia and, 690*f*
cerebellar input from, 687, 687*f*
cerebellar input to, 684, 687
dynamic neurons in, 672

Red pulp, of spleen, 175, 427–428
Reduced eye, 600
Re-entry, 149–150
  fibrillation and, 150
Referred pain, 588, 588*f*
  headache as, 591
  from visceral organs, 588, 589, 589*f*
Reflexes
  autonomic, 665, 729, 738
    local, 738
  spinal. *See* Spinal cord reflexes.
Reflexive learning, 709
Refraction of light, 597, 597*f*. *See also* Lenses.
Refractive errors, 602–604, 602*f*, 603*f*, 604*f*
Refractive index, 597
  of parts of eye, 600, 600*f*
Refractive power, 599*f*, 600, 600*f*
  of eye, 600, 600*f*
Refractory period
  of cardiac muscle, 103, 103*f*
  of nerve fiber, 69
Regression of tissues, lysosome role in, 19
Regulatory T cells, 442
Regurgitation, valvular, 267
Reinforcement, 718
Reissner's membrane, 634–635, 634*f*
Relative refractory period, of cardiac action potential, 103, 103*f*
Relaxin, 1009
Release sites, on presynaptic membrane, 548
Renal. *See also* Kidney(s).
Renal artery stenosis, 223–224, 223*f*, 407
Renal blood flow, 315, 316–317, 317*t*. *See also* Renal ischemia.
  age-related decrease in, 403
  autoregulation of, 317, 319–321, 319*f*, 320*f*
  estimation of, 340*t*, 341–342, 342*f*
  filtration fraction calculated from, 342
  medullary, 317, 351–352
  physiologic control of, 317–319
  in pregnancy, 1011
Renal clearance methods, 340–343, 340*t*, 341*f*, 342*f*, 343*t*
Renal failure
  acute, 399
    body fluid effects of, 406, 406*f*
    causes of, 399–401, 400*b*
    in hypovolemic shock, 277–278
    physiologic effects of, 401
    in transfusion reactions, 448–449
  chronic, 399, 401–407. *See also* End-stage renal disease (ESRD).
    anemia in, 406
    body fluid effects of, 406–407, 406*f*
    causes of, 401, 402*b*
    glomerulonephritis leading to, 403
    hypertension leading to, 218
    metabolic acidosis in, 393
    nephron function in, 404–405, 405*f*, 405*t*, 406*f*
    osteomalacia in, 406–407
    progression to end stage, 401–402, 402*f*, 402*t*
    pyelonephritis leading to, 403–404
    transplantation for, 409
    vascular lesions leading to, 403
  dialysis for, 409–410, 409*f*, 410*t*
  nephrotic syndrome in, 404
Renal function curves, sodium-loading, 226, 226*f*. *See also* Renal output curve.
Renal glycosuria, 408–409
Renal ischemia
  acute renal failure caused by, 399–400, 400*b*, 401
  chronic renal failure associated with, 403
  hypertension caused by, 407
Renal output curve, 213, 214*f*
  angiotensin II and, 222, 222*f*
  chronic, 215–216, 215*f*
  determinants of pressure and, 214–215, 215*f*
  infinite feedback gain and, 214, 214*f*
Renal tubular acidosis, 392, 408
Renal tubules. *See also* Distal tubule; Loop of Henle; Proximal tubule.
  active transport in, 55–56, 55*f*
  hydrogen ion transport in, 54, 55
Renin, 220
  decreased, in primary aldosteronism, 936
  glomerular filtration rate and, 320
  increased, hypertension caused by, 407
Renin-angiotensin system
  aldosterone secretion and, 927
  arterial pressure control and, 220–222, 220*f*, 221*f*, 222*f*
    in integrated response, 227, 227*f*, 228
  in cardiac failure, 260
  hypertension and, 223–224, 223*f*
  in hypovolemic shock, 275
Renointestinal reflex, 772
Renshaw cells, 656–657
Repolarization, in action potential, 61, 61*f*
Repolarization waves, 121–123, 122*f*. *See also* T wave.
  long QT syndromes and, 147, 148*f*
Reproduction, homeostatic function of, 6
Residual body, of digestive vesicle, 19, 19*f*
Residual volume, 469, 469*f*
  in asthma, 520
  determination of, 471
Resistance, vascular. *See* Vascular resistance.
Respiration. *See also* Breathing.
  artificial, 522–523, 522*f*
  in athletes, 1035*f*, 1036–1038, 1037*f*, 1037*t*
  functions carried out in, 465
  in neonates, 1021–1022, 1021*f*, 1024, 1026
  in pregnancy, 1010
  regulation of. *See* Respiratory control.
  thyroid hormones and, 913
Respiratory acidosis. *See* Acidosis, respiratory.
Respiratory alkalosis. *See* Alkalosis, respiratory.
Respiratory bronchiole, 472–473, 489, 489*f*
Respiratory center, 505–507, 506*f*
  brain edema and, 512
  chemoreceptor transmission to, 507, 508, 508*f*, 509
  Cheyne-Stokes breathing and, 512
  direct chemical control of, 507–508, 507*f*, 508*f*
  exercise-related stimulation of, 510, 511
  high altitude and, 529
  panting and, 871
  sleep apnea and, 513
Respiratory control, 505–513
  anesthesia and, 512
  brain edema and, 512
  in central sleep apnea, 513
  during exercise, 510–511, 510*f*, 511*f*
  irritant receptors in, 512
  J receptors in, 512
  in periodic breathing, 512–513, 512*f*
  peripheral chemoreceptors in, 507, 508–510, 508*f*, 509*f*, 510*f*
  respiratory center in. *See* Respiratory center.
  voluntary, 512
Respiratory disorders, 515
  constricted, 516, 516*f*
  hypoxia in, 520
  methods for studying, 515
    blood gases and pH, 515–516
    forced expiratory vital capacity, 517, 517*f*
    forced expiratory volume, 517, 517*f*
    maximum expiratory flow, 516–517, 516*f*
    pulmonary function studies, 469–471, 469*f*
Respiratory disorders (*Continued*)
  specific pathophysiologies, 517–520
    asthma, 520
    atelectasis, 519, 519*f*
    emphysema, 517–518, 518*f*
    pneumonia, 518–519, 518*f*, 519*f*
    tuberculosis, 520
Respiratory distress syndrome, neonatal, 468, 519, 1022, 1026
Respiratory exchange ratio, 504, 844–845
Respiratory membrane, 489–490, 490*f*
  diffusing capacity of, 491–492
    at high altitude, 529
  diffusion of gases through, 485, 486, 487, 489–492, 492*f*
    impaired, hypoxia caused by, 520, 521, 521*f*, 522
Respiratory muscles, 465, 466*f*
Respiratory passages, 472–475, 472*f*
  humidification in, 487, 487*t*
Respiratory quotient, 844–845
Respiratory rate, minute respiratory volume and, 471
Respiratory tract, insensible water loss through, 285, 286*t*
Respiratory unit, 489, 489*f*
Respiratory waves, 210
Response element. *See* Hormone response element.
Resting membrane potential
  of gastrointestinal smooth muscle, 753–754, 754*f*, 755
  of nerve fiber, 59–60, 59*f*, 60*f*
  of neuronal soma, 552, 552*f*
  of skeletal muscle fiber, 87
  of smooth muscle, 95
Resuscitators, respiratory, 522–523, 522*f*
Reticular activating system. *See* Reticular substance, excitatory area in.
Reticular lamina, hair cells and, 637–638, 637*f*
Reticular nuclei, 673–674, 673*f*, 678
  alpha waves and, 724
  limbic system and, 715
Reticular substance
  autonomic regulation and, 739
  basal ganglia and, 690*f*
  cerebellar input to, 684
  excitatory area in, 711–712, 712*f*
    acetylcholine system and, 713
    auditory pathways and, 639
    sleep and, 722, 723
  hypothalamus and, 715
  inhibitory area in, 712, 712*f*
  limbic system and, 715
  motor fibers leading to, 670
  pain perception and, 586
  vestibular apparatus and, 678*f*
Reticulocerebellar tracts, 670, 683, 683*f*
Reticulocytes, 415, 415*f*, 417
Reticuloendothelial cells
  of liver sinusoids, 759–760, 837
  of spleen, 175
Reticuloendothelial system, 426–428. *See also* Macrophages, tissue.
Reticulospinal tracts, 670, 672*f*, 673–674, 674*f*, 678, 678*f*
Retina, 609–621
  anatomic and functional elements of, 609–611, 610*f*. *See also* Cones; Ganglion cells, of retina; Rods.
  blood supply of, 611
  electrotonic conduction in, 617–618
  glucose for, 949
  layers of, 609, 610*f*
  light and dark adaptation by, 614–615, 614*f*
  neural function of, 616–621, 617*f*, 618*f*, 620*f*

Retina (*Continued*)
peripheral vs. central, 619. *See also* Fovea.
photochemistry of, 611–615, 611*f*, 612*f*, 613*f*. *See also* Color vision.
Retinal, 611–612, 611*f*, 613
identical in rods and cones, 614
Retinal artery, central, 611
Retinal detachment, 611
Retinal isomerase, 611*f*, 612
Retinitis pigmentosa, 627
Retinoid X receptor, 910, 911*f*, 962
Retinol, 853
Retrograde amnesia, 709
Retrolental fibroplasia, 197–198, 1027
Reverberatory circuits, 567–568, 567*f*, 568*f*
continuous output from, 568, 568*f*
in focal epilepsy, 726
rhythmical output from, 568
Reverse enterogastric reflex, 780
Reverse $T_3$ ($RT_3$), 908*f*, 909, 909*f*
Reverse transcriptase, 41
Reward centers, 717, 718
memory and, 709
Reynolds' number, 161–162
Rh blood types, 447–449
erythroblastosis fetalis and, 420, 447–448, 1024
Rh immunoglobulin globin, 448
Rheumatic fever, 442
valvular lesions caused by, 266–267
Rhodopsin, 609, 611–614, 611*f*, 613*f*
absorption curve for, 614, 614*f*
Rhodopsin kinase, 614
Rhythm method of contraception, 1001
Riboflavin (vitamin $B_2$), 854
Ribonucleic acid. *See* RNA (ribonucleic acid).
Ribose, 30
Ribosomal RNA, 31, 32
Ribosomes
endoplasmic reticulum and, 14, 20, 20*f*, 33–34, 34*f*
formation of, 32
insulin and, 944
nucleoli and, 17, 32
protein synthesis on, 32*f*, 33–35, 34*f*
structure of, 32
Rickets, 968–969
in hypophosphatemia, 408
parathyroid enlargement in, 965
vitamin D–resistant, 969
Rickettsia, 17–18, 18*f*
Right atrial pressure, 172
cardiac output and, 172. *See also* Cardiac output curves.
exercise and, 245
in heart failure
compensated, 257
decompensated, 258
measurement of, 174–175, 174*f*
peripheral venous pressure and, 172
venous return and. *See* Venous return curves.
Right atrium, stretch of, heart rate increase and, 110
Right bundle branch block, right axis deviation in, 136–137, 137*f*
Right ventricle
external work output of, 108
maximum systolic pressure, 108
Right ventricular dilatation, QRS prolongation in, 137–138
Right ventricular hypertrophy
electrocardiogram with, 136, 136*f*, 137
QRS prolongation in, 137–138
in mitral valve disease, 269
Right ventricular pressure curve, 477, 478*f*
Right-handedness, 702
Righting reflex, 664
Right-sided heart failure, emphysema leading to, 518
Right-to-left shunt, 269
in tetralogy of Fallot, 271, 271*f*
Rigor mortis, 82
RISC (RNA-induced silencing complex), 32–33
RNA (ribonucleic acid), 27, 27*f*
building blocks of, 30
noncoding, 32–33
in nucleolus, 17
synthesis of, 29*f*, 30–31
types of, 31. *See also specific types.*
viral, 18
RNA codons, 29*f*, 30, 31–32, 31*t*, 32*f*
RNA polymerase, 29*f*, 30, 35
RNA-induced silencing complex (RISC), 32–33
Rods, 609
absorption curve for, 614, 614*f*
dark adaptation by, 614–615
electrotonic conduction in, 617–618
ganglion cells excited by, 619
neural circuitry and, 616–617, 617*f*
pathway to ganglion cells, 617, 617*f*
neurotransmitter released by, 617
number of, 619
of peripheral retina, 619
photochemistry of, 611–614, 611*f*, 612*f*, 613*f*
structure of, 609, 610*f*
Rods of Corti, 637, 637*f*
Root, of tooth, 969, 969*f*
Round window, 635, 635*f*
$RT_3$ (reverse $T_3$), 908*f*, 909, 909*f*
Rubrospinal tract, 670–671, 671*f*, 687, 687*f*
Ruffini's corpuscles, 572
joint angulation and, 580
Ruffini's endings, 560*f*, 572
Rugae, of bladder mucosa, 308
Ryanodine receptor channels
in cardiac muscle, 103
in skeletal muscle, 88

**S**

S cells, intestinal, 782
S wave, 121, 121*f*, 132
Saccades, 629, 688
Saccule, 674–675, 675*f*, 676–677
Safety factor
for nerve impulse propagation, 65
local anesthetics and, 69
of neuromuscular junction, 85–86
Sagittal sinus, negative pressure in, 173
Saline solutions
fluid shifts and osmolarities caused by, 293–294, 293*f*
isotonic, 291–292, 293, 293*f*
Saliva, 775–776
daily volume of, 775
ions in, 775–776
lingual lipase in, 792
oral hygiene and, 776
proteins in, 775
ptyalin in, 774*f*, 775, 790
Salivary glands, 773, 774*f*, 775
aldosterone and, 926
blood supply to, 776
nervous regulation of, 730–731, 731*f*, 734*t*, 735, 776, 776*f*
taste signals and, 648, 776
Salpingitis, infertility secondary to, 1002
Salt appetite, 360
Salt intake. *See also* Sodium; Sodium chloride.
pressure diuresis and, 217–218. *See also* Pressure natriuresis.
renin-angiotensin system and, 222, 222*f*, 228
Salt sensitivity, 216, 372
essential hypertension and, 226, 226*f*
Saltatory conduction, 68, 68*f*
Salty taste, 645, 646, 646*t*
Sarcolemma, of skeletal muscle, 71, 87*f*
Sarcomere(s), of skeletal muscle, 71, 72*f*, 73*f*, 74
addition or subtraction of, 82
length of, tension and, 77, 77*f*
Sarcoplasm, 73
Sarcoplasmic reticulum
of cardiac muscle, 103–104, 104*f*
of skeletal muscle, 73, 73*f*
in fast fibers, 79
release of calcium by, 74, 88–89, 88*f*
T tubules and, 87*f*, 88, 88*f*
uptake of calcium by, 74, 78, 88–89, 88*f*
of smooth muscle, 97–98, 98*f*
Satiety, 845
Satiety center, 716, 845, 849
Saturated fat, blood cholesterol and, 827
Saturation diving, 539
Scala media, 634–635, 634*f*, 635*f*, 637
Scala tympani, 634–635, 634*f*, 635*f*, 636, 637
Scala vestibuli, 634–635, 634*f*, 635*f*, 636, 637
Schistosomiasis, 430
Schizophrenia, 727
Schlemm, canal of, 607, 607*f*, 608
Schwann cells, 67, 67*f*
at neuromuscular junction, 83
at smooth muscle nerve endings, 95
Scotomata, 627
Scotopsin, 611–612, 611*f*
Scratch reflex, 664
SCUBA diving, 539, 539*f*
Scurvy, 855
Second heart sound, 265–266, 267*f*
Second messengers, 14. *See also* Cyclic adenosine monophosphate (cAMP); Cyclic guanosine monophosphate (cGMP).
adrenergic or cholinergic receptors and, 733
hormonal functions and, 888, 889–891
adenylyl cyclase-cAMP and, 889–890, 889*b*, 890*f*
aldosterone and, 927
calcium-calmodulin and, 891
phospholipase C and, 890, 890*b*, 890*f*
thyroid hormones and, 910, 914
in postsynaptic neurons, 548–549, 549*f*
in smooth muscle, 97
in taste cells, 647
Second-degree heart block, 145, 145*f*
Secretin, 758, 758*t*
bile secretion and, 784, 784*f*, 785
duodenal mucous glands and, 786
gastric secretion and, 780
molecular structure of, 780
pancreatic secretions and, 782–783, 800
small intestine motility and, 769
stomach emptying and, 768
Secretory granules. *See* Secretory vesicles.
Secretory vesicles, 16, 16*f*, 21
of gastrointestinal glands, 774
of polypeptide and protein hormones, 882
Segmentation contractions
of colon, 770
of small intestine, 768–769, 768*f*
Seizures. *See also* Epilepsy.
hippocampal, 719
in oxygen poisoning, 536
Self-antigens, 434–435
Semen, 976–977
ejaculation of, 979
Semicircular ducts, 674, 675*f*, 676, 676*f*, 677, 677*f*
flocculonodular lobes and, 678, 689
Semilunar valves, 106–107, 107*f*. *See also* Aortic valve; Pulmonary valve.
second heart sound and, 107, 265–266
Seminal vesicles, 973, 973*f*, 976

Seminiferous tubules, 973–974, 973*f*, 974*f*
estrogen in, 980
injury to, 977
negative feedback control of, 984
Sensitization, memory and, 706
Sensory areas, of cerebral cortex, 698, 698*f*, 699*f*
Sensory nerve fibers
classification of, 563–564, 563*f*
in spinal cord, 655, 655*f*, 656–657, 656*f*
summation in, 564, 564*f*, 565*f*
Sensory pathways. *See also* Anterolateral system; Dorsal column–medial lemniscal system.
into central nervous system, 569
corticofugal, 581–582
inhibitory feedback in, 569
Sensory receptors, 543, 544*f*. *See also* Tactile receptors.
adaptation of, 562–563, 562*f*
differential sensitivity of, 559
receptor potentials of, 560–562, 561*f*
types of, 559, 560*b*, 560*f*
Sensory signals
brain stem excitatory area and, 711–712
hippocampal activation by, 718–719
Sensory stimulus intensity
enormous range of, 579
judgment of, 579, 580*f*
Septic shock, 280
disseminated intravascular coagulation in, 459
Serotonin
in basal ganglia, 692–693, 692*f*
as central nervous system transmitter, 551
depression and, 726–727
endogenous analgesia system and, 587
from mast cells and basophils, 431
memory and, 707–708
reticular inhibitory area and, 712
sleep and, 722
small intestine peristalsis and, 769
Serotonin system, in brain, 712, 713, 713*f*
Sertoli cells, 974, 974*f*, 975, 976
estrogen formed by, 980
follicle-stimulating hormone and, 984
inhibin secreted by, 984
Serum, 454
Sex chromosomes, 974–975, 981, 1003, 1004
Sex determination, 1004
Sex hormone–binding globulin, 980
Sexual act
female, 1000
lubrication for
by female glands, 1000
by male glands, 979
male, 978–979
Sexual behavior
amygdala and, 720
hypothalamus and, 717
Sexual function, thyroid hormones and, 914
Sexual reflexes, 738, 978, 1000
Sexual sensation
anterolateral system and, 573
male structures associated with, 978
Shaken baby syndrome, 746
Shingles, 590
Shivering, 867
fever and, 876, 876*f*
hypothalamic stimulation of, 873
set-point and, 874, 874*f*
primary motor center for, 873
skin receptors and, 872
Shock. *See* Anaphylactic shock; Cardiogenic shock; Circulatory shock; Hypovolemic shock; Septic shock
Shock lung syndrome, 277–278
Short interfering RNA (siRNA), 33
Shunt
congenital, 269. *See also* Patent ductus arteriosus.
physiologic, 493, 494
oxygen therapy and, 521
Shunt flow, 496
Sibutramine, for weight loss, 851
Sickle cell anemia, 415*f*, 420
hemoglobin structure in, 418
Signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins, 888
Silencing RNA (siRNA), 33
Siliconized containers, 460
Simple cells, of visual cortex, 626, 627
Simple spike, 685
Sinoatrial block, 144, 144*f*
Sinoatrial node. *See* Sinus node.
Sinus arrhythmia, 144, 144*f*
Sinus bradycardia, 143–144, 143*f*
Sinus node, 115–116, 116*f*
action potentials in, 115–116, 116*f*
atrial stretch and, 229–230
as pacemaker, 118–119
parasympathetic stimulation and, 119, 120
sympathetic stimulation and, 120
Sinus tachycardia, 143, 143*f*
Sinuses, nasal, headache associated with, 591–592, 591*f*
siRNA (silencing RNA), 33
Size principle, 80
Skeletal motor nerve axis, 543–544, 544*f*
Skeletal muscle, 71–82. *See also* Motor functions; Neuromuscular junction.
action potentials in. *See* Action potential(s), skeletal muscle.
agonist-antagonist coactivation of, 81
neuronal circuits and, 566
in arterial pressure control, 209–210
in athletes. *See* Sports physiology, muscles in
atrophy of, 81, 82
blood flow in, 191, 192*t*, 243
control of, 191, 195, 196–197, 198, 243–244
during exercise, 1038, 1038*f*, 1038*t*
during rhythmical contractions, 243, 244*f*, 1038*f*
total body circulation and, 244–245
capillary pores in, permeability of, 179, 180*t*
vs. cardiac muscle, 102–104
central nervous system control of, 543–544, 544*f*
contraction mechanism of, 74–78, 74*f*, 75*f*, 76*f*
sequential steps of, 73–74
contracture of, 82
decreased mass of, cardiac output and, 234
denervation of, 82
different functional types of, 79, 79*f*, 81
efficiency of, 78–79
energy sources for, 73, 74, 75, 76, 78–79
in athletes, 1032, 1033*f*, 1033*t*, 1034*b*, 1035, 1035*f*
excitation-contraction coupling in, 87, 88–89, 88*f*, 89*f*
fast and slow fibers in, 79, 1036, 1036*t*
fatigue in, 80–81
fatty acid diffusion into, 820
force of
vs. length, 77, 77*f*
vs. velocity of contraction, 77–78, 77*f*
glucose in, insulin and, 941–942, 946*f*
glycogen in, 78, 80–81, 811, 941
during exercise, 1032, 1032*t*, 1035
recovery of, 1034, 1035*f*
hyperplasia of, 82
Skeletal muscle (*Continued*)
hypertrophy of, 81–82
exercise training and, 1035–1036
innervation of, 80, 83
insulin and, 941–942, 946*f*
isometric vs. isotonic contraction of, 79, 79*f*
length of
vs. force, 77, 77*f*
remodeling of, 82
lever systems using, 81, 81*f*
maximum strength of, 80
motor units of, 80
after poliomyelitis, 82
remodeling of, to match function, 81–82
respiratory, 465, 466*f*
dyspnea associated with, 522
sensory receptors in. *See* Golgi tendon organs; Muscle spindles.
vs. smooth muscle, 91, 92–93, 94
staircase effect of, 80
strenuous bursts of activity with, 860–861
structural organization of, 71–73, 72*f*, 73*f*
summation in, 80, 80*f*
sympathetic vasodilator system and, 204
tension developed in, 77, 77*f*
testosterone and, 835–836, 982
tetanization in, 80, 80*f*
thyroid hormones and, 913
tone of, 80
velocity of contraction vs. load on, 77–78, 77*f*
work output of, 78
Skill learning, 709
Skill memory, 706–707
Skin
blood flow control in, 195
cholesterol in, 827
in defense against infection, 433
estrogens and, 994
heat loss through
blood flow and, 868, 868*f*
mechanisms of, 868–870, 869*f*
homeostatic functions of, 6
insensible water loss through, 285, 286*t*
testosterone and, 982
tissue macrophages in, 426
vitamin D synthesis in, 960
Skin graft, interstitial fluid pressure and, 183
Skin temperature, 867
local reflexes regulating, 875
set-point and, 874, 874*f*
Sleep, 721–725
basic theories of, 722–723
brain waves in, 723, 724, 725, 725*f*
cycle between wakefulness and, 722–723
growth hormone secretion and, 901, 901*f*
metabolic rate and, 864
physiologic functions of, 723–724
rapid eye movement (REM), 712–713, 721–722
brain waves in, 725, 725*f*
deprivation of, 723
possible cause of, 722
slow-wave, 721–725
brain waves in, 725, 725*f*
thyroid hormones and, 913
Sleep apnea, 513
Slit pores, of glomerular capillaries, 312–313, 313*f*
Slow calcium channels, 64
in cardiac muscle, 102–103
Slow ejection, period of, 106
Slow muscle fibers, 79
Slow pain, 583
Slow sodium-calcium channels, in cardiac muscle, 66, 115
sinus nodal action potential and, 116
ventricular action potential and, 115–116

Slow waves, of gastrointestinal smooth muscle, 753–754, 754*f*, 755
in small intestine, 769
in stomach, 766
Slow-chronic pain pathway, 584–585, 585*f*, 586
Slow-reacting substance of anaphylaxis, 443, 444
in asthma, 520
bronchiolar constriction caused by, 473
Slow-twitch muscle fibers, 1036, 1036*t*
Sludged blood
in circulatory shock, 277
in septic shock, 280
Small interfering RNA (siRNA), 33
Small intestine. *See also* Duodenum.
absorption in
active transport in, 55–56, 55*f*
anatomical basis of, 793–794, 793*f*, 794*f*
of ions, 794–796, 795*f*
of nutrients, 796–797
total area of, 794
total capacity of, 794
total volume of, 793
of water, 794
carbohydrate digestion in, 790
digestive enzymes of, 787, 790
disorders of, 801–802
fat digestion in. *See* Fats, digestion of.
malabsorption by, 801–802
movements of, 768–770, 768*f*, 770*f*
obstruction of, 804, 804*f*
peptic ulcer of, 800, 801
secretions of, 786–787
secretory cells of, 773, 774*f*
Smell, 648–652. *See also* Olfaction.
adaptation of, 650
affective nature of, 650
intensities detectable by, 650
olfactory cell stimulation in, 649–650, 649*f*
olfactory membrane in, 648–649, 649*f*
primary sensations of, 650
signal transmission into central nervous system, 651–652, 651*f*
taste and, 645
threshold for, 650
Smoking
atherosclerosis and, 829
peptic ulcer and, 801
pulmonary ventilation in exercise and, 1037–1038
Smooth endoplasmic reticulum, 14, 15*f*, 20, 20*f*
Smooth muscle, 91–98
action potentials in. *See* Action potential(s), smooth muscle.
autonomic innervation and control of, 94–95, 94*f*
contractile mechanism in, 92–93, 92*f*
calcium ions and, 93–94, 94*f*, 97–98
contraction without action potentials, 96, 97
energy requirement of, 93
of gut, stretch-induced excitation of, 96
hormonal effects on, 97
junctional potential of, 96
latch mechanism of, 93, 94
latent period of, 97–98
of lymphatic vessels, 188
maximum force of contraction, 93
of metarterioles, 177, 193
multi-unit, 91, 91*f*, 95, 96
neuromuscular junctions of, 94–95, 94*f*
pacemaker waves of, 96
peristalsis in, 759
of precapillary sphincter, 177, 193
resting membrane potential of, 95
vs. skeletal muscle, 91, 92–93, 94
slow wave rhythm of, 95*f*, 96
stimulatory factors for, 94, 97
Smooth muscle (*Continued*)
stress-relaxation of, 93
reverse, 93
structural organization of, 91, 91*f*, 92, 92*f*
of trachea, bronchi, and bronchioles, 472–473
types of, 91, 91*f*. *See also specific types.*
vascular. *See also* Blood flow control.
autoregulation of blood flow and, 194–195
intrinsic tone of, 737
local factors controlling, 97
nitric oxide and, 195, 196*f*
Sneeze reflex, 473, 512
Sodium. *See also* Hypernatremia; Hyponatremia; Salt intake; Sodium chloride.
in bone, 957–958
in cerebrospinal fluid, 747
dietary intake of
arterial pressure and, 376
integrated responses to, 376
potassium intake and, 367
recommendations for, 367
diffusion through capillary pores, 179, 180*t*
extracellular fluid, regulation of, 345, 355
angiotensin II and aldosterone in, 359–360, 359*f*, 927, 928
by osmoreceptor-ADH system, 345, 355–357, 358–359, 360
salt appetite and, 360
by thirst, 357–360, 358*t*, 359*f*
extracellular fluid volume and, 370–371, 375–376
intestinal absorption of, 794–795, 795*f*, 797
in colon, 795, 797
intestinal secretion of, 787
neuronal somal membrane and, 552, 552*f*
plasma concentration of
aldosterone and, 925
with reduced GFR, 404, 405, 405*f*
postsynaptic potentials and, 553, 553*f*
renal adaptation to intake of, 303, 304*f*
renal excretion of. *See also* Pressure natriuresis.
angiotensin II and, 374–375, 374*f*
balance of intake and, 370
diuretics and, 397, 398*f*
regulation of, 370–371
renal reabsorption of, 324, 325, 325*f*
aldosterone and, 328, 337–338, 375
angiotensin II and, 338–339, 338*f*
arterial pressure and, 337
atrial natriuretic peptide and, 339
chloride ions and, 328, 328*f*
diuretics and, 397
estrogen and, 994
with gradient-time transport, 327–328
hydrogen ions and, 326, 331, 331*f*, 390
oxygen consumption and, 316, 317*f*
in pregnancy, 1009, 1011
by principal cells, 332
sympathetic activation and, 339
with transport maximum, 328
urine concentration and, 353
water reabsorption and, 328
in saliva, 774*f*, 775, 776
salty taste of ions of, 645
in sweat gland secretions, 870–871
Sodium bicarbonate. *See also* Bicarbonate.
for acidosis, 393
metabolic alkalosis caused by, 393
Sodium channel blockers, 332, 333*f*, 398*t*, 399
Sodium chloride. *See also* Chloride; Salt intake; Sodium.
diarrheal loss of, 796
mineralocorticoid deficiency and, 924
Sodium chloride (*Continued*)
renal retention of, angiotensin II and, 221–222, 222*f*
renal transport of
in distal tubule, 331–332, 332*f*
urine concentration and, 348–349, 348*t*, 353
replacement of, in athletes, 1040
tubuloglomerular feedback and, 319–320, 320*f*, 321
Sodium co-transport, 54–55, 55*f*
of amino acids and peptides, 54–55, 794–795, 795*f*, 797
of glucose, 325–326, 326*f*, 794–795, 795*f*, 796, 811
Sodium counter-transport, 55, 55*f*
Sodium gluconate, for acidosis, 393
Sodium ion channels, 47, 48, 48*f*. *See also* Calcium-sodium channels.
acetylcholine-gated, 73–74, 84, 84*f*, 85, 85*f*
epithelial, aldosterone and, 926–927, 926*f*
in olfactory cilium, 649, 649*f*
of photoreceptors, 612–613, 612*f*, 613–614, 613*f*
of postsynaptic neuronal membrane, 548, 549
of smooth muscle, 97
voltage-gated, of muscle fiber, 73–74
voltage-gated, of nerve membrane, 48, 49*f*, 61–63, 61*f*, 62*f*, 64
calcium ion concentration and, 64
local anesthetics and, 69
propagation of impulse and, 64–65
refractory period and, 69
Sodium lactate, for acidosis, 393
Sodium space, 289
Sodium-calcium counter-transporter, renal, 368–369, 368*f*
Sodium-calcium exchanger, in cardiac muscle, 104, 104*f*
digitalis activity and, 258
Sodium-chloride co-transport, thiazide diuretics and, 398
Sodium-chloride-potassium co-transport, loop diuretics and, 397–398
Sodium-hydrogen counter-transport, renal, 386–387, 386*f*
Sodium-iodide symporter, 908, 908*f*
Sodium-loading renal function curves, 226, 226*f*
Sodium-potassium ATPase pump, 53–54, 53*f*
in cardiac muscle, 104, 104*f*
digitalis activity and, 258
gastric acid secretion and, 777, 778*f*
intestinal absorption and, 794–795
iodide trapping and, 908, 908*f*
potassium secretion and, 362, 363–364, 363*f*, 367
in re-establishing ionic gradients, 65
renal reabsorption and, 324, 325, 325*f*, 327–328
of bicarbonate, 386–387, 386*f*
in collecting tubule, 332, 333*f*, 337
in distal tubule, 331–332, 332*f*, 333*f*
in loop of Henle, 331, 331*f*
resting membrane potential and, 59, 59*f*, 60, 60*f*
synthesis of, 926–927, 926*f*
thyroid hormones and, 912
Solubility coefficients, of gases, 485–486, 486*t*
Solvent drag, 328
Soma of neuron, 547, 547*f*
ion concentration differences and, 552–553, 552*f*
resting membrane potential of, 552, 552*f*
uniform electrical potential in, 553
Somatic senses. *See also* Sensory pathways.
classification of, 571
definition of, 571

Somatomedin C, 900–901
Somatomedins, 900–901
Somatosensory association areas, 577
Somatosensory cortex, 574–577, 575*f*, 576*f*
  basal ganglia and, 691, 691*f*
  cerebellar communication with, 682, 686, 688
  corticospinal tract and, 669
  motor cortex and, 667, 668*f*
  thermal signals to, 593
Somatostatin, 898, 898*t*, 901–902, 949
  gastric secretion and, 780
  pancreatic secretion of, 939
Somatotropes, 896, 896*t*, 897
Somatotropin. *See* Growth hormone (GH; somatotropin).
Sound. *See* Hearing.
Sour taste, 645, 646, 646*t*
  salivation and, 776
Spacecraft
  acceleratory forces in, 531, 532, 532*f*
  atmosphere in, 533
  motion sickness in, 533
  weightlessness in, 533–534
Spaces of Disse, 837, 837*f*, 838
Spasticity, stroke leading to, 673
Spatial coordinates of body
  posterior parietal cortex and, 692, 699, 699*f*
  prefrontal cortex and, 700
Spatial summation
  in neurons, 555
  in sensory fibers, 564, 564*f*
    auditory, 638
    thermal, 593
Special senses, definition of, 571
Speech, 474–475, 703–704. *See also* Language.
  articulation in, 704
  Broca's area and, 668–669, 669*f*, 702, 704, 704*f*
  cerebellar lesions and, 689
Sperm count, 978
Spermatids, 974, 974*f*, 975
Spermatocytes, 974, 974*f*
Spermatogenesis, 973–976, 974*f*
  abnormal, 977–978
  estrogen in, 980
  follicle-stimulating hormone and, 975, 983, 983*f*, 984
  temperature and, 977, 978
Spermatogonia, 973–976, 974*f*
Spermatozoa, 974, 974*f*, 975, 975*f*. *See also* Fertilization.
  abnormal, 978, 978*f*
  capacitation of, 976–977
  in fallopian tube, 1000, 1003
  maturation of, 975, 976
  mature, physiology of, 976
  in semen, 976–977
  storage of, in testes, 975–976
Spherocytosis, hereditary, 420
Sphincter of Oddi, 780–781, 784*f*, 785
Sphingolipids, of capillary membrane, 178, 178*f*
Sphingomyelin, 67
  chemical structure of, 826, 826*f*
  function of, 826
Spike potentials
  of gastrointestinal smooth muscle, 753–755, 754*f*
  of visceral smooth muscle, 95–96, 95*f*
Spinal anesthesia. *See* Anesthesia, spinal.
Spinal cord
  ascending tracts of, 590*f*
  cerebellar functions and, 686–687
  cerebellar input from, 683, 683*f*
  descending tracts of, 590*f*
  lateral motor system of, 671
  medial motor system of, 671
Spinal cord (*Continued*)
  motor functions of, 655
    excitation by cortex for, 671–673, 672*f*
    in integrated control system, 694
    organization for, 655–657, 655*f*, 656*f*
    pathways from cortex for, 669–671, 670*f*, 671*f*
    reflexes in. *See* Spinal cord reflexes.
    sensory receptors and. *See* Golgi tendon organs.
  temperature receptors in, 872
  transection of, 665
Spinal cord injury
  defecation abnormalities in, 803
  micturition abnormalities in, 310
Spinal cord level, 545
Spinal cord reflexes, 694
  autonomic, 665
    defecation reflex, 771, 771*f*, 803
  cortical input and, 672
  crossed extensor reflex, 663, 663*f*
  in fetus, 1020
  flexor reflex, 661–663, 662*f*, 663*f*
  gastrointestinal, 757
  memory and, 706
  muscle spasm caused by, 664–665
  muscle stretch reflex, 658–659, 658*f*, 659*f*
  neuronal organization for, 655–657, 655*f*, 656*f*
  postural and locomotive, 663–664
  scratch reflex, 664
  sexual act and, 978, 1000
  spinal shock and, 665
  in temperature regulation, 875
  tendon reflex, 661
Spinal nerves
  dermatomes associated with, 582, 582*f*
  parasympathetic fibers and, 730–731, 731*f*
  skeletal motor function and. *See* Motor neurons, anterior.
  sympathetic chains and, 729, 730*f*
Spinal shock, 665
Spindle, mitotic, 17, 38–39
Spinocerebellar tracts, 683, 683*f*, 687, 687*f*
  lesions in, 683, 683*f*, 689
Spinocerebellum, 686, 687–688, 687*f*
Spino-olivary pathway, 683
Spinoreticular pathway, 683
Spinothalamic tracts, 573*f*, 575*f*, 580, 581
Spiral ganglion of Corti, 634*f*, 636–637, 636*f*, 639
Spirometry, 469, 469*f*, 470–471
  forced vital capacity in, 517, 517*f*
Spironolactone, 332, 333*f*, 399
Splanchnic circulation, 759–760, 760*f*
  vasoconstriction in, in exercise or shock, 762
Spleen
  as blood reservoir, 175, 175*f*
  macrophages of, 427–428
Sports physiology, 1031–1041. *See also* Exercise.
  body fluids and salt in, 1040
  body heat in, 1039–1040
  cardiovascular system in, 1038–1039, 1038*f*, 1038*t*, 1039*f*, 1039*t*
  drugs in, 1040
  energy for specific sports in, 1033, 1034*b*
  female and male athletes in, 1031
  muscles in, 1031–1036
    endurance of, 1032, 1032*t*, 1033
    metabolic systems in, 1032, 1033*f*, 1033*t*, 1034*b*
    nutrients used in, 1035, 1035*f*
    power of, 1032, 1032*t*, 1033
    strength of, 1031, 1032
    training effect on, 1035–1036, 1035*f*
  respiration in, 1035*f*, 1036–1038, 1037*f*, 1037*t*
Sprue, 801–802, 854
  anemia in, 420, 802
Staircase effect, 80
Stapedius muscle, 634
Stapes, 633–634, 633*f*, 635, 635*f*, 636
  conduction deafness and, 642
Staphylococcal infection, inflammatory response to, 428
Starches
  dietary, 789–790
  digestion of, 790, 790*f*
    in neonate, 1025
Starling equilibrium, for capillary exchange, 185–186, 185*t*
Starling forces, 181
Starvation, 852, 852*f*. *See also* Malnutrition, and metabolic rate.
  fatty acids in blood in, 821
  growth hormone secretion in, 901
  ketosis in, 823
  protein degradation in, 835
  triglycerides in liver in, 822
STAT (signal transducer and activator of transcription) proteins, 888
Static position sense, 571, 580
Statins, 829
Statoconia, 675–676, 675*f*
Stearic acid, 819
  ATP from oxidation of, 823
Steatohepatitis, nonalcoholic (NASH), 838
Steatorrhea
  calcium and vitamin D deficiency in, 969
  in sprue, 802
Stellate cells
  of cerebellum, 685
  of cerebral cortex. *See* Granular cells.
Stem cells
  bone, 960
  pluripotential hematopoietic, 414–415, 414*f*, 423–424
Stent, coronary artery, 253
Stepping movements, 664
Stercobilin, 840–841, 841*f*, 842
Stereocilia
  of cochlea, 637–638
  of vestibular apparatus, 675–676, 675*f*
Stereopsis, 605, 605*f*, 625, 630
Sterility. *See* Infertility.
Steroid hormones, 882. *See also* Adrenocortical hormones; Androgens; Ovarian hormones.
  cholesterol used for, 827, 882
  mechanism of action, 891
  nongenomic actions of, 927
  receptors for, 891
  structures of, 885*f*
Stimulatory field, 565
Stokes-Adams syndrome, 119, 145
Stomach. *See also* Gastric *entries.*
  absorption in, 793
  anatomy of, 766, 766*f*
  emptying of. *See* Stomach emptying.
  fat digestion in, 792
  gastrin secretion by, 758, 758*t*
  mixing function of, 765, 766
  motilin secretion by, 758–759
  peristalsis of, 766
    emptying and, 766, 767
  protein digestion in, 791, 791*f*
  secretions of. *See* Gastric secretion.
  starch digestion in, 790
  storage function of, 765, 766
  ulcers of. *See* Peptic ulcer.
Stomach emptying, 765, 766–767
  regulation of, 767–768, 780
    peptic ulcer and, 800
Storage colon, 797

Strabismus, 630–631, 630*f*
Streamline flow, 161
Streptococcal infection
  glomerulonephritis secondary to, 400
  inflammatory response to, 428
*Streptococcus mutans*, 971
Streptokinase, 259
Stress
  ACTH secretion and, 932–933
  arterial pressure increase in, 205
  cortisol and, 929, 930, 930*f*, 932–933
  fat utilization in, 825
Stress response, of sympathetic nervous system, 738–739
Stress-relaxation of blood vessels, 227, 227*f*
  increased blood volume and, 238
  intravascular pressure and, 168, 168*f*
  reverse, in hypovolemic shock, 275
Stress-relaxation of smooth muscle, 93
  reverse, 93
Stretch receptors
  atrial. *See* Atrial stretch receptors.
  of bronchi and bronchioles, 506
Stretch reflex. *See* Muscle stretch reflex.
Stria vascularis, 637
Striate cortex, 624
Striated muscle. *See also* Skeletal muscle.
  band structure of, 71
  cardiac muscle as, 101
Stroke
  cerebral circulation and, 745–746
  hypertension and, 218
  motor control system and, 673
Stroke volume output, 106, 109*f*
  aortic valve lesions and, 268
  athletic training and, 1039, 1039*f*
  pulse pressure and, 168–169
Stroke work output, 107–108
Stroke work output curve, 110, 110*f*
Strychnine, 557
Stumble reflex, 664
Subarachnoid space, 747, 747*f*
Subcortical level of nervous system, 545
Subcutaneous tissues, macrophages in, 426
Subendocardial infarction, 249–250
Subliminal zone, 565–566
Sublingual glands, 775
Submandibular glands, 774*f*, 775
Submarines, 540
Submucosal plexus, 755, 756, 756*f*
  parasympathetic neurons in, 757
  of small intestine, 769
Subneural clefts, 83, 84*f*
Substance P, 586
Substantia gelatinosa, 585, 585*f*
Substantia nigra, 690, 690*f*, 691, 691*f*
  dopamine system and, 713, 713*f*
  Huntington's disease and, 694
  neurotransmitters in, 692–693, 692*f*
  Parkinson's disease and, 691, 693–694
Subthalamus, 690, 690*f*, 691, 691*f*
  lesions in, 691, 693–694
Subthreshold stimulus, 565
Subthreshold zone, 565–566
Sucrase, 787, 790
Sucrose, 789–790
Sulfonylurea drugs, 945
Summation
  in neuronal pools, 566
  of postsynaptic potentials, 553, 554*f*, 555, 556–557
  in sensory fibers, 564, 564*f*, 565*f*
    thermal, 593
  of skeletal muscle contractions, 80, 80*f*
Superior cervical ganglion, 631, 631*f*
Superior colliculus
  involuntary visual fixation and, 629
Superior colliculus (*Continued*)
  turning to visual disturbance and, 630
  visual fibers to, 623
Superior olivary nuclei, 639, 639*f*, 641–642
Superior salivatory nucleus, 648
Superoxide
  high alveolar $Po_2$ and, 536–537
  of neutrophils and macrophages, 426
Superoxide dismutases, 536–537
Supplementary motor area, 668, 668*f*, 669, 698, 699*f*
  basal ganglia and, 690*f*, 691–692, 691*f*
Suppressor T cells, 441, 441*f*, 442
Suprachiasmatic nucleus, visual fibers to, 623
Supraoptic nucleus, pituitary hormones and, 897, 904, 904*f*, 905, 906
Suprathreshold stimulus, 565
Supraventricular tachycardias, 148
Surface tension, in alveoli, 467–468
  of premature babies, 468
Surfactant, 468, 490
  neonatal respiratory distress and, 468, 519, 1022
Surround inhibition, 578–579, 578*f*
Sustentacular cells
  of olfactory membrane, 649, 649*f*
  of taste bud, 646
Swallowing, 763–765, 764*f*
  disorders of, 799
  esophageal secretions and, 776–777
Swallowing center, 764, 764*f*, 765
Swallowing reflex, 764, 765
Sweat
  composition of, 870–871
  water loss in, 285, 286*t*
Sweat glands, 870, 870*f*
  aldosterone and, 926
  autonomic control of, 729–730, 730*f*, 731, 734*t*, 735, 870–871
Sweating, 870–871. *See also* Evaporative heat loss.
  acclimatization to heat and, 871, 877
  hypothalamic control of, 870, 872, 872*f*
    set-point and, 874, 874*f*
  local, 875
  skin receptors and, 872
Sweet taste, 645, 646, 646*t*, 647
Sympathetic chains, 729, 730*f*
Sympathetic denervation, 737
Sympathetic nervous system. *See also* Autonomic nervous system.
  adrenal function and. *See* Adrenal medulla.
  alarm response of, 738–739
  anatomy of, physiologic, 729–730, 730*f*
  bladder and, 308, 308*f*
  blood reservoirs and, 175
  bronchiolar dilation and, 473
  in cardiac failure
    acute stage, 255–256, 256*f*, 257, 262
    decline to normal, 257
    decompensated, 262–263
    fluid retention and, 260
  cardiac innervation by, 111, 111*f*, 119, 201, 202*f*
  cardiac regulation by, 111, 111*f*, 120
    cardiac output and, 231, 238–239, 239*f*
    after myocardial infarction, 251
    tachycardia and, 143
    vasomotor center and, 203
  cerebral blood flow and, 745
  circulatory control by, 201–204, 202*f*
    mean circulatory filling pressure and, 236, 236*f*
    volume-pressure curves and, 168, 168*f*
  coronary blood flow and, 247, 248
  energy expenditure and, 849
  exercise-related discharge of, 244–245
Sympathetic nervous system (*Continued*)
  eye control by, 631, 632
    Horner's syndrome and, 632
  fatty acid mobilization caused by, 825
  gastrointestinal regulation by, 755, 757
    duodenal mucus and, 786
    glandular secretions and, 774
    ileocecal sphincter and, 770
    reflexes in, 757
    stomach emptying and, 767
    vasoconstriction in, 762
  glomerular filtration rate and, 317–318
  glucose availability and, 812
  heat conduction to skin and, 868
  in hypovolemic shock, 274–275
    vasomotor failure and, 277
  localized activation of, 738
  male sexual act and, 979
  mass discharge of, 738
  metabolic rate and, 867
  nonshivering thermogenesis and, 865
  obesity and, 225
  renal function and, 373–374
    sodium reabsorption in, 339
  salivary glands and, 776
  segmental distribution of fibers in, 730
  sweat glands and, 729–730, 730*f*, 731, 734*t*, 735, 870–871
  temperature regulation by, 872–873
  ureteral peristalsis and, 309
  vasoconstriction caused by, 165*f*, 166, 166*f*
    norepinephrine and epinephrine in, 199, 204
    in skeletal muscle, 244
Sympathetic tone, 737
Sympathetic vasoconstrictor tone, 203, 203*f*
Sympathetic vasodilator system, 204, 204*f*
Sympathomimetic drugs, 739–740
  for shock, 281
Synapses, 543, 544*f*, 546–557. *See also* Dendrites; Neurotransmitters; Postsynaptic neuron; Postsynaptic potentials; Presynaptic terminals.
  acid-base abnormalities and, 557
  drug effects on, 557
  facilitation of, 545
  fatigue of, 557
    in reverberatory circuit, 567–568
    stabilizing effect of, 569–570, 569*f*
  hypoxia and, 557
  information processing role of, 545
  memory and, 706, 707, 707*f*
    long-term, 708
  one-way conduction at, 546, 547
  physiologic anatomy of, 547–550, 547*f*
  types of, 546–547
Synaptic afterdischarge, 567
Synaptic body, of rod or cone, 609, 610*f*
Synaptic cleft, 547, 547*f*, 550
  of neuromuscular junction, 83
Synaptic delay, 557
Synaptic space, 83
Synaptic trough, 83, 84*f*
Synaptic vesicles, of neuromuscular junction, 83, 84*f*, 86
Syncytium
  of cardiac muscle, 101–102, 102*f*
  of gastrointestinal smooth muscle, 753
  of unitary smooth muscle, 91
Synovial spaces, negative pressure in, 183
Systemic circulation, 157. *See also* Circulation.
  blood volume distribution in, 157, 158*f*
  pressures in different portions of, 158, 159*f*
Systole, 105, 105*f*
  duration of, heart rate and, 105
  emptying of ventricles during, 105*f*, 106

Systolic blood pressure, 158, 168
age-related increase in, 171, 171*f*
measurement of, 170–171, 170*f*
Systolic pressure curve, 108, 108*f*
Systolic stretch, 250, 250*f*, 251

**T**
$T_3$. *See* Triiodothyronine ($T_3$).
$T_4$. *See* Thyroxine ($T_4$).
T lymphocytes, 433, 434. *See also* Lymphocytes.
activation of, 439–440, 440*f*
delayed-reaction allergy associated with, 443
memory cells of, 440
preprocessing of, 434–435, 435*f*, 442
specificity of, 435–436
transfusion of, 442
types of, 440–442, 441*f*. *See also specific types.*
T tubules. *See* Transverse (T) tubules.
T wave, 121, 121*f*, 122–123
abnormalities in, 141–142, 142*f*
atrial, 122, 133–134, 133*f*
cardiac cycle and, 105, 105*f*
monophasic action potential and, 122, 122*f*
normal voltage of, 123
vectorial analysis of, 133, 133*f*
Tabes dorsalis, 310
Tabetic bladder, 310
Tachycardia(s)
incomplete intraventricular block caused by, 145–146
paroxysmal, 148–149
atrial, 148, 148*f*
ventricular, 148–149, 149*f*
sinus, 143, 143*f*
Tactile receptors, 560*b*, 560*f*, 571–572, 572*f*
feedback to motor cortex, 672
flexor reflex and, 662
nerve fibers from, 564, 572
position senses and, 580
Tactile sensations, 571–573
pain inhibition associated with, 587–588
Tactile stimuli, salivation and, 776
Tamponade, cardiac, cardiac output curve and, 234, 234*f*
Tandem pore domain potassium channel, 59, 59*f*
Tank respirator, 522*f*, 523
Taste, 645–648
adaptation of, 648
factors affecting experience of, 645
preference in, 648
primary sensations of, 645–648
thresholds for, 646, 646*t*
salivation and, 648, 776
signal transmission into central nervous system, 647–648, 648*f*
taste buds and, 646–647, 647*f*
Taste blindness, 646
Taste cells, 646, 647, 647*f*
Taste hairs, 646
Taste pore, 646, 647*f*
TATA box, 35, 35*f*
Tectorial membrane, 636*f*, 637, 637*f*
Tectospinal tracts, 670, 672*f*
Teeth, 969–972
abnormalities of, 971–972
development of, 970–971, 970*f*
functions of, 969
mineral exchange in, 971
parts of, 969, 969*f*
Telophase, 38*f*, 39
Temperature, body, 867–877. *See also* Heat loss; Thermogenesis (heat production); Thermoreceptors.
abnormalities of, 875–877, 875*f*, 876*f*. *See also* Fever.
behavioral control of, 875
Temperature, body (*Continued*)
core temperature, 867
range of, 867, 867*f*
set-point of, 872*f*, 873–874, 874*f*
food intake and regulation of, 849, 873
gain of control system for, 8
heart function and, 112
heart rate and, 143
hypothalamic regulation of, 715, 871–875
anterior hypothalamic-preoptic area in, 871, 873
atmospheric temperature range and, 871, 871*f*
deep body receptors and, 872, 874
fever and, 875–876, 876*f*
low temperatures and, 877
neuronal effectors in, 872–873, 872*f*
posterior hypothalamus in, 872
set-point in, 872*f*, 873–874, 874*f*, 876, 876*f*
skin receptors and, 872, 874
spinal reflexes and, 875
neonatal regulation of, 873, 1025, 1025*f*
prematurity and, 1027
normal range of, 7, 7*t*, 867, 867*f*
ovulation and, 1001, 1002*f*
rectal, 867*f*
skin temperature, 867
local reflexes regulating, 875
set-point and, 874, 874*f*
sympathetic regulation of, 738
Temporal field of vision, 627
Temporal summation
in neurons, 555
in sensory fibers, 564, 565*f*
Tendon fibers, muscle fibers and, 71
Tendon receptors. *See* Golgi tendon organs.
Tendon reflex, 661
Teniae coli, 770
Tension-time index, 109
Tensor tympani muscle, 633, 634
Teratoma, 985
Testicular tumors, Leydig cell, 985
Testis(es)
anatomy of, 973, 973*f*
cholesterol used by, 827
descent of, 981
fetal, human chorionic gonadotropin and, 984, 1008
storage of sperm in, 975–976
temperature of, 977, 978
Testis determining factor, 981
Testosterone
chemical structure of, 980*f*
degradation and excretion of, 980
in fetal development, 980, 981, 981*f*, 984, 1008
functions of, 980–982
luteinizing hormone and, 983, 984
mechanism of action of, 982–983
metabolic rate and, 864
metabolism of, 980
nongenomic effects of, 983
ovarian synthesis of, 991, 992, 992*f*
plasma level of, over life cycle, 980, 981*f*
protein deposition in tissues and, 835–836, 982–983, 1031
secretion of, 979–980, 980*f*
spermatogenesis and, 975
Tetanization, 80, 80*f*
Tetany, hypocalcemic, 64, 367, 956, 956*f*
in hypoparathyroidism, 967
in premature infant, 1027
in rickets, 968–969
Tetracaine, 69
Tetraethylammonium ion, 63
Tetralogy of Fallot, 271, 271*f*
Tetrodotoxin, 63
Thalamocortical system, 697–698
alpha waves and, 724
petit mal epilepsy and, 726
Thalamus. *See also* Ventrobasal complex of thalamus.
alpha waves and, 724
basal ganglia and, 690, 690*f*, 691–692, 691*f*
in Parkinson's disease, 693–694
cerebellar input to, 684
cerebral cortex and, 697–698, 698*f*, 712
memory and, 709
motor cortex input from, 670, 687, 687*f*
olfactory signals and, 651
pain pathways to, 585–586, 585*f*
surgical interruption of, 586
pain perception and, 586
reticular excitatory signals and, 711, 712*f*
sleep and, 722
somatosensory association areas and, 577
somatosensory pathways to
anterolateral, 573, 581, 581*f*
dorsal column–medial lemniscal, 573, 574, 574*f*, 576
joint rotation and, 580, 580*f*
thermal signals in, 593
somatosensory role of, 581
taste signals and, 647–648, 648*f*
visual pathways in, 623–624, 623*f*
Theca cells, 989, 989*f*, 990
androgen synthesis in, 992, 993*f*
of corpus luteum, 990–991
Theobromine, 557
Theophylline, 557
Thermal pain stimuli, 583, 584, 584*f*
Thermode, 871
Thermogenesis (heat production), 867, 873
during exercise, 1039–1040
hypothalamic inhibition of, 872, 872*f*
at low temperatures, 877
nonshivering, 865, 873
Thermogenic effect of food, 864–865, 867
Thermogenin, 873
Thermoreceptive senses, 571
anterolateral system and, 573
localization of, 577
Thermoreceptors, 559, 560*b*, 592–593, 592*f*
nerve fibers from, 564
transmission pathways from, 593
Theta waves, 723*f*, 724–725, 725*f*
Thiamine. *See* Vitamin $B_1$ (thiamine).
Thiazide diuretics, 332, 332*f*, 398, 398*t*
Thiocyanate ions
antithyroid activity of, 915
in saliva, 776
Third heart sound, 266
Thirst
extracellular fluid osmolarity and, 357–360, 358*t*, 359*f*
hypothalamic control of, 716
Thirst center, 358, 716
Thoracic duct, 186, 186*f*, 819
rate of flow through, 187
Thoracic duct lymph
fat in, 187, 760
protein concentration of, 187
Thought, 705–706
communication of, 703–704
elaboration of, 703
holistic theory of, 706
prefrontal association area and, 700, 703
Wernicke area and, 701, 704–705
Threshold for drinking, 358
Thrill, in aortic stenosis, 267
Thrombin, 453, 453*f*, 454
adsorbed to fibrin fibers, 457
thrombomodulin binding of, 456–457
Thrombocytes. *See* Platelets.

Thrombocytopenia, 458
Thrombocytopenic purpura, 458
Thromboembolic conditions, 459
Thrombomodulin, 456–457
Thromboplastin, chemical structure of, 826
Thrombosthenin, 451, 454
Thromboxane $A_2$
  platelet aggregation and, 452
  vasoconstriction caused by, 451
Thrombus, 459. *See also* Coronary thrombosis.
Thymine, 27, 28, 28*f*, 31*t*
Thymus, T lymphocyte processing in, 434–435, 435*f*, 442
Thyroglobulin, 882, 907, 908–909, 908*f*
  cleaving of hormones from, 909, 914
  hypothyroidism and, 917
  organification of, 908–909
  storage of, 909
Thyroid adenoma, 916
Thyroid gland
  anatomy of, 907, 907*f*
  blood flow in, 907
  calcitonin secretion in, 966
  diseases of, 916–918, 916*f*, 918*f*
  histology of, 907, 907*f*
  inhibitors of, 915
Thyroid hormones, 907–919. *See also* Reverse $T_3$ ($RT_3$); Thyroxine ($T_4$); Triiodothyronine ($T_3$).
  cold climate and, 873
  daily rate of secretion, 909
  functions of, 910–914
    basal metabolic rate and, 907, 911, 912, 913*f*
    blood cholesterol and, 827
    body weight and, 912
    carbohydrate metabolism and, 912
    cardiovascular system and, 913
    central nervous system and, 913
    fat metabolism and, 825, 912
    gastrointestinal motility and, 913
    gene transcription and, 910, 911*f*
    growth and, 912
    liver fats and, 912
    metabolic activity and, 911–912
    muscles and, 913
    nongenomic effects in, 910
    other endocrine glands and, 913–914
    plasma lipids and, 912
    respiration and, 913
    sexual function and, 914
    sleep and, 913
    vitamin requirements and, 912
  long duration of action, 910, 910*f*
  mechanism of action, 891
  protein binding of, 882, 909–910
  protein metabolism and, 836, 911
  protein synthesis and, 910, 911*f*
  receptors for, 891, 910, 911*f*
  regulation of secretion of, 914–915, 915*f*
  release of
    from thyroid, 909
    to tissues from plasma, 910
  slow onset of, 910, 910*f*
  structures of, 909*f*
  synthesis of, 882, 907, 908–909, 908*f*, 909*f*
    inhibitors of, 915
  transport of, to tissues, 909–910
Thyroiditis
  autoimmune, 917
  idiopathic goiter and, 917
Thyroid-stimulating hormone (TSH; thyrotropin), 896, 896*t*, 914–915, 915*f*
  antithyroid substances and, 915
    in foods, 917
  diagnostic measurement of, 916
  endemic goiter and, 917
  hyperthyroidism and, 916
Thyroid-stimulating hormone (TSH; thyrotropin) (*Continued*)
  iodide trapping and, 908, 914
  pregnancy and, 1009
  thermogenesis and, 873
Thyroid-stimulating immunoglobulins, 916
Thyrotoxicosis. *See* Hyperthyroidism.
Thyrotropes, 896, 896*t*
Thyrotropin. *See* Thyroid-stimulating hormone (TSH; thyrotropin).
Thyrotropin-releasing hormone (TRH), 898, 898*t*, 914–915
  test dose of, 918
  thermogenesis and, 873, 915
Thyroxine ($T_4$), 907. *See also* Thyroid hormones.
  compared to triiodothyronine, 907
  converted to triiodothyronine, 910
  diagnostic measurement of, 916, 918
  heat production and, 873
  mechanism of action, 891
  metabolic rate and, 864, 867
  in pregnancy, 1009
  protein metabolism and, 836
Thyroxine-binding globulin, 882, 909–910
Thyroxine-binding prealbumin, 909–910
Tic douloureux, 590
Tickle sense, 571, 572. *See also* Tactile sensations.
  anterolateral system and, 573
  scratch reflex and, 664
Tidal volume, 469, 469*f*
  minute respiratory volume and, 471
Tight junctions
  of brain capillaries, 749
  of gastric mucosa, 799–800
  renal tubular, 324, 325*f*, 327–328
Tissue capillarity, high altitude and, 529
Tissue factor, 455, 455*f*, 456
  prothrombin time and, 461
Tissue gel, 180–181
Tissue plasminogen activator (t-PA)
  for cardiogenic shock, 259
  clot lysis and, 457
  for pulmonary embolism, 459
  for thrombotic occlusion, 459
Tissue thromboplastin. *See* Tissue factor.
Tissue typing, 449
Titin, 73, 73*f*
Titratable acid, 389–390
TNF (tumor necrosis factor), in inflammation, 430, 430*f*
Tolerance, immune, 442
Tone
  muscle. *See* Muscle tone.
  sympathetic and parasympathetic, 737
Tonic contraction, of gastrointestinal smooth muscle, 755, 756
Tonic receptors, 562
Tonic seizures, 725
Tonic-clonic seizures, 725
Tonometry, 607, 607*f*
Tonotopic maps, 640
Torsades de pointes, 147, 148*f*
Total body water
  measurement of, 289
  regulation of, 345
Total lung capacity, 469, 469*f*
  determination of, 471
Total peripheral resistance, 163. *See also* Vascular resistance.
  cardiac output and, 230–231, 230*f*
    elevated, 232–233
  in hypovolemic shock, 274
  renal–body fluid system and, 216–217, 216*f*, 217*f*
  renin-angiotensin system and, 223
  volume-loading hypertension and, 219, 220, 220*f*
Touch, 571. *See also* Tactile receptors; Tactile sensations.
  pathways into central nervous system, 573
Toxic substances
  acute tubular necrosis caused by, 401
  bitter taste of, 646
t-PA. *See* Tissue plasminogen activator (t-PA).
Trace elements, 856–857
Trachea, 472, 472*f*
Tractus solitarius, 203. *See also* Nucleus tractus solitarius.
  autonomic control by, 739
  baroreceptors and, 205, 206
  swallowing and, 764
  taste signals and, 647–648, 648*f*
Tranquilizers, reward or punishment centers and, 718
Transamination
  in amino acid synthesis, 834, 834*f*, 840
  in deamination, 834–835
Transcellular fluid, 286
Transcortin, 923
Transcription, 27, 27*f*, 29*f*, 30–31
  hormonal action and, 888, 889*f*, 891
    by cortisol, 931
    by growth hormone, 899
    by insulin, 944
    by thyroid hormones, 910, 911*f*
  in postsynaptic neuron, 549, 549*f*
  regulation of, 35–36, 35*f*
Transcription factors, 35–36, 35*f*
  thyroid hormone receptors as, 891
Transcytosis, in capillary endothelium, 178
Transducin, 613, 613*f*
Transfer RNA (tRNA), 31, 32, 32*f*, 34, 34*f*
Transferrin, 418, 418*f*, 419–420, 840
Transfusion, for shock, 280–281
  irreversible, 278, 278*f*
Transfusion reactions, 445, 446, 448–449
  acute renal failure in, 448–449
  Rh blood types and, 447
Translation, 27, 27*f*, 33–35, 34*f*. *See also* Protein(s), synthesis of.
  growth hormone and, 899
Transmitter substances. *See* Neurotransmitters.
Transmitter vesicles, 547–548, 550
  memory and, 708
  of neuropeptides, 551
  recycling of, 550–551
Transplantation of tissues and organs, 449–450
  kidney transplantation, 409
Transport. *See* Active transport; Diffusion; Membrane transport.
Transport maximum, renal tubular, 326–327, 327*f*, 327*t*
Transport proteins, 45, 46*f*. *See also* Carrier proteins; Protein channels.
Transport vesicles, 20–21, 20*f*
Transpulmonary pressure, 466*f*, 467
Transverse (T) tubules
  of cardiac muscle, 103–104, 104*f*
  of skeletal muscle, 73*f*, 87, 87*f*, 88–89, 88*f*
Trauma
  growth hormone secretion in, 901, 902
  hypovolemic shock in, 279
Tremor
  intention tremor, 687–688, 689
  in Parkinson's disease, 693
  thyroid hormones and, 913
Treppe, 80
TRH. *See* Thyrotropin-releasing hormone (TRH).
Triamterene, 332, 333*f*, 399
Trichinosis, 430
Tricuspid valve, 106–107
  first heart sound and, 265, 266, 266*f*
  as reference level for pressure, 174–175, 174*f*

Tricyclic antidepressants, 727
Trigeminal nerve, sensory nuclei of, 574
Trigeminal neuralgia, 590
Triglycerides. *See also* Fatty acids.
in cell, 12
as neutral fat globules, 14
chemical structure of, 819
in chylomicrons, 819–820
dietary, 791–792, 791*f*
digestion of, 789, 791*f*
bile salts and, 792
emulsification for, 792
by pancreatic lipase, 792, 792*f*
in stomach, 792
energy production from, 822–825. *See also* Fats, as energy source.
regulation of, 825–826
functions of, 819
hydrolysis of, 820, 822
in lipoproteins, 821, 821*t*
in liver, 821–822
resynthesis of, in intestinal epithelium, 797, 819
storage of, 821–822. *See also* Adipose tissue.
synthesis of, 821–822
from carbohydrates, 824–825, 824*f*
from proteins, 825
thyroid hormones and, 912
Trigone, 307*f*, 308, 308*f*, 309
Triiodothyronine ($T_3$), 907. *See also* Reverse $T_3$ ($RT_3$); Thyroid hormones.
compared to thyroxine, 907
mechanism of action, 891
thyroxine converted to, 910
tRNA. *See* Transfer RNA (tRNA).
Trophoblast cells, 1004, 1004*f*, 1005, 1005*f*
estrogen and progesterone secreted by, 1008
glucose for fetus and, 1007
human chorionic gonadotropin secreted by, 1007–1008, 1007*f*
nutrition of embryo and, 1005, 1005*f*
placenta and, 1005, 1006*f*
Tropical sprue, 801
Tropomyosin, in skeletal muscle, 75–76, 75*f*
Troponin
calmodulin and, 891
in cardiac muscle, 103
in skeletal muscle, 75–76, 75*f*
Trypsin, 781, 791
Trypsin inhibitor, 781
Trypsinogen, 781
Tryptophan deficiency, 854
TSH. *See* Thyroid-stimulating hormone (TSH; thyrotropin).
Tuber cinereum, 897
Tuberculosis, 520
bacterial defenses in, 426
Tubular glands, 773, 777*f*. *See also* Oxyntic (gastric) glands; Pyloric glands.
Tubulin, 16
Tubuloglomerular feedback, 195, 319–321, 320*f*
Tufted cells, 651, 652
Tumor necrosis factor (TNF), in inflammation, 430, 430*f*
Turbulent blood flow, 161–162, 161*f*
Twitches, skeletal muscle, 79
Two-point discrimination, 578, 578*f*
Tympanic membrane, 633–634, 633*f*
damage to, 642
Tyrosine
hormones derived from, 882–884
in norepinephrine synthesis, 732
in thyroid hormone synthesis, 908–909, 909*f*, 914
Tyrosine kinases
insulin receptor and, 940–941, 941*f*
leptin receptor and, 888

**U**

Ubiquinone, 814
Ubiquitin, muscle atrophy and, 82
Ulcerative colitis, 771, 802–803
Ultimobranchial glands, 966
Ultrafiltration, into peritubular capillary, 323–324, 325
Ultrasonic flowmeter, 160–161, 161*f*
for cardiac output measurement, 240
Umami taste, 646
Umbilical arteries, 1005, 1006*f*, 1022, 1022*f*
Umbilical vein, 1005, 1006*f*
Unipolar limb leads, augmented, 126–127, 127*f*
axes of, 130, 130*f*
vectorial analysis of potentials in, 131
Unitary (visceral) smooth muscle, 91, 91*f*, 94*f*
action potentials in, 95, 96
excited by stretch, 96
number of fibers in, 96
spontaneous, 95*f*, 96
Unmyelinated nerve fibers, 67, 67*f*
classification of, 563, 563*f*, 564
Unsaturated fats
atherosclerosis prevention and, 829
blood cholesterol and, 827
formed in liver, 822
vitamin E and, 855
Uracil, 30, 31*t*
Urea
artificial kidney and, 410
chronic renal failure and, 406
diffusion through membrane channels, 47
formation by liver, 835, 839–840
ATP expended for, 859
placental diffusion of, 1007
reabsorption of, in kidney, 328–329, 328*f*, 333–334
in sweat, 870
urine concentration and, 348*t*, 350–351, 351*f*, 353
Urea recycling, 353
Urea transporters, 328–329, 333–334, 350, 353
Uremia, 406
plasma composition in, 410*t*
Ureterorenal reflex, 309
Ureters, 307*f*, 308–309, 308*f*
pain sensation in, 309
Urethra, 306, 307*f*
posterior, 307*f*, 308, 308*f*
micturition reflex and, 309
voluntary urination and, 310
Urethral glands, 973, 979
Urinary tract infection, septic shock secondary to, 280
Urinary tract obstruction
acute renal failure in, 399, 401
infection secondary to, 403–404
Urine
concentration of, 345, 346–353
basic requirements for, 347–348
in chronic renal failure, 405, 406*f*
countercurrent mechanism and, 348–349, 349*f*, 351–352, 352*f*, 353
disorders of, 354–355
distal tubule and collecting ducts and, 350, 350*f*
maximal level of, 347
obligatory volume and, 347, 353
quantification of, 354
specific gravity and, 347, 347*f*
summary of, 352–353, 352*f*
urea and, 350–351, 351*f*
dilution of, 345–346, 346*f*
in chronic renal failure, 405
disorders of, 354–355
quantification of, 354
Urine (*Continued*)
formation of, 310–312, 311*f*. *See also* Kidney(s), reabsorption by; Kidney(s), secretion by.
osmolarity of, specific gravity and, 347, 347*f*
pH of, 380, 380*t*
minimal, 388
specific gravity of, 347, 347*f*
transport from kidney to bladder, 308–309
volume of
obligatory, 347, 353
in pregnancy, 1010
water loss in, 286, 286*t*
Urine output, arterial blood pressure and, 337
Urobilin, 840–841
Urobilinogen, 840–841, 841*f*, 842
Urogenital diaphragm, 307*f*, 308
Urticaria, 443
Uterine milk, 995, 1004
Uterus, 987, 987*f*, 988*f*. *See also* Implantation; Labor.
contractility of, 1011–1012
hypothalamus and, 716
contraction of, oxytocin and, 905
estrogenic effects on, 993
involution of, after parturition, 1013–1014
parturition and, 1011–1013, 1012*f*
progesterone and, 994
Utilization coefficient, 499
Utricle, 674–675, 675*f*, 676–677
Uvula, of cerebellum, 678

**V**

Vagal reflex, to stop paroxysmal tachycardia, 148
Vagina, 987, 987*f*, 988*f*
estrogenic effects on, 993
Vagovagal reflexes
gastric muscular tone and, 766
gastric secretion and, 779
Vagus nerves
aortic baroreceptors and, 205
aortic bodies and, 508*f*, 509
arterial pressure and, 206, 736
bronchoconstriction and, 473
cardiac effects of
atrioventricular block as, 144
bradycardia as, 144
cardiac regulation by, 111, 111*f*, 119–120, 201, 202*f*
atrial stretch and, 208–209
sensory signals and, 203
vasomotor center and, 203, 208
coronary blood flow and, 247
duodenal mucous glands and, 786
food intake and, 846*f*, 848
gallbladder emptying and, 785
gastric secretions and, 779, 780, 780*f*
pepsinogen in, 779
ulcers and, 801
gastrointestinal innervation by, 756–757
reflexes and, 757
gastrointestinal regulation by, stomach emptying and, 767
pancreatic secretions and, 782
parasympathetic fibers in, 730, 731*f*
respiratory control and, 506
swallowing and, 764*f*, 765
taste signals and, 647
in vasovagal syncope, 204
Valvulae conniventes, 793, 793*f*
Valvular heart disease
cardiac hypertrophy in, 272
circulatory dynamics in, 268–269
congenital, 267
exercise and, 269
murmurs caused by, 267–268

Valvular heart disease (*Continued*)
regurgitation in, 267
rheumatic, 266–267
stenosis in, 267
van den Bergh reaction, 841–842
van't Hoff's law, 291
Varicose veins, 174
Varicosities
of postganglionic nerve endings, 732
of smooth muscle nerve endings, 94*f*, 95
Vas deferens, 973, 973*f*, 975–976
Vasa recta, 306, 307*f*
blood flow in, 317
countercurrent exchange in, 348, 351–352, 352*f*
Vascular capacitance, 167. *See also* Vascular compliance.
sympathetic control of, 168
Vascular compliance, 167. *See also* Vascular capacitance.
arterial, 167
pressure pulse reduction by, 168, 170
pressure pulse velocity and, 169–170
pulse pressure and, 168–169
venous, 167
Vascular distensibility, 167–168, 168*f*
Vascular endothelial growth factor (VEGF), 198
Vascular resistance, 162–165. *See also* Total peripheral resistance.
arterial pressure and, 165, 166
arterial pressure pulses and, 170
conductance and, 163, 164
diameter of vessel and, 164
hematocrit and, 164–165, 165*f*
pressure difference and, 159, 160
pulmonary. *See* Pulmonary vascular resistance.
in series and parallel circuits, 164, 164*f*
units of, 162–163
venous pressure and, 172
Vascular smooth muscle. *See also* Blood flow control.
aldosterone and, 927
autoregulation of blood flow and, 194–195
local factors controlling, 97
nitric oxide and, 195, 196*f*
Vascularity of tissues, blood flow regulation and, 197–198, 197*f*
Vasoactive intestinal peptide
gastric secretion and, 780
penile erection and, 978–979
Vasoconstriction
cutaneous, for temperature regulation, 872, 875, 876
of injured vessel, 451
ions with effect of, 200
tissue blood flow and, 165*f*, 166, 166*f*
Vasoconstrictor agent(s), 199
angiotensin II as, 199, 221
nitric oxide and, 196
antidiuretic hormone as, 199, 905
endothelin as, 196
limited long-term effect of, 200
Vasoconstrictor area, of medulla, 202, 202*f*, 203
baroreceptor signals and, 206
Vasoconstrictor system, sympathetic, 201–204, 202*f*
adrenal medullae and, 204
cerebral ischemia and, 209
hypothalamus and, 204
Vasoconstrictor tone, sympathetic, 203, 203*f*
Vasodilation
by carbon dioxide increase, 200
cutaneous, for temperature regulation, 872, 875, 877
Vasodilation (*Continued*)
ions with effect of, 200
in local blood flow control, 191, 192–193, 194, 196–197
nitric oxide and, 195–196, 196*f*
tissue factors and, 97
in septic shock, 280
Vasodilator agents, 199–200
for angina pectoris, 252
in cardiac muscle, 247
for essential hypertension, 226
in gastrointestinal tract, 761
limited long-term effect of, 200
in skeletal muscle, 243–244
Vasodilator area, of medulla, 202*f*, 203
Vasodilator system, sympathetic, 204, 204*f*
Vasodilator theory, of local blood flow regulation, 192–193
Vasomotion, of precapillary vessels, 178–179, 193
Vasomotor center of brain stem, 202–204, 204*f*
baroreceptors and, 6
chemoreceptors and, 208
CNS ischemic response and, 209
exercise and, 244
progressive shock and, 277
respiratory waves and, 210
Vasomotor waves, 210–211, 210*f*
Vasopressin. *See* Antidiuretic hormone (ADH; vasopressin).
Vasovagal syncope, 204
Vectorcardiogram, 134, 134*f*
Vegetative functions, of brain, 714
VEGF (vascular endothelial growth factor), 198
Veins
as blood reservoir, 175
blood volume in, 157, 158
distensibility of, 167–168, 168*f*
exercise-related contraction of, 244–245
functions of, 157, 171, 173–174, 175
in nervous control of arterial pressure, 205
in hypovolemic shock, 274
sympathetic innervation of, 201, 202*f*
temperature receptors in, 872
Venous admixture, 496, 496*f*
Venous dilation, acute, cardiac output and, 233
Venous plexus, cutaneous, 868, 868*f*
as blood reservoir, 175
heat conduction and, 868
Venous pooling of blood, 279
Venous pressures, 172–175. *See also* Blood pressure.
compression points and, 172, 172*f*
gravity and, 172–173, 173*f*, 174–175, 174*f*
measurement of, 174–175, 174*f*
reference level for, 174–175, 174*f*
Venous pump, 171, 173–174
Venous return
artificial respiration and, 523
calculation of, 237
in cardiac failure, 256, 257
cardiac output and, 110, 112, 229–230
in pathological conditions, 232–234, 233*f*
mean filling pressure and, 236–237, 236*f*
pressure gradient for, 237
resistance to, 237, 237*f*, 238*f*
exercise and, 245
increased blood volume and, 238
sympathetic stimulation and, 238–239
shock caused by decrease in, 273, 279, 280
Venous return curves, 234, 235–237
combinations of patterns of, 237, 238*f*
exercise and, 245, 245*f*
in heart failure. *See* Cardiac failure, quantitative graphical analysis of.
mean systemic filling pressure and, 235, 235*f*, 236–237, 236*f*, 238*f*
Venous return curves (*Continued*)
normal, 235–236, 235*f*
resistance to venous return and, 237, 237*f*, 238*f*
with simultaneous cardiac output curves, 238–240, 238*f*
Venous sinuses, of spleen, 175, 175*f*, 427–428, 427*f*
Venous system
damming of blood in, after myocardial infarction, 250, 255
lymph emptying into, 186, 186*f*
volume-pressure curve of, 167–168, 168*f*
Venous thrombosis, femoral, 459
Venous valves, 173–174, 174*f*
incompetent, 174
Ventilation. *See* Alveolar ventilation; Mechanical ventilation; Pulmonary ventilation.
Ventilation-perfusion ratio, 492–494
abnormalities of, 493–494
atelectasis and, 519
in emphysema, 494, 518
in pneumonia, 518–519, 519*f*
in tuberculosis, 520
hypoxia and, 520
Ventral lateral geniculate nucleus, 623
Ventral posterior medial nucleus of thalamus, 647–648, 648*f*
Ventral respiratory group, 505, 506, 506*f*
Ventricles, cardiac
as pumps, 106
synchronous contraction of, 119
transmission of impulse in, 118, 118*f*
Ventricular dilatation
chemical energy expended and, 109
circus movement secondary to, 251
QRS prolongation in, 137–138
Ventricular escape, 119–120, 145
Ventricular fibrillation, 149–151, 150*f*, 151*f*
circulatory arrest in, 281
in long QT syndromes, 147
after myocardial infarction, 250–251
paroxysmal tachycardia leading to, 149
Ventricular function curves, 110–111, 110*f*
Ventricular hypertrophy. *See also* Cardiac hypertrophy; Left ventricular hypertrophy.
axis deviation in, 135–136, 135*f*, 136*f*
high voltage in, 136*f*, 137
QRS prolongation in, 137–138
Ventricular paroxysmal tachycardia, 148–149, 149*f*
Ventricular pressure, cardiac cycle and, 105, 105*f*, 106
Ventricular rupture, 251
Ventricular syncytium, 102
Ventricular tachycardia, paroxysmal, 148–149, 149*f*
Ventricular volume, cardiac cycle and, 105, 105*f*, 106
Ventricular volume output curve, 110, 110*f*
Ventrobasal complex of thalamus, 574, 574*f*, 575*f*
anterolateral pathway and, 581, 581*f*
joint rotation and, 580*f*
pain fibers terminating in, 585
signals to motor cortex from, 670
thermal signals terminating in, 593
Venules, 177, 178*f*
function of, 157
Vermis, cerebellar, 681–682, 682*f*, 684, 686
Vertebral fracture, acceleratory forces causing, 531, 532–533
Very low-density lipoproteins (VLDLs), 820*f*, 821

Vesicointestinal reflex, 772
Vesicoureteral reflux, 309, 403–404
Vesicular channels, in capillary endothelium, 178
Vesicular follicles, 989
Vestibular apparatus, 674–676, 675*f*, 676*f*. *See also* Equilibrium.
  connections with central nervous system, 678, 678*f*, 694
  head rotation and, 676, 677, 677*f*
  linear acceleration and, 676–677
  motion sickness and, 804
  static equilibrium and, 676, 678
Vestibular membrane, 634–635
Vestibular nerve, 676, 678, 678*f*
Vestibular nuclei, 673*f*, 674, 678, 678*f*
  cerebellar input to, 683, 684
  motor fibers leading to, 670
  vomiting and, 804
Vestibulocerebellar tracts, 670, 683, 683*f*
Vestibulocerebellum, 686–687
Vestibulospinal tracts, 670, 672*f*, 674, 674*f*, 678, 678*f*
Vibration sense, 571, 572. *See also* Tactile sensations.
  pathways into central nervous system, 573, 579
Villi, intestinal. *See also* Enterocytes.
  absorption by, of water and electrolytes, 786–787
  central lacteal of, 793*f*, 794
  contractions of, 769
  epithelium of, 786
  gluten enteropathy and, 801
  pits between. *See* Crypts of Lieberkühn.
  structure of, 793–794, 793*f*
  vasculature of, 761, 761*f*
    countercurrent flow in, 761–762
Villi, placental, 1005, 1006*f*
  glucose diffusion and, 1007
Virchow-Robin space, 743, 743*f*
Viruses, 17–18, 18*f*
  neutralization of, by complement, 439
Viscera
  control of. *See* Autonomic nervous system.
  insensitive to pain, 589
  temperature receptors in, 872
Visceral pain, 588–590, 589*f*
Visceral reflexes, 729
Visceral sensations, 571
Visceral smooth muscle, 91. *See also* Unitary (visceral) smooth muscle.
Viscosity. *See* Blood, viscosity of.
Visual acuity, 604–605, 604*f*
  accommodation and, 631
  in central retina, 619
Visual association areas, 624–625
Visual contrast, 618, 626
Visual cortex, 623, 624–626, 624*f*, 625*f*
  fusion of two images and, 630
  reading and, 704*f*, 705
Visual fields, 627, 627*f*
Visual image(s)
  analysis of
    neuronal patterns in, 626–627, 626*f*
    two pathways for, 626
  fusion of, 625, 630–631
    lack of, 630–631, 630*f*
Visual information, interpretation of, 701, 701*f*
Visual pathways, 623–624, 623*f*
Visual purple. *See* Rhodopsin.
Visual receptive aphasia, 703
Vital capacity, 469, 469*f*
Vitamin(s), 852–855. *See also specific vitamins.*
  daily requirements of, 852, 853*t*
Vitamin(s) (*Continued*)
  deficiencies of
    of B vitamins, vasodilation in, 194
    combined, 854
    in starvation, 852
  in fetus, 1020
  storage in body, 852–853
  thyroid hormones and, 912
Vitamin A, 853
  in retina, 611, 611*f*, 612
  stored in liver, 840, 852
Vitamin $B_1$ (thiamine)
  colon bacteria and, 798
  deficiency of, 853. *See also* Beriberi.
  metabolic function of, 853
Vitamin $B_2$ (riboflavin), 854
Vitamin $B_6$ (pyridoxine), 854–855
  amino acid synthesis and, 834, 854
Vitamin $B_{12}$, 854
  colon bacteria and, 798
  in fetus, 1020
  intrinsic factor and, 778, 800, 854. *See also* Pernicious anemia.
  red blood cell production and, 417, 420
  stored in liver, 840
Vitamin C, 855
  in fetus, 1020
  neonatal need for, 1025
  osteoporosis secondary to, 969
Vitamin D, 855, 960–962, 961*f*
  actions of, 962
  calcium absorption and, 796, 855, 962, 964–965
  calcium excretion and, 962
  deficiency of
    hyperparathyroidism secondary to, 968
    rickets in, 968–969
  in fetus, 1020
  for hypoparathyroidism, 967
  neonatal need for, 1025, 1026
  parathyroid hormone and, 961–962, 961*f*
  phosphate absorption and, 962, 964–965
  phosphate excretion and, 962
  in pregnancy, 1010
  receptors for, 962
  renal calcium reabsorption and, 368–369
  renal hydroxylation of, 304, 961
    impaired in renal failure, 406–407
    parathyroid hormone and, 964–965
  stored in liver, 840, 852
Vitamin D–resistant rickets, 969
Vitamin E, 855
  in fetus, 1020
Vitamin K, 855
  clotting factor deficiencies and, 458, 855
  colon bacteria and, 798, 855
  in fetus, 1020
  hepatic requirement for, 840
  impaired absorption of, 458, 802
  in pregnancy, 1010
  prothrombin activation and, 453
  for surgical patients, 458
  warfarin and, 459–460
Vitreous humor, 606, 606*f*
VLDLs (very low-density lipoproteins), 820*f*, 821
Vocal folds, 474–475, 474*f*
Vocalization, 474–475
Volley principle, 638
Voltage clamp, 62–63, 62*f*
Voltage-gated channels, 47, 48, 49*f*. *See also* Calcium ion channels, voltage-gated; Potassium ion channels, voltage-gated; Sodium ion channels, voltage-gated.
  of nerve membrane, 61–63, 61*f*, 62*f*
Volume reflex, atrial, 208
Volume-loading hypertension, 218–219, 218*f*, 220*f*
Volume-pressure curves, of arterial and venous systems, 167–168, 168*f*
Volume-pressure diagram, of cardiac cycle, 108–109, 108*f*, 109*f*
Volume-pressure work, cardiac, 108
Vomiting, 803–804, 803*f*
  aversion to foods causing, 651
  hyponatremia caused by, 294–295
  metabolic acidosis caused by, 393
  metabolic alkalosis caused by, 393, 804
  obstruction as cause of, 804, 804*f*
Vomiting center, 803, 803*f*, 804
  nausea and, 804
von Willebrand factor, platelets and, 452
von Willebrand's disease, 458

**W**

W ganglion cells, 619, 630
Walking movements, 664
Warfarin, 459–460
Warmth receptors, 592–593, 592*f*. *See also* Thermoreceptive senses.
Waste products, renal excretion of, 303, 311–312, 330
Water
  in cell, 11
  diffusion through capillary pores, 179–180, 180*t*
  diffusion through cell membrane, 46, 47, 51–52, 51*f*, 290
  in feces, 798
  in gastrointestinal secretions, 774–775
  intake of, daily, 285, 286*t*
  intestinal absorption of
    in colon, 797–798
    in small intestine, 794, 795
  intestinal secretion of, 786–787
  loss of, daily, 285–286, 286*t*
  in pancreatic secretions, 781, 782, 783*f*
  reabsorption by kidneys, 324, 328, 328*f*
    angiotensin II and, 338–339, 338*f*
    antidiuretic hormone and, 339, 339*f*, 345, 716
    atrial natriuretic peptide and, 339
    estrogen and, 994
    inulin concentration and, 334, 334*f*
    in loop of Henle, 330–331, 330*f*
    in pregnancy, 1011
  renal excretion of, hypothalamus and, 716
  renal regulation of, 303
  total body
    measurement of, 289
    regulation of, 345
  vapor pressure of, 486, 487
    altitude and, 527
    in alveoli, 527
Weber-Fechner principle, 579
Weight, body. *See also* Obesity.
  hypertension and, 225
  thyroid hormones and, 912
Weight loss
  abnormal, 851–852
  in obese patients, 851
Weightlessness, 533–534
Wernicke aphasia, 703, 704
Wernicke area, 699–700, 699*f*, 701, 701*f*
  aphasia related to, 703, 704
  auditory areas and, 702, 704–705, 704*f*
  hemispheric dominance and, 701, 702, 705
  meaning of sounds and, 641
  visual information and, 701, 702, 704*f*, 705

White blood cell count, in neonate, 1024
White blood cells. *See* Leukocytes (white blood cells).
White muscle, 79
White pulp, of spleen, 175
White ramus(i), 729, 730*f*
Withdrawal reflexes, 662–663
Word blindness, 701, 703
Word deafness, 703
Work, of breathing, 468
Work output
  of heart, 107–109, 108*f*, 109*f*, 110
  of skeletal muscle, 78
Working memory, 703, 706

**X**
X ganglion cells, 619, 624, 625
Xenograft, 449

**Y**
Y ganglion cells, 619, 624, 625, 626, 630

**Z**
Z disc, of skeletal muscle, 71, 72*f*, 73, 73*f*
  contraction mechanism and, 74, 74*f*, 75, 76
Zinc, 856
Zona fasciculata, 921*f*, 922
Zona glomerulosa, 921–922, 921*f*
Zona pellucida, fertilization and, 977, 1003
Zona reticularis, 921*f*, 922